

Urologia
Fundamental

CAPÍTULO
19

Câncer de Pênis

Antonio Carlos Lima Pompeo

INTRODUÇÃO

Câncer de pênis é neoplasia rara em países desenvolvidos, contrariamente ao que ocorre em regiões de baixo padrão socioeconômico. Nos Estados Unidos e na Europa, carcinoma epidermoide de pênis (CEP) representa 0,4 a 3% das neoplasias do homem, enquanto em alguns países da América do Sul e da África sua ocorrência atinge níveis muito expressivos. Na década de 1980, nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, CEP representava 16% dos tumores malignos em homens adultos e era a terceira neoplasia mais frequente do trato geniturinário, superada apenas pelos tumores de próstata e bexiga.

A prevalência desse câncer é maior na sexta década de vida, sendo pouco encontrado em jovens e raramente na infância. Estudos epidemiológicos mostram que acomete com mais frequência indivíduos incircuncidados, portadores de fimose e com más condições de higiene e nutrição. Infecção por certos subtipos de papilomavírus humano (HPV), principalmente dos grupos 16 e 18, também tem sido implicada na gênese tumoral, o que sugere que CEP possa ser uma moléstia sexualmente transmissível.

Várias entidades clínicas consideradas benignas, como eritroplasia de Queirat, doença de Bowen, leucoplasia, condiloma gigante ou doença de Buschke-Lowenstein, estão relacionadas ao desenvolvimento de neoplasia peniana e são reconhecidas como pré-malignas.

HISTOPATOLOGIA

O CEP representa cerca de 95% dos tumores malignos no pênis. Outras neoplasias, como melanomas e sarcomas, são exceções. Tumores metastáticos ao pênis também são muito raros, havendo relatos de casos originados na bexiga, na próstata e no retossigmoide.

Microscopicamente, CEP é constituído por células escamosas e forma tumorações exofíticas ou ulceradas que infiltram em diferentes profundidades os tecidos vizinhos. Sua graduação histológica é estabelecida de acordo com grau de atipia celular, número relativo de mitoses e presença de “pontes” intercelulares, agregados queratínicos e necrose tecidual. Com base nesses princípios, CEPs são classificados em três grupos bem diferenciados: grau I, moderadamente

diferenciados; grau II ou mal diferenciados; grau III. Essa classificação tem importância prognóstica. A probabilidade de metástases linfonodais aumenta com o grau de indiferenciação celular (25%, grau I; 50%, grau II e 80%, grau III).

HISTÓRIA NATURAL

O comportamento biológico do CEP tende a ser uniforme. Desenvolve-se sob a forma de lesão exofítica, superficial ou ulcerada, que pode se tornar invasiva. Ocorre mais comumente na glândula – cerca da metade dos casos – e no prepúcio, mas pode acometer a haste peniana e o escroto. Invasão uretral não é comum, sendo encontrada apenas em casos avançados, como ocorre com auto-amputação peniana por necrose tecidual.

Disseminação acontece predominantemente por via linfática para linfonodos inguinais, pélvicos e periaórticos. Comprometimento visceral é raro, bem como metástases por via hematogênica. A progressão da doença é lenta, e pacientes não tratados em geral morrem de complicações, como infecção inguinal, necrose e erosão dos vasos femorais.

DIAGNÓSTICO

Paciente apresenta lesão peniana com mau aspecto e odor, resistente a tratamento local, evolutiva e muitas vezes exsudativa, ocasionando dificuldades no convívio social e interferindo na qualidade de vida. Dor e sintomas sistêmicos são incomuns na apresentação inicial, quando 70 a 80% têm doença restrita ao pênis. Envolvimento dos linfonodos inguinais é visto em 10 a 30%, e somente em 1 a 3% a apresentação acompanha-se de metástases viscerais aos pulmões, fígado ou aos ossos.

O diagnóstico diferencial se faz com outras lesões penianas com comportamento biológico distinto.

