

Carcinoma epidermóide do pênis: considerações epidemiológicas, histopatológicas, influência viral e tratamento cirúrgico

Penile squamous carcinoma: epidemiological, histopathological, viral influence and surgical considerations

Adriano Augusto Peclat de Paula,¹ Joaquim Caetano Almeida Netto,² Aparecido Divino da Cruz,³ Ruffo de Freitas Júnior⁴

Resumo

O carcinoma epidermóide do pênis, embora raro em países desenvolvidos, está associado à alta morbidade decorrente da própria doença e/ou de seu tratamento. O perfil social, econômico e cultural dos pacientes com carcinoma peniano dificulta o diagnóstico precoce, o tratamento e o seguimento dos enfermos. Os diferentes sistemas de estadiamento e a falta de padronização de condutas clínicas contribuem para vieses na avaliação individual dos casos e resultam em dificuldades na abordagem terapêutica. Não existem estudos prospectivos, randomizados e com amostragem suficiente que permitam estabelecer a conduta mais adequada nos diversos estádios da enfermidade. Algumas dúvidas referentes ao manejo das regiões inguinais permanecem ainda sem resposta. Neste contexto, merecem maior atenção os pacientes com ausência de linfonodos inguinais suspeitos, porém com tumores profundos e de alto grau histológico, o que caracteriza risco intermediário de doença oculta. Vários pacientes são submetidos à linfadenectomia desnecessariamente, enquanto uma parcela dos casos com doença inguinal oculta é colocada em vigilância, retardando-se o tratamento. Avanços nas técnicas de imunohistoquímica e biologia molecular têm permitido identificar o papel de vírus epiteliotrópicos, como o papilomavírus humano (HPV), na etiologia e prognóstico do carcinoma peniano. Estudos multicêntricos deveriam ser realizados na tentativa de identificar as principais variáveis de prognóstico do carcinoma epidermóide peniano, possibilitando assim uma melhor abordagem clínica destes tumores.

Palavras-chave: Neoplasias penianas; Carcinoma de células escamosas; Etiologia; Linfadenectomia; Epidemiologia; Morbidade; Condutas terapêuticas.

¹ Mestrando em Patologia Tropical, Serviço de Urologia Oncológica, Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG), GO

² Ph.D, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, GO

³ Ph.D, Departamento de Biologia, Núcleo de Pesquisas Replicon da Universidade Católica de Goiás, GO

⁴ Ph.D, Serviço de Ginecologia e Mama, Hospital Araújo Jorge da ACCG, GO

Endereço para correspondência: Adriano Augusto Peclat de Paula. Rua T 30 N° 1035 Apto1703 Setor Bueno Goiânia-GO. CEP 74210-060

E-mail: adrianopaula@brturbo.com.br

Abstract

Penile carcinoma is a rare disease in developed countries and is frequently associated to high morbidity due to the sickness itself or due to its treatment. The social, economical and cultural profiles of the penile cancer patients make early diagnosis, treatment and follow-up. The use of several different staging systems and the lack of standard clinical approaches lead to bias in isolated evaluations, resulting in controversies over its proper management. There is no prospective study or randomized large trial that establishes secure approach to qualify all stages of the disease. Questions related to the management of the groin regions remain unsolved. In this way, patients with normal inguinal lymph nodes and at intermediate risk of occult groin disease deserve more attention. Several patients undergo unnecessary lymphadenectomy while others with occult inguinal disease remain under surveillance, delaying the ideal treatment. The development of immunohistochemical and molecular biology techniques allowed the identification of the probable epitheliotrophic virus role in etiology and prognosis of penile carcinoma. Multi-institutional trials should be performed in order to identify the main variables for prognosis of penile carcinoma clearing, out the questions related to its best clinical management.

Key words: Penile neoplasms; Squamous cell carcinoma; Etiology; Lymphadenectomy; Epidemiology; Morbidity; Therapeutical approaches.

INTRODUÇÃO

O carcinoma peniano (CP) é uma neoplasia rara na América do Norte e Europa.¹

Porém, sua incidência ainda é preocupante em países da América Latina, África e Ásia.² A incidência de CP na Europa e nos Estados Unidos é de 0,8/100.000 homens/ano, entretanto, no Brasil representa entre cinco e 16% dos tumores malignos masculinos, variando conforme a região estudada.^{1,2} A escassez de publicações reflete a baixa incidência da doença em países ricos, e consequentemente a maioria dos trabalhos são provenientes de instituições isoladas e com pequena casuística. Assim, questões relevantes referentes ao manejo clínico do CP continuam em aberto.

METODOLOGIA

Foi realizada uma busca por artigos de língua inglesa ou portuguesa referentes ao carcinoma epidermóide de pênis usando-se os bancos de dados on-line PUBMED, MEDLINE, LILACS e OVID através das palavras-chave já citadas. Esta revisão incluiu artigos mais antigos de importância histórica até as mais recentes publicações do ano de 2004. As informações analisadas incluíram os aspectos da epidemiologia, etiologia, características histopatológicas, influência viral e tratamento cirúrgico do CP.

