

Carcinoma do Pênis - Parte II

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 27 de junho de 2006

Participantes: Pompeo ACL, Koff W, Damião R, Carrerette FB, Martins PCV, Ornellas AA, Mattos Jr D, Gil AO, Dubourcq F, Carvalhal G, Sabaneeff J, Caponero R, Rui Filho RTF, Clark O

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer um guia prático, adequado à realidade brasileira, destacando as melhores evidências disponíveis relacionadas ao prognóstico e ao seguimento dos pacientes com carcinoma do pênis.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 7.

PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

A evolução do carcinoma epidermóide de pênis é insidiosa, com progressão loco-regional previsível. Esses tumores originam-se na glânde em 80% dos casos, no prepúcio, em 15% e, no sulco coronal, em 5%¹(D).

Quando a localização é glandar e superficial, a tendência é invadir o córion e, progressivamente, o corpo cavernoso e a uretra. Os de origem prepucial infiltram a lâmina própria, dartos e pele e, por serem em geral superficiais e mais diferenciados, tendem a ser menos agressivos²(D).

A disseminação do carcinoma epidermóide de pênis se faz, preferencialmente, por via linfática aos linfonodos inguinais, inicialmente superficiais e, a seguir, profundos. Disseminação para linfonodos pélvicos e à distância sem comprometimento inicial das regiões inguinais é excepcional, assim como metástases originadas de disseminação hematogênica³(C).

A extensão e a localização desses tumores no pênis e, principalmente, o comprometimento dos linfonodos inguinais e/ou ilíacos têm relação significativa com o prognóstico e a sobrevida dos pacientes⁴(C).

Os principais fatores prognósticos conhecidos do carcinoma epidermóide de pênis estão relacionados no quadro a seguir:

Fatores Prognósticos
Clínicos <ul style="list-style-type: none">• Condições clínicas• Co-morbidades
Estadiamento
Anatomopatológicos <ul style="list-style-type: none">• Tipo celular• Grau histológico• Nível de invasão• Espessura do tumor• Padrão de crescimento• Embolização vascular e linfática• Comprometimento linfonodal
Biomarcadores <ul style="list-style-type: none">• p53• Presença do genoma viral do HPV na célula tumoral

Condições Clínicas

O estado geral do paciente e co-morbidades influenciam na indicação terapêutica, resposta imunológica e, portanto, na evolução clínica. Pacientes em mau estado geral têm pouca tolerância a tratamentos invasivos e a quimioterapia sistêmica⁵(C).

Estadiamento

Como já referido, o comprometimento dos linfonodos regionais constitui o fator independente mais importante no prognóstico desses tumores, o que define a importância da sua avaliação criteriosa⁴(C). Pacientes com moléstia metastática à distância têm mau prognóstico e, raramente, sobrevida > 1 ano. A maioria dos pacientes tem, inicialmente, doença restrita ao pênis (70%-80%), linfonodos inguinais infiltrados em 20% e menos de 5% têm doença sistêmica e metástases à distância. Se tratados precocemente, os pacientes com doença localizada têm bom prognóstico³(C).

Um estudo envolvendo 13 pacientes com metástases linfonodais ilíacas, reconhecidamente fator de mau prognóstico, submetidos a linfadenectomias, verificou melhor evolução naqueles que apresentavam apenas um linfonodo comprometido⁵(C). Este fato demonstra que o número de linfonodos comprometidos interfere na evolução da doença.

Critérios Anatomopatológicos

Os tumores de pênis, de acordo com suas características histopatológicas e formas de apresentação, são classificados em: a) carcinoma epidermóide (mais comum), b) carcinoma basalóide, c) carcinoma verrucoso, d) carcinoma sarcomatoso, e) carcinoma epidermóide da variante verrucosa e f) carcinoma papilar⁶(C).

Em relação às metástases regionais e sobrevida foram identificados três grupos:

- **Bom Prognóstico:** verrucosos que, caracteristicamente, não apresentam metástases e as variedades papilares e epidermóides da variante verrucosa, que raramente as apresentam;
- **Prognóstico Intermediário:** carcinoma epidermóide;
- **Mau Prognóstico:** carcinomas basalóides e sarcomatóides, em geral, são invasivos e de alto grau, com incidência elevada de metástases e mortalidade. Estes últimos são muito raros (1% a 2%) e acometem pacientes mais jovens⁶(C).

O grau histológico é preditivo para envolvimento linfonodal. Segundo McDougal, pacientes com tumor grau I, em 45% dos casos, não apresentaram metástases, enquanto a quase totalidade dos pacientes com tumores grau II ou III evoluíram para invasão linfonodal. Este autor, estudando 76 pacientes com carcinoma epidermóide de pênis, verificou que 43 pacientes com tumores indiferenciados ou invasivos apresentaram metástases inguinais, contra apenas um dos portadores de tumores bem ou moderadamente diferenciados⁷(C).