ESTADIAMENTO

Além de orientar o tratamento, estadiamento tumoral fornece informações sobre probabilidade de cura e sobre o prognóstico. Exame físico criterioso pode levantar suspeita sobre infiltração tumoral e metástase

inguinal. Linfadenopatia à inspeção e à palpação não é conclusivo, visto que metade desses casos não tem comprometimento tumoral. Por outro lado, 10 a 20% dos que não apresentam linfadenopatia têm doença microscópica linfonodal.

Na fase inicial, raramente identificam-se metástases linfonodais. Ressonância magnética (RM) tem mais sensibilidade para isso, embora ultrassonografia (US) e tomografia computadorizada (TC), por suas maiores disponibilidades, sejam os exames mais empregados. Linfangiografia podálica, muito utilizada no passado, apresentava baixa especificidade e sensibilidade.





Linfocintilografia dinâmica com tecnécio marcado injetado perilesional e detectado nas regiões inguinais, pode ser indício de metástase, porém é um exame que ainda necessita de validação clínica.

Biópsias percutâneas têm valor limitado em virtude da grande possibilidade de resultados falso-negativos.

A escolha do método para avaliação de linfonodos inguinais em portadores de CEP ainda é contraditória. Isso se deve à dificuldade de distinguir entre processos infecciosos e neoplásicos. Por essa razão é que o estadiamento cirúrgico, por meio de linfadenectomia inguinal após tratamento da lesão primária, é o mais empregado, embora persistam controvérsias quanto a sua indicação, seu momento e sua extensão.

Os dois sistemas de estadiamento mais utilizados são TNM, da União Internacional Contra o Câncer (UICC), e de Jackson (Quadros 1 e 2). TNM fornece estadiamento mais detalhado, porém o de Jackson ainda é utilizado com frequência na prática clínica.

Quadro 1 – Sistema de estadiamento TNM-2002 – carcinoma epidermoide de pênis	
TNM	Descrição
T	Tumor primário
TX	Tumor primário não avaliado
T0	Sem evidências de tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Tumor verrugoso não invasivo
T1	Tumor invade o tecido conectivo subepitelial
T2	Tumor invade o corpo cavernoso ou esponjoso
T3	Tumor invade a uretra ou próstata
T4	Tumor invade outras estruturas adjacentes
N	Linfonodos regionais
NX	Linfonodos não avaliados
N0	Sem metástase em linfonodos
N1	Metástase única em linfonodo inguinal superficial
N2	Metástases múltiplas ou bilaterais em linfonodos inguinais superficiais
N3	Metástase(s) em linfonodo(s) inguinal(is) profundo(s) ou pélvico(s)
M	Metástases a distância
MX	Metástase não avaliada
M0	Sem metástase a distância
M0	Ausência de metástases
M1	Metástases presentes

Quadro 2 – Classificação de Jackson: Estadiamento do carcinoma de pênis			
Estádio I: Tumor limitado à glândula e/ou ao prepúcio Estádio II: Tumor invade corpo cavernoso Estádio III: Tumor com metástase(s) para linfonodo(s) inguinal(is) Estádio IV: Tumor invade estrutura adjacente ou presença de linfonodos inoperáveis ou metástase(s) a distância			
			
I	II	III	IV

TRATAMENTO

Tratamento de CEP deve ser individualizado, baseando-se nas características da lesão primária e no estadiamento.

Lesão primária: tratamento da lesão peniana visa a exérese completa do tumor com margem de segurança de 1 a 2 cm (Figura 1).

Na penectomia parcial, a uretra deve ser seccionada com 1 cm a mais que os corpos cavernosos, o que diminui os riscos de estenose e retração. Preservação de segmento peniano que permita atividade sexual satisfatória é sempre desejável, desde que não comprometa o resultado oncológico da operação. Extensão da excisão dependerá da localização e da dimensão do tumor. Lesão pequena no prepúcio pode ser tratada por postectomia, porém o índice de recorrência é de 30% e o seguimento clínico é obrigatório. Técnica de cirurgia micrográfica de Mohs constitui opção relatada por alguns autores para tumores de pequenas dimensões. Inclui remoção da lesão com exame microscópico de cada camada retirada. Embora essa técnica preserve a haste peniana, o tamanho da lesão constitui fator limitante para sua aplicação. Lesões ≥ 2 cm ou com histologia desfavorável apresentam alto índice de recidiva.