EPIDEMIOLOGIA

O CP é uma doença que acomete preferencialmente homens a partir da sexta década, com pico de incidência aos 80 anos.³ O *National Program Cancer Registries*

(Programa Nacional de Registro de Câncer) dos EUA revelou uma incidência média de 0,7 casos novos por 100.000 homens em 2001, sendo 0,8 para brancos, 0,5 para negros e 0,7 para hispânicos. Relatórios adicionais,⁴ todavia divulgaram uma tendência de maior incidência na raça negra, na proporção de 2:1. Dados atualizados sobre a incidência geral de CP no Brasil revelam uma variação de percentuais de diagnóstico de CP, que variam de 0,23% em Campinas (1991-1995) a 1,51% em Fortaleza (1996).⁵ O Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia (Goiás) registrou 54 casos de 1996 a 2000, com um coeficiente de incidência ajustada de 3,52 casos novos por 100.000 habitantes/ano.⁵

A análise do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) realizada por Rippentrop em 2004, mostrou que homens casados ou previamente casados identificam o CP em estádios iniciais mais freqüentemente que os solteiros. Por outro lado, existe uma preponderância de casos avançados entre jovens afro-americanos, resultando em maior mortalidade naquele grupo.⁶

A análise epidemiológica dos casos de CP indica que, em relação ao perfil sócio-econômico-cultural dos portadores, a neoplasia acomete principalmente homens da classe social e nível de instrução baixos, sendo que as áreas de maior incidência estão contidas nas regiões mais carentes dos países em desenvolvimento.¹ A demora na procura de atendimento médico também decorrente do baixo nível cultural dos pacientes é uma variável que prejudica o resultado do tratamento. Uma grande parcela dos casos de CP em estágio avançado necessita de tratamento cirúrgico mutilante que resulta

em repercussões psicológicas e funcionais desfavoráveis, situação que dificulta a reabilitação e a reintegração social. Lopes *et al.* publicaram em 1996 e 2000 duas séries sobre CP, nas quais mais de quinhentos pacientes foram excluídos em cada uma delas por apresentarem doença irrisecável, metastática ou por recusarem tratamento.^{7,8} Os dados apresentados por estes autores refletem o estágio avançado na apresentação e o baixo nível cultural dos enfermos. Dos pacientes incluídos naqueles estudos, 63,4% e 73,17% apresentavam tumores T3 e T4, também evidenciando doença local avançada. Slaton *et al.* (1997)⁹ e Theodorescu *et al.* (1987)¹⁰ relataram, respectivamente, taxas de 68,75 e 42,85% de CP localmente avançados. A Figura 1 ilustra um caso de CP localmente avançado do Serviço de Onco-Urologia do Hospital Araújo Jorge / Associação de Combate ao Câncer em Goiás.



Figura 1.

ETIOLOGIA

Os fatores de risco para o CP são múltiplos e, apesar de várias causas e fatores de risco terem sido descritos como a presença de fimose e do HPV, a neoplasia permanece com etiologia ainda incerta.¹¹

A incidência de fimose entre pacientes com CP é da ordem de 74%. Já a incidência de CP em países com prática de circuncisão neonatal, como Israel e EUA, é extremamente baixa, podendo chegar a índices menores que 1%.¹² Embora ainda não tenha sido encontrado um carcinógeno específico no esmegma, a ausência de circuncisão dificulta a higienização adequada da glande, que associada à presença de *Mycobacterium smegmatis*, além de causar irritação crônica do epitélio, contribui para a gênese do CP.¹³ A relação do esmegma com CP foi inicialmente descrita por Plaut e Kohn-Speyer¹³ já

em 1947 e por Dennis *et al.*¹⁴ em 1956. Dillner *et al.* (2000)¹¹ encontraram um risco 10 vezes maior para o desenvolvimento de CP em indivíduos portadores de fimose, inflamação crônica da glande (líquen escleroso e atrófico) e história de tratamento prévio com psoralen e raios ultravioletas A. Reddy e Baruah (1963) observaram uma redução em três vezes no risco de CP em indivíduos circuncidados na fase neonatal.¹⁵

Outros fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de CP incluem o tabagismo,¹⁶ o número elevado de parceiros sexuais, que aumentam o risco de infecção pelo HPV, além da história de escoriações penianas repetidas.¹¹

Outros autores estabelecem que a ausência ou precária higiene, decorrente ou não de fimose, seja o principal fator envolvido na gênese do CP.¹⁷

INFLUÊNCIA DO HPV NO CARCINOMA PENIANO

Estudos pioneiros sobre a influência do HPV no câncer de colo uterino estabeleceram entre eles incontestável correlação. Tais estudos foram essenciais para compreender o papel dos vírus epiteliotrópicos na patogênese dos carcinomas, incluindo o CP.^{18,19}

A coilocitose, termo usado para descrever alterações histológicas decorrentes de infecção pelo HPV, caracteriza-se por células uni ou binucleadas e cromatina hiper cromática circundada por citoplasma opaco ou vacuolizado. Alguns autores tentaram correlacionar a presença de coilocitose com pior prognóstico, contudo as evidências científicas ainda são insuficientes para suportar tal hipótese.^{8,18}