Pompeo, estudando prospectivamente 50 pacientes com carcinoma epidermóide de pênis encontrou relação estatisticamente significativa entre maior graduação histológica e incidência de metástases. Detectou, concomitantemente, relação entre estadio cirúrgico mais avançado e invasão da lesão, bem como piora do prognóstico relacionada a maior número de linfonodos inguinais comprometidos. Pacientes com mais de três linfonodos comprometidos tratados cirurgicamente apresentaram 57,14% de progressão da doença contra nenhum com menos de três³(C).

Há correlação entre o padrão morfológico de crescimento e a evolução do carcinoma epidermóide de pênis com quatro padrões principais⁷(C):

- **Crescimento Superficial:** tumor plano, de padrão epidermóide bem diferenciado, inva-

dindo a lâmina própria superficialmente. Corresponde a 1/3 dos casos e tem baixa incidência de metástases inguinais. Nos casos mais avançados, pode apresentar nodulação com invasão de corpo cavernoso, aumentando o risco de disseminação tumoral;

- **Crescimento Vertical:** grande lesão ulcerada com padrão de crescimento sólido, ocorrendo em 20% dos pacientes. Habitualmente, são tumores invasivos no corpo cavernoso, com alto índice de metastatização;
- **Verrucoso:** cerca de 20% a 30% dos tumores de pênis são exofíticos com crescimento lento, com três padrões histológicos: verrucoso propriamente dito, papilar e condilomatoso. Apresentam baixo índice de metástases;
- **Multicêntrico:** definido como dois ou mais lesões separadas por tecido benigno. São tumores raros, sendo mais comuns no prepúcio e podem estar associados a líquen escleroso. Costumam recidivar localmente após ressecção da lesão primária, porém o índice de metástases é baixo.

Emerson et al. estudaram 22 pacientes com carcinoma epidermóide de pênis, tratados de 1989 a 1998, analisando a profundidade da lesão a partir da lâmina basal e a embolização vascular. A média de profundidade dos tumores metastáticos foi de 9,8 mm (10 pacientes) e verificaram, ainda, que tumores com espessura > 6 mm desenvolviam metástases na maioria dos casos, 6/7 pacientes⁸(C).

A dimensão do tumor primário, como fator independente, tem importância pouco definida do ponto de vista prognóstico. Este fato pode ser exemplificado pelo baixo índice de metástases em tumores verrucosos de grande tamanho⁹(C).

Os carcinomas verrucosos, quando comparados ao carcinoma epidermóide de pênis,

apresentam menos embolização linfática, metástase linfonodal e infiltração do corpo cavernoso¹⁰(C).

Biomarcadores

A proteína p53 é fator importante no prognóstico dos pacientes com carcinoma epidermóide de pênis, pois quanto maior o número de núcleos corados para a proteína (p53+), maior a ocorrência de óbito¹¹(C).

O estudo da associação do carcinoma epidermóide de pênis com infecção viral é importante para a determinação da prevalência dessa combinação (vírus e tumor) e da possível influência deste genoma viral na apresentação clínica e características anatomopatológicas destas neoplasias. Estes tumores podem ter apresentação mais anaplásica, quando associados à infecção viral, como demonstrado por alguns autores, que encontraram maior prevalência de tumores indiferenciados nos casos positivos para o HPV16¹²(D).

Esses dados são conflitantes, o estudo de 29 pacientes com carcinoma epidermóide de pênis invasivo encontrou positividade para a presença do HPV em 31%, não observaram diferença estatisticamente significativa quanto à graduação histológica ou à presença de metástases¹³(D).

Os diversos tipos patológicos de carcinoma epidermóide de pênis apresentam diferenças na prevalência de HPV. Assim, em displasias de alto grau, ocorrem em até 90% e em 42% do carcinoma epidermóide de pênis (maioria - tipos basalóide ou condilomatoso)^{14,15}(C). Os carcinomas condilomatosos apresentaram HPV em 45,5% dos casos, contra 26,7% nos pacientes com carcinoma epidermóide de pênis clássico¹⁰(C).

Por outro lado, os tumores sarcomatosos de pênis não mostram associação com o HPV¹⁶(C).

Gil et al. observaram que a presença do HPV16 nos tumores influenciou negativamente o prognóstico, pois de nove pacientes positivos para o tipo 16, cinco morreram devido ao tumor, em seguimento médio de 31,6 meses, o que corresponde a 41,67% do total de óbitos, valores estes com significância estatística¹⁷(C).

Lopes et al. estudaram 82 pacientes submetidos a penectomia e linfadenectomia inguinal bilateral, considerando os seguintes fatores prognósticos: positividade para a proteína p53, presença do HPV, espessura do tumor, graduação

histológica e embolização linfática. Concluíram que a presença de embolização linfática ou venosa, a positividade e grau de reatividade para a proteína p53 constituíram fatores independentes para a presença de linfonodos metastáticos. Positividade para o HPV e p53 se relacionou a pior prognóstico¹⁸(C).