A partir dos anos 1980, uma opção ao tratamento cirúrgico de lesões pequenas e superficiais, tem sido o uso da fotorradiação com laser (laser Nd YAG, 3 a 6 mm e o CO₂ < 0,1 mm). A escolha da modalidade depende da preferência do cirurgião, disponibilidade

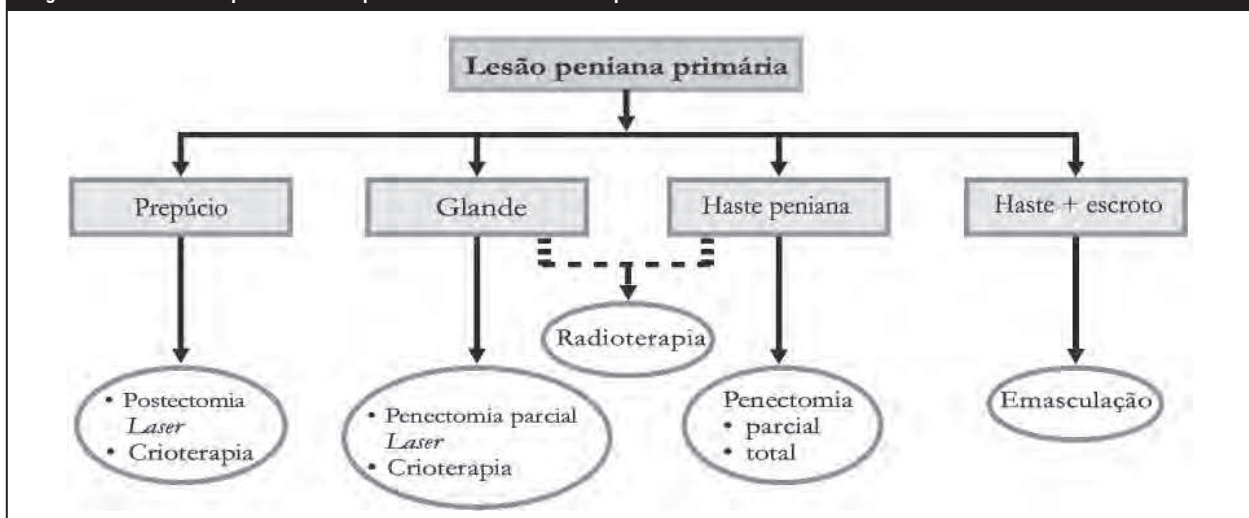
do material e do tamanho da lesão. Tecido necrótico produzido pela fotorradiação é eliminado gradativamente no período pós-operatório. Radioterapia externa pode ser oferecida a um grupo restrito de pacientes que rejeitam o tratamento cirúrgico. CEP costuma ser resistente à radioterapia e casos com boa resposta inicial têm níveis significativos de recidiva local, sendo frequentes as complicações locais secundárias à radiação, como estenose uretral, fístula urinária, fibrose dos corpos cavernosos, edema e necrose. Por todas essas razões, uso de radioterapia no CEP é muito limitado.

Crioterapia também é alternativa para lesões pequenas localizadas na extremidade peniana ou para doentes que recusam tratamento cirúrgico.

Tumores que acometem extensamente o pênis são melhor tratados por penectomia total e uretostomia perineal. Para tumores mais avançados que invadem proximalmente os corpos cavernosos e o escroto, deve-se considerar emasculação. Essa cirurgia consiste em penectomia total, escrotoectomia e orquiectomia, que pode ser evitada em casos selecionados. Em casos extremos, o tratamento cirúrgico para controle da doença ou para melhora da qualidade de vida pode incluir cistoprostatectomia, ressecção da parede abdominal ou hemipelvectomia.