Considera-se a presença de fimose nos portadores de CP como facilitadora da infecção pelo HPV e de sua persistência, aumentando assim o risco de ocorrência de CP. Gross e Pfister (1993)²⁰ relataram a presença de HPV em indivíduos com CP, variando de acordo com o tipo histológico: 100% no carcinoma *in situ*, 47,4% no carcinoma basalóide e 35% no carcinoma escamoso convencional. Em outra série descrita por Gregoire *et al.* (1995)¹⁰ envolvendo 117 pacientes com CP, o DNA do HPV foi detectado por Reação de Cadeia da Polimerase (PCR) em 22,2% dos casos. A associação do DNA viral foi observada em 75% dos carcinomas basalóides e em apenas 11,1% dos carcinomas escamosos típicos. O genótipo de HPV mais frequentemente associado ao CP foi o 16.^{18,20} Os HPVs de maior risco oncogênico de CP foram os de genótipo 16, 18, 31 e 33.^{19,20}

Estudos utilizando PCR descrevem a presença de HPV em carcinoma peniano, variando de 30 a 100% dos casos.^{8,21-24} O genoma do HPV é identificado

mediante amplificação das regiões virais E6 e E7 que ficam integradas ao DNA de células infectadas, utilizando-se técnica de PCR. Cupp *et al.* (1995)²³ encontraram HPV em 55% dos indivíduos com carcinoma peniano invasor e 92% dos portadores de carcinoma *in situ* (CIS) e neoplasia intraepitelial do pênis (NIP), tendo sido genotipado o HPV 16 em 80% dos casos. O HPV 16 é o genótipo mais prevalente no carcinoma peniano, representando 90% dos vírus encontrados. Os HPVs considerados de alto risco oncogênico para CP são 16, 18, 45 e 56 e, os de médio risco os 31, 33, 35, 51, 52 e 58.^{22,23}

O mecanismo de indução e promoção tumoral dos CP causado pelo HPV ainda não está totalmente elucidado. Entretanto, especula-se que seja semelhante ao que acontece no carcinoma de colo uterino e vulva. Nestes tumores encontra-se hiper-expressão dos genes E6 e E7 e perda de expressão do gene L quando o DNA viral se incorpora ao genoma humano. As oncoproteínas E6 e E7 antagonizam as proteínas supressoras de tumor p53 e pRB, respectivamente, promovendo o crescimento celular desordenado.²²⁻²⁴

Girardi *et al.* (1992)²⁵ encontraram associação entre a presença do HPV 18 e pior prognóstico entre pacientes com câncer de colo de útero, achado também relatado em outras publicações.^{26,27} Por outro lado, alguns autores encontraram associação inversa, ou seja, a ausência de DNA do HPV em tumores de pior prognóstico. Higgins *et al.* (1991)²⁸ explicaram tal contradição, mediante a observação de eventual mutação ou deleção do p53 e pRb, e conseqüente inativação destes reguladores celulares, que ocorrem nas pacientes com câncer de colo uterino não associados ao HPV.

Existem apenas duas publicações associando a presença do DNA do HPV ao prognóstico do carcinoma peniano. Gregoire *et al.* (1998)²⁰ encontraram uma maior incidência de DNA de HPV entre carcinomas penianos de crescimento vertical de padrão mais agressivo e maior grau tumoral. Bezerra *et al.* (2001)⁸ num estudo de 82 pacientes com CP, encontraram DNA do HPV em cerca de 30% dos casos. A presença viral foi maior entre pacientes com menor embolização linfática tumoral, entretanto não influenciando o risco de metástase ou a sobrevida em 10 anos. A detecção de DNA viral foi maior entre pacientes com idade inferior a 40 anos, corroborando a transmissão do HPV por via sexual. Comparando-se a elevada prevalência de HPV na população geral assintomática (cerca de 9% em espécimes de circuncisão)¹⁶ com a baixa incidência de carcinoma peniano, conclui-se que o HPV é apenas um

co-fator na gênese deste tumor.

Considerando a ação do HPV no gene *p53* e sua conseqüente alteração da síntese da proteína p53, Martins *et al.* (2002)²⁹ estudaram o papel da imunoexpressão da proteína p53 e do antígeno de proliferação nuclear (PCNA) no CP. Neste estudo com 50 participantes, o PCNA não se associou ao tamanho e grau tumoral, risco de metástase ou de recidiva inguinal. Já a hiper-expressão de p53, no grupo com metástase inguinal, mostrou uma correlação positiva e estatisticamente significativa com o acometimento linfonodal, o grau e a profundidade do tumor.

HISTOPATOLOGIA

O tipo histológico mais freqüente de CP é o carcinoma epidermóide, também denominado espinocelular ou escamoso (CEC) que representa 95% dos tumores malignos do pênis.^{2,6} O carcinoma verrucoso é uma variante do CEC de CP, de comportamento clínico menos agressivo.³⁰ De modo adverso à tendência infiltrativa e ulcerada do CEC, o carcinoma verrucoso constitui uma lesão vegetante, de crescimento lento e com menor potencial de metastatização. Outros tipos histológicos mais raros incluem o carcinoma baso-celular, sarcoma de Kaposi, melanoma e linfoma.^{17,30}

A eritroplasia de Queyrat e a doença de Bowen eram erroneamente citadas como lesões pré-malignas.¹⁷ Na verdade ambas as lesões são malignas, porém não-invasivas. Hoje apenas a neoplasia intra-epitelial peniana (NIP) de alto grau é considerada como pré-maligna.²⁰