SEGUIMENTO

O regime de seguimento dos pacientes portadores de carcinoma epidermóide de pênis não

CONCLUSÕES

Constituem fatores prognósticos relacionados ao carcinoma epidermóide de pênis:

- Estadio;
- Tipo Histológico;
- Graduação Histológica;
- Nível de Invasão do Tumor Primário;
- Embolização Vascular e Linfática;
- Espessura do Tumor Primário;
- Expressão do p53.

CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO PÊNIS - SEGUIMENTO

Δt	2 anos 4/4 meses	2 – 5 anos 6/6 meses	>5 anos anual
Propedêutica			
Radiografia de tórax	+	+	+
US / TC abdome + pelve *	anual	anual	-
Cintilografia óssea	anual	anual	se dores ósseas
Exame físico Hematológico	+	+	+

* se disponível ou US suspeita

é padrão e deve ser adaptado às características tumorais. Destaque-se que, em geral, a aderência dos pacientes é difícil, pois a maioria destes origina-se de regiões distantes e têm baixo nível socioeconômico. Assim, portadores de tumores verrucosos podem ser seguidos a intervalos longos, enquanto aqueles com neoplasias com histologia desfavorável e/ou estadios avançados devem ser avaliados com maior periodicidade, buscando detecção precoce de recidivas e, conseqüentemente, tratamento complementar.

O quadro a seguir mostra o seguimento preconizado para a maioria do carcinoma epidermóide de pênis.

Na atualidade, o tratamento do carcinoma epidermóide de pênis busca não apenas a cura da neoplasia, mas também a qualidade de vida. Com este objetivo, a reconstrução peniana no seguimento tardio dos pacientes

considerados curados é considerada empregando-se retalhos ou enxertos cutâneos. Objetiva-se o restabelecimento da imagem corpórea e também funcional, pois o emprego de próteses em pênis neo-formados pode permitir, inclusive, o relacionamento sexual próximo ao convencional.

CONFLITO DE INTERESSE

Dubourq F: Recebeu reembolso do laboratório Boehringer Ingelheim das despesas do Congresso Brasileiro de Urologia de 2006. Clark O: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio; honorários por apresentação, conferência, palestras, organização de atividade de ensino, consultoria e também recebeu financiamento para realização de pesquisas das empresas Schering-Plough, Astra-Zeneca, Novartis, Bayer, Bristol-Mayers, Eurofarma, Janssen-Cilag, Unimed e Sociedade Brasileira de Urologia nos últimos 5 anos.

REFERÊNCIAS

1. Droller MJ. Carcinoma of the penis: an overview. *Urol Clin North Am* 1980;7:783-4.
2. Young RH, Srigley JR, Amin MB. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and penis: Armed Forces Institute of Pathology Fascicle, Third Series. Washington, DC:Armed Forces Institute of Pathology;2000.
3. Pompeo ACL. Linfadenectomia inguinal estadiada em câncer do pênis: avaliação prospectiva de 50 pacientes [Tese de Livre Docência]. São Paulo:Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;1993. 124p.
4. 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;151:1239-43.
5. Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS. Iliac nodal metastases from carcinoma of the penis treated surgically. *BJU Int* 2000;86:690-3.
6. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol* 2001;9:111-20.
7. McDougal WS. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. *J Urol* 1995;154:1364-6.
8. Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, Geary WA, Eckert GJ, Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod Pathol* 2001;14:963-8.
9. 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;156:1637-42.
10. Bezerra AL, Lopes A, Landman G, Alencar GN, Torloni H, Villa LL. Clinicopathologic features and human papillomavirus DNA prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. *Am J Surg Pathol* 2001;25:673-8.
11. Gil AO, Pompeo ACL, Sarkis AS, Matsuo M, Motta THB, Arap S. Evaluation of the influence of protein p53 in penile carcinoma. *Braz J Urol* 2002;28:33-9.
12. 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.
13. Wiener JS, Effert PJ, Humphrey PA, Yu L, Liu ET, Walther PJ. Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in squamous cell carcinoma of the penis: a retrospective

- analysis of primary and metastatic lesions by differential polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1992;50:694-701.
14. Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, Ayala G, Ocampos S, Lancaster WD, et al. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:755-61.
 15. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;159: 1211-8.
 16. Lont AP, Gallee MP, Snijders P, Horenblas S. Sarcomatoid squamous cell carcinoma of the penis: a clinical and pathological study of 5 cases. *J Urol* 2004;172:932-5.
 17. Gil AO, Pompeo ACL, Goldstein PJ, Saldanha LB, Mesquita JLB, Arap S. Analysis of the association between human papillomavirus with penile carcinoma. *Braz J Urol* 2001;27:461-8.
 18. Lopes A, Bezerra AL, Pinto CA, Serrano SV, Mello CA, Villa LL. p53 as a new prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *J Urol* 2002;168:81-6.