A graduação histológica mais comumente usada para o CP é a de Broders.^{31,32} Este sistema baseia-se fundamentalmente no grau de queratinização, número de mitoses e no pleomorfismo nuclear. Quatro graus são identificáveis, sendo o grau I referente às lesões bem diferenciadas e o IV aos tumores indiferenciados.³¹ Há variações da graduação de Broders em que apenas três graus são utilizados.³² Geralmente a graduação histológica correlaciona-se com a profundidade do tumor bem como com o risco de metástase inguinal. Vários autores³³⁻³⁵ encontraram associação entre lesões de alto grau, maior risco de comprometimento de linfonodos inguinais e maior risco de óbito pela doença. Solsona *et al.* (2001),³³ estudando 103 pacientes, correlacionaram tumores grau I e III com metástases inguinais em 15 e 75% dos casos, respectivamente. Slaton *et al.* (1997)³⁴ observaram que apenas 15% dos pacientes com menos de 50% de lesão indiferenciada apresentaram metástases, percentual que atinge 61% dos portadores de tumor com mais de 50% de lesão indiferenciada. Theodorescu

et al. (1996)³⁵ encontraram metástase linfonodal em 30 e 80% dos pacientes com tumores grau I e maior que I, respectivamente. Horenblas e Van Tinteren (1994)³⁶ chegaram a propor que a graduação histológica fosse levada em consideração no estadiamento, por ser um fator independente da sobrevida em análise multivariada.

ESTADIAMENTO

Existe grande dificuldade de padronização e aplicação clínica do estadiamento do câncer de pênis. O estágio TNM de 1978 levava em consideração o tamanho em centímetros (cm) da lesão no pênis, além do tradicional status linfonodal e presença ou não de metástases à distância. O estágio mais recente da União Internacional Contra o Câncer (UICC) é o TNM 2004, em que o tamanho tumoral (T) depende da profundidade de invasão, e não do tamanho em cm. Os demais componentes (N) e (M) que representam a presença de metástases em linfonodos regionais e à distância, respectivamente, também estão contemplados.³⁷ O grande problema é que o TNM 2004 é essencialmente um estágio patológico, uma vez que é impossível determinar clinicamente e com grande acurácia o nível de invasão tumoral e o real status linfonodal. A Tabela I mostra o resumo esquemático do TNM 2004. A importância do tamanho tumoral no estadiamento do CP foi discutida em diversas publicações.^{7,33,34,38} McDougal *et al.* (1986)³⁹ propuseram uma mudança no

consenso que tumores maiores que T2 têm risco de metástase que varia de 20 a 100%.^{9,33,34,36} Em algumas séries foi observado um maior número de metástases inguinais entre pacientes com tumores mais espessos.^{7,36,39} Os achados mencionados anteriormente são condizentes com o sistema de estadiamento adotado pela atual classificação da UICC.³⁷

A preocupação com o comprometimento linfonodal inguinal é justificada pelo seu grande impacto prognóstico. O acometimento de mais de dois linfonodos inguinais reflete um maior risco de recidiva e morte por doença. Fraley *et al.* (1989),⁴¹ Srinivas *et al.* (1987),⁴² Ravi (1993),⁴³ Horenblas e Van Tinteren (1994),³⁵ Lopes *et al.* (1996)⁷ encontraram taxas de sobrevida global de 67 a 88% para pacientes com até dois linfonodos comprometidos e de 7 a 54% para pacientes com mais de dois linfonodos positivos.

Outros fatores preditivos para metástase inguinal foram estudados por diversos autores, incluindo as embolizações linfática e venosa. Estes dois achados histológicos foram associados ao maior risco de metástase linfonodal no carcinoma de pênis, sendo sugerido que fossem usados no estadiamento e planejamento terapêutico.^{7,41}

A Figura 2 mostra o organograma de condutas adotado pelo Serviço de Onco-Urologia do Hospital Araújo Jorge (HAJ) da Associação de Combate ao Câncer em Goiás.

Tabela 1. Resumo esquemático do TNM 2004 para o Carcinoma Peniano.

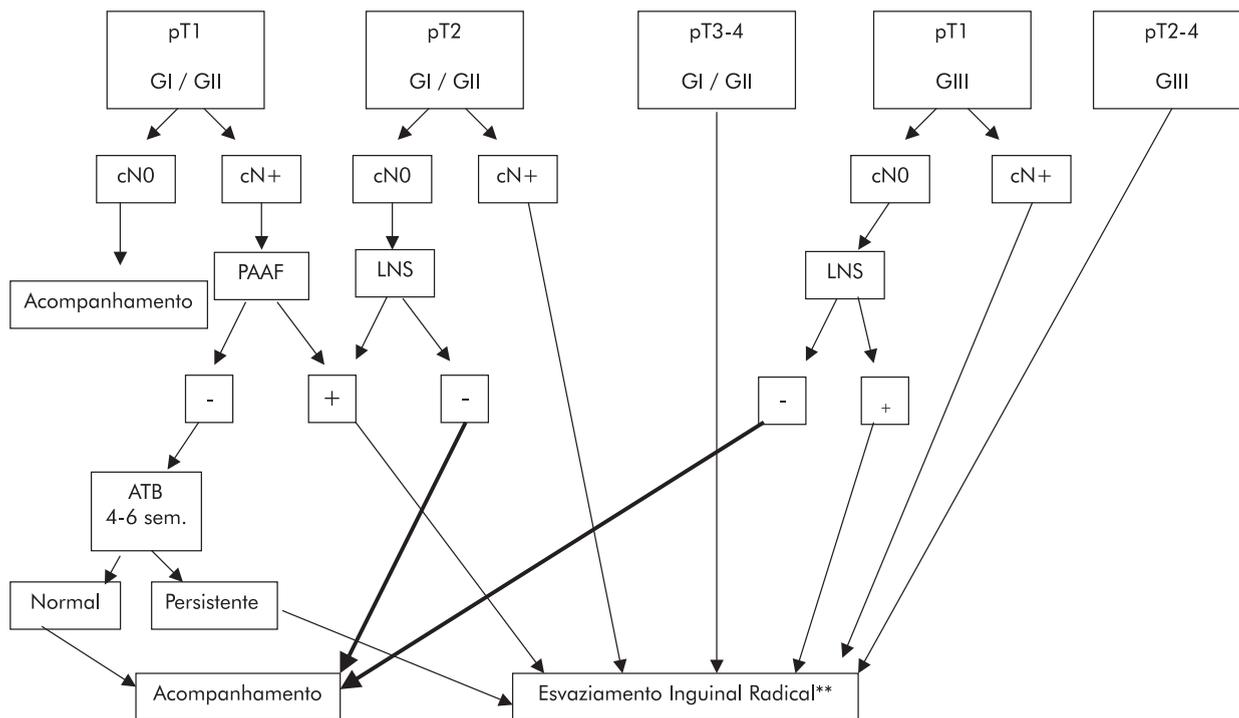
CARCINOMA DE PÊNIS	
Tis	In situ
Ta	Carcinoma Verrucoso Não-Invasivo
T1	Tecido Conjuntivo Sub-Epitelial
T2	Corpo Esponjoso, Cavernoso
T3	Uretra, Próstata
T4	Outras Estruturas Adjacentes
N1	Um Inguinal Superficial
N2	Inguinais Superficiais, Múltiplos ou Bilaterais
N3	Inguinal Profundo ou Pélvico

estadiamento baseado na profundidade tumoral e graduação histológica, sendo o estágio I composto por lesões superficiais e bem diferenciadas com risco de metástase quase inexistente e o estágio 2B, tumores de alto grau ou com invasão do corpo cavernoso e risco de acometimento linfonodal de até 88%. Parra (1985)⁴⁰ encontrou 12,5% e 100% de metástases inguinais nos pacientes com tumores T2 e T3, respectivamente. É

TRATAMENTO

O tratamento do CP consiste na abordagem da lesão primária e das regiões inguinais. A lesão primária deve ser tratada, preferencialmente, por cirurgia, cuja extensão varia desde prostatectomia, amputações parcial e total e até emasculação.⁴⁴ A abordagem radioterápica, por não permitir o correto estadiamento e por implicar em pior controle local da doença, fica reservada aos pacientes que recusam cirurgia. Outras formas de tratamento local, incluindo o emprego de laser, crioterapia e microcirurgia de Mohs, raramente são usadas no CP invasor.^{44,45}

A linfadenectomia terapêutica, com intuito de ressecar metástases linfonodais regionais, pode ser curativa em até 80% dos casos de micrometástases.^{39,45} Diante de adenomegalia inguinal suspeita está indicado o uso da punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Quando a PAAF é positiva deve-se proceder à linfadenectomia inguinal radical bilateral.^{46,47} Nos casos de PAAF negativa, porém com adenomegalia persistente após uso de antibióticos por 6 semanas, a taxa de falso



cN0= ausência de linfonodos inguinais suspeitos; cN+= linfonodos inguinais clinicamente suspeitos; LNS= linfonodo sentinela
 PAAF= punção aspirativa por agulha fina ; ATB=antibióticos
 **= diante de linfonodos comprometidos é necessário realizar TC pélvica para avaliar necessidade de esvaziamento pélvico (ilíaco)
 OBS: Independente do estágio, qualquer linfonodo inguinal suspeito deve ser submetido à PAAF; diante de PAAF positivo, deve-se realizar a linfadenectomia inguinal radical. PAAF negativo deve seguir o fluxograma.

Figura 2. Organograma de condutas de acordo com estágio patológico, grau tumoral e linfonodos inguinais suspeitos.

positivo é de 14 a 30%.⁴⁵⁻⁴⁷ Por outro lado, nos indivíduos clinicamente N0 (sem adenomegalia inguinal suspeita), apesar dos avanços na técnica de linfonodo sentinela e do emprego de linfadenectomia inguinal seletiva, o risco de falso negativo permanece consideravelmente alto, na ordem de 20%.⁴⁵⁻⁴⁷ As séries mais recentes, todas com mais de 80 participantes, revelam taxas de falso positivo e negativo variando de 26 a 51% e 29 a 41%, respectivamente.^{7,36,46}

Devido ao pequeno número de publicações e de inferências a partir de dados de trabalhos com número reduzido de participantes, não é possível inequivocadamente indicar a melhor abordagem para os pacientes N0, porém, com risco de metástase inguinal oculta. A falta de fatores preditivos seguros que estabeleçam o risco de metástase inguinal resulta em dúvidas quanto à indicação de linfadenectomia inguinal profilática. Neste contexto, alguns fatores devem ser considerados:

a- O portador de CP geralmente é de baixo nível econômico, social, cultural e higiênico, situação que acarreta presença de infecção associada ao tumor (risco de falso positivo) e difícil seguimento.^{1,2,7,8}

b- As características do tumor primário (grau tumoral, embolização venosa/linfática, variante histológica, profundidade tumoral) podem sugerir um risco aumentado de metástase inguinal oculta variando de 0 a 20%. Entretanto, até 80% dos pacientes N0 podem ser operados "desnecessariamente", ou seja, apresentarem ausência de metástases nos linfonodos ressecados (pN0);²⁴⁻²⁷

c- Diante de metástase inguinal unilateral, o risco de metástase contra-lateral é de 60% (ou seja, 40% dos pacientes se submeterão à linfadenectomia contra-lateral "desnecessária").⁴⁸

d- Morbidade do tratamento empregado.⁴⁹⁻⁵¹

Existe uma tendência à indicação rotineira de linfadenectomia inguinal bilateral profilática para os pacientes clinicamente N0 com CP maiores que pT1 e grau de diferenciação tumoral maior ou igual a II. Esta conduta baseia-se em cinco estudos retrospectivos, incluindo três deles com menos de 70 participantes.^{39,41,43,49,52} Uma análise crítica destes trabalhos revela que dentre os pacientes submetidos à observação e, subsequente linfadenectomia terapêutica

(tardia), vários não foram submetidos ao resgate cirúrgico, por apresentarem doença inguinal irremediável (Tabela 2). A vantagem sugerida da linfadenectomia profilática (imediate) sobre a terapêutica (de resgate) deve então ser analisada com cautela, já que boa parte dos pacientes candidatos à linfadenectomia tardia (resgate cirúrgico) não foram submetidos a esta abordagem (avaliação por intenção de tratamento e não tratamento realizado). O atraso em se apresentar para a cirurgia de resgate reflete o baixo nível sócio-econômico-cultural destes pacientes. A rotina empregada no Hospital A.C.Camargo (Hospital do Câncer de São Paulo), um dos mais tradicionais centros de tratamento de câncer do Brasil, é de indicar a linfadenectomia inguinal bilateral a todos pacientes com linfonodos inguinais suspeitos ou portadores de tumores infiltrativos.⁵³ Entretanto, não

existe, até o momento, evidência científica suficiente para se afirmar que a cirurgia de resgate perante falha inguinal precoce seja pior que a linfadenectomia inguinal profilática. Aplicando-se as regras da medicina baseada em evidência pode-se constatar que os dados referentes ao CP publicados até o momento alcançam apenas o Grau de Recomendação "C" e Nível "3", ou seja, recomendações a partir de práticas clínicas oriundas de séries de casos ou opiniões de especialistas.⁵⁴ Outros cinco artigos de revisão sobre carcinoma peniano também concluem que a tendência em indicar a linfadenectomia inguinal profilática para pacientes clinicamente N0 baseie-se em poucos artigos retrospectivos de relevância, além de sugerirem a realização de estudos prospectivos, multi-institucionais e com grande casuística para elucidar as dúvidas pendentes.⁵⁵⁻⁵⁹

Tabela 2. Análise crítica dos estudos em carcinoma de pênis

	Ano	No. Total Ptes	Linf. imediata Ptes / SLD5a PN+/pN0	Linf. Tardia Ptes / SLD5a PN+/pN0	Comentário
McDougal <i>et al.</i>	1986	65	24 / 75% 6 / 3	1 / 0 10 / 4*	Dos 24 pacientes da linfadenectomia imediata 9 eram pN) e 15 eram pN+. Só um paciente foi submetido a linfadenectomia tardia. Os autores trataram 4 pacientes com radioterapia inguinal terapêutica, resultando em 100% de óbito neste grupo. Apesar deste resultado catastrófico os autores afirmam que os resultados de radioterapia inguinal terapêutica não diferem muito dos resultados da linfadenectomia inguinal.
Fraley <i>et al.</i>	1989	58	22 / 75% 9 / 13	18 / 5,5% 18 / 0	Todos os pacientes submetidos à linfadenectomia tardia tinham três ou mais linfonodos comprometidos. 9,1% dos tratados com linfadenectomia imediata foram a óbito por doença. Dos 18 pacientes do grupo de linfadenectomia tardia, só 12 foram operados e apenas um ficou curado. Neste grupo 6 pacientes tinham doença irremediável.
Johson e Lo	1984	22	14 / 57% 14 / 0	8 / 13% 8	A média de linfonodos positivos no grupo de cirurgia tardia foi o dobro do grupo de linfadenectomia imediata. Todos os pacientes com mais de dois linfonodos comprometidos morreram por doença.
Ornellas <i>et al.</i>	1994	350	102** / 62% 54 / 48	42 / 8% 35 / 7	No grupo de linfadenectomia tardia três pacientes estavam sem doença em cinco anos. O grupo de linfadenectomia tardia possuía mais pacientes com pN+ comparado ao grupo de cirurgia imediata (80% x 52,9%).
Ravi <i>et al.</i> ***	1993	423	113 / 100% 20 / 93	21 / 76% 21 / 0	Três pacientes do grupo tardio só aceitaram cirurgia após doença inguinal ulcerada. Os autores recomendam vigilância e seguimento rigoroso dos pacientes N0, ao invés de esvaziamento profilático.

* Quatro pacientes permaneceram N0 e não foram operados (falso positivo). Dos seis pacientes restantes, um operou e morreu, os outros cinco foram irradiados (todos foram a óbito por doença).

** Na verdade havia 136 pacientes no grupo de cirurgia imediata - 34 excluídos devido ao caráter paliativo da cirurgia e 46 pacientes no grupo de linfadenectomia tardia (4 excluídos pelo mesmo motivo).

*** É o único estudo que compara linfadenectomia tardia (porém com falha inguinal não ulcerada) com linfadenectomia imediata e recomenda vigilância rigorosa para pacientes N0, ao invés de incentivar cirurgia profilática. Esta recomendação é devido à alta morbidade e alto índice de pN0 nos pacientes sem linfonodos suspeitos.

Segundo Ravi (1993),⁴³ autor de uma das maiores séries de pacientes com CP, a alta morbidade da linfadenectomia inguinal torna quase proibitiva sua indicação rotineira a todos os portadores de carcinoma peniano, pois inclui complicações precoces como flebite, infecção de sítio cirúrgico, sepse, deiscência de ferida, necrose de retalho, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, ruptura de vasos femorais e morte. Já Ornellas *et al.* (1991)⁵¹ relataram uma baixa taxa de morbidade em sua série com 112 pacientes submetidos à linfadenectomia inguinal ou inguino-ílfaca. As complicações tardias da linfadenectomia podem gerar linfedema peno-escrotal e de membros inferiores, dor crônica, erisipelas de repetição e incapacidade funcional.⁴⁸⁻⁵¹ As taxas de morbidade associadas linfadenectomia inguinal variam de 14 a 68%, exigindo reflexão e bom senso do cirurgião diante do paciente com CP.⁴⁸⁻⁵¹

CONCLUSÃO

O carcinoma peniano é uma doença ainda pouco estudada por ser rara em países desenvolvidos. Estudos mais recentes vêm permitindo a identificação de novos fatores de risco para o CP, outrora desconhecidos, como a infecção persistente pelo HPV. O baixo perfil social, econômico e cultural dos pacientes gera retardo na procura de ajuda médica e conseqüente dificuldade para seguimento e tratamento. A morbidade do tratamento cirúrgico, além de distúrbios psicológicos, pode gerar incapacidade funcional em grande parte dos pacientes operados. Por outro lado, a linfadenectomia inguinal pode curar até 80% dos pacientes. Todavia, a falta de estudos prospectivos, multicêntricos, com casuística satisfatória, mantém incertezas quanto à escolha da melhor conduta terapêutica principalmente nos pacientes com alto risco de doença inguinal oculta.

REFERÊNCIAS

1. Brumini R. Resultados. In: Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-80. Rio de Janeiro: Campanha Nacional de Combate ao Câncer: Ministério da Saúde; 1982. p. 118-9.
2. Droller MJ. Carcinoma of the penis an overview. *Urol Clin North Am.* 1980;7:783-4.
3. Derrick FC, Lynch KM, Kretkowsky RC, Yarbrough WJ. Epidermoid carcinoma of the penis computer analysis of 87 cases. *J Urol.* 1973;110:303-5.
4. Muir CS, Nectoux J. Epidemiology of cancer of the testis and penis. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1979;53:153-64.
5. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Câncer no Brasil: dados de registros de base populacional. Rio de Janeiro (Brasil): INCA, 2003.
6. Rippentrop JM, Joslyn SA, Konety BR. Squamous cell carcinoma of the penis evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer.* 2004 Sep 15;101(6):1357-63.
7. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol.* 1996;156:1637-41.
8. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer.* 2001;91:2315-21.
9. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW Jr, Tamboli P, Ro JY. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol.* 1997;165(4):1138-42.
10. Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, Morash C, Fair WR. Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J Urol.* 1996;155(5):1626-31.
11. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;(205):189-93.
12. Licklider S. Jewish penile carcinoma. *J Urol.* 1961;121:86-98.
13. Plaut A, Kohn-Speyer AC. Carcinogenic action of smegma. *Science.* 1947;105:391-3.
14. Dennis EJ, Heins HC, Latham E, Mciver FA, Pratt-Thomas HR. The carcinogenic effect of human smegma: an experimental study. I. Preliminary report. *Cancer.* 1956;9(4):671-80.
15. Reddy DG, Baruah IK. Carcinogenic action of human smegma. *Arch Pathol.* 1963 Apr;75:414-20.
16. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behavior? *Br Med J.* 1987;295:1306-8.
17. Beggs JH, Sprat JS. Epidermoid carcinoma of penis. *J Urol.* 1964;91:166.
18. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, Haas GP, Lancaster WD. Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penile-invasive squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:1705-9.
19. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J.* 1984;3:1151.

20. Gross G, Fister HP. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immuno (Berl)*. 1993;193(1):35-44.
21. McCance DJ, Kalache A, Ashdown K, Andrade L, Menezes F, Smith P, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. *Int J Cancer*. 1986;37:55-9.
22. Sarkar FH, Miles BJ, Plieth DH, Crissman JD. Detection of human papillomavirus in squamous neoplasm of the penis. *J Urol*. 1992;147:389.
23. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TE, Espy MJ. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol*. 1995;154(3):1024-9.
24. Antonio MTC, Silva Aparecido DC, Cláudio C, Silva FR, Borges MPC. Genotipagem de papiloma vírus humano em paciente com papilomatose laríngea recorrente. *Rev Bras Cancerol*. 2003;49(3):167-74.
25. Girardi F, Fuchs P, Haas J. Prognostic importance of human papillomavirus type 16 DNA in cervical cancer. *Cancer*. 1992;89(10):2502-4.
26. Walker J, Bloss JD, Liao SY, Berman M, Bergen S, Wilczynski SP. Human papillomavirus genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol*. 1989;74(5):781-5.
27. Rose BR, Thompson CH, Cossart YE, Elliot PE, Tattersall MH. Papillomavirus DNA and prognosis in cervical cancer. *Lancet*. 1990 May 19;335(8689):1171-4.
28. Higgins GD, Davy M, Roder D, Uzelin DM, Phillips GE, Burrell CJ. Increased age and mortality associated with cervical carcinomas negative for human papillomavirus RNA. *Lancet*. 1991 Oct 12;338(8772):910-3.
29. Martins ACP, Faria SM, Cologna AJ, Suaid HJ, Tucci S Jr. Immunoexpression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen in penile carcinoma. *J Urol*. 2002;167:89-92.
30. World Health Organization; Eble J, editor. Classification of tumours pathology and genetics: tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC; 2004. (WHO blue books).
31. Broders AC. Carcinoma: grading and practical applications. *Arch Pathol Lab Med*. 1926;2:376-81.
32. Lucia MS, Miller GJ. Histopathology of malignant lesions of the penis. *Urol Clin North Am*. 1991;19(2):227-46.
33. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricos JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol*. 2001;165(5):1506-9.
34. Joel W, Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW Jr, Tamboli P, et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol*. 2001;165(5):1138-42.
35. Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, Morash C, Fair WR. Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J Urol*. 1996;155(5):1626-31.
36. Horenblas S, Van Tinteren H. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol*. 1994;151:1239.
37. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. TNM: classificação de tumores malignos. 6a ed. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2004.
38. d'ancona CA, de Lucena RGL, Querne FAL, Martins MH, Denardi F, Netto NR Jr. Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. *J Urol*. 2004;172:498-501.
39. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, Killion LT. Treatment of carcinoma of penis: the case for primary lymphadenectomy. *J Urol*. 1986;136:38-41.
40. Parra RO. Accurate staging of carcinoma of the penis in men with nonpalpable inguinal lymph nodes by modified inguinal lymphadenectomy. *J Urol*. 1995;155(2):560-3.
41. Fraley EE, Zhang G, Manivel C, Niehans GA. The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. *J Urol*. 1989;142:1478-2.
42. Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, Sogani PC, Whitmore WF Jr. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol*. 1987;137(5):880-2.
43. Ravi R. Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. *Br J Urol*. 1993;72:817-9.
44. Skinner DG, Leadbetter WF, Kelley SB. The surgical management of squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol*. 1972;107:273-7.
45. Puras-Baez A, Rivera-Herrera J, Miranda G. Role of superficial inguinal lymphadenectomy in carcinoma of the penis [abstract 71]. *J Urol Suppl*. 1995;153:246A.
46. Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. *J Urol*. 2002;168(1):76-80.
47. Lopes A, Rossi BM, Fonseca FP, Morini S. Unreliability of modified inguinal lymphadenectomy for clinical staging of penile carcinoma. *Cancer*. 1996;77:2099-102.
48. Ekstrom T, Edsmyr F. Cancer of the penis: a clinical study of 229 cases. *Acta Chir Scand*. 1958;115:25-9.
49. Johnson DE, Lo RK. Complications of groin dissection in penile cancer: experience with 101 lymphadenectomies. *Urology*. 1984;24:312-4.
50. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous

- cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*. 2002;167:1638.
51. Ornellas AA, Seixas ALC, de Moraes JR. Analyses of 200 lymphadenectomies in patients with penile carcinoma. *J Urol*. 1991;146:330.
52. Ornellas AA, Seixas ALC, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol*. 1994;151:1244-9.
53. Lopes A, Fonseca FP, Rossi BM, Maia MAC. Carcinoma espinocelular do pênis. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 2a ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2002. p. 570-2.
54. Mark HE, Jay S, Barry DW, Steven HW, Jeffrey S, Bernard E, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56.
55. Siow WY, Cheng C. Penile cancer: current challenges. *Can J Urol*. 2005 Feb;12 Suppl 1:18-23; discussion 97-8.
56. Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2001 May;11(3):299-304.
57. Singh I, Khaitan A. Current trends in the management of carcinoma penis: a review. *Int Urol Nephrol*. 2003;35(2):215-25.
58. Sanchez-Ortiz RF, Pettaway CA. Natural history, management, and surveillance of recurrent squamous cell penile carcinoma: a risk-based approach. *Urol Clin North Am*. 2003 Nov;30(4):853-67.
59. Kroon BK, Horenblas S, Nieweg OE. Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. *J Surg Oncology*. 2005 Jan;89(1):43-50.