Poliqimioterapia neoadjuvante sistêmica pode ser aplicada excepcionalmente em casos de lesões localmente avançadas com objetivo de preservação peniana. Esse tratamento não mostrou resultados uniformes para validá-lo como opção universalmente aceita.

Figura 1 – Carcinoma epidermoide de pênis – Tratamento da lesão primária.



Linfonodos regionais: a cura de pacientes com infiltração de linfonodos regionais está significativamente comprometida. Reconhece-se que a extensão do envolvimento linfonodal constitui o fator preditivo mais importante para sua sobrevida. Embora exista tendência ao tratamento cirúrgico ou mesmo radioterápico dos linfonodos após excisão da lesão primária, esse tema ainda é controverso pela dificuldade na avaliação clínica de seu envolvimento de maneira não invasiva. Controvérsias versam sobre a indicação da cirurgia, sua técnica e momento, lateralidade, extensão e complicações. Estadiamento clínico desses tumores é impreciso, permitindo erros de subestadiamento, em exame propedêutico considerado normal, ou de superestadiamento, em linfonodos palpáveis.

Essa imprecisão diagnóstica não teria repercussão se as técnicas cirúrgicas de linfadenectomia tivessem índices aceitáveis de complicações pós-operatórias. Dessa forma, apesar de seu eventual papel terapêutico, seu emprego em pacientes com regiões inguinais normais não tem sido universalmente recomendado, dando lugar à observação vigilante.

Linfadenectomias menos extensas têm sido recomendadas com menores índices de complicações, porém com questionável eficiência. Destas, exploração dos linfonodos sentinela (Cabanas), que acreditava-se serem sempre os primeiros locais de comprometimento metastático se não mostrassem infiltração, dispensaria dissecação complementar. Essa conduta tem sido objeto de críticas, pois há relatos de casos de pacientes com linfonodos sentinela histologicamente negativos, que desenvolveram metástases inguinais alguns meses após o procedimento.

Linfadenectomia inguinal modificada, proposta por Catalana, é outra técnica que visa minimizar complicações e tem como objetivo explorar apenas as áreas linfáticas mais acometidas que, superficialmente, correspondem ao quadrante súpero-medial da classificação de Rouvière e no plano profundo, aos linfonodos mediais e laterais à veia femoral. Nos casos com limitada infiltração tumoral mantém-se a veia safena para diminuir o edema dos membros inferiores no pós-operatório.

Linfadenectomia inguinal superficial convencional, embora tenha maior potencial de complicações locais, apresenta menor risco de resultado falso-negativo e é recomendada nos casos com suspeita de infiltração

neoplásica regional. Nesse procedimento, a dissecação restringe-se ao triângulo formado medialmente pelo músculo adutor longo, lateralmente pelo músculo sartório, superiormente pelo ligamento inguinal e inferiormente pelo ângulo formado pelos músculos sartório e adutor longo. A conduta que preconizamos é a realização sistemática de linfadenectomia bilateral superficial em todos os casos com linfonodos palpáveis ou naqueles com lesão primária estádios T2-T4 e/ou com grau de diferenciação celular G2-G3, características de mau prognóstico. Todo o material que contém linfonodos e tecido adiposo areolar deve ser avaliado histologicamente por exame de congelação. Não havendo comprometimento neoplásico, considera-se a cirurgia encerrada; caso contrário, prossegue-se com a dissecação dos linfonodos profundos que acompanham os vasos femorais. O comprometimento deles define doença avançada grave e deve ser tratada com quimioterapia sistêmica adjuvante. Em raros casos de infiltração maciça de linfonodos profundos, próteses vasculares em substituição a segmentos dos vasos femorais podem ser empregadas para diminuir os riscos de infiltração destes pelo tumor e as complicações hemorrágicas.

Ainda objetivando diminuir as complicações cutâneas da linfadenectomia inguinal, temos realizado esse procedimento por via videoendoscópica. Os resultados iniciais com essa técnica são animadores, revelando grande potencial.

Comprometimento maciço de linfonodos regionais associa-se a cerca de 30% de doença ganglionar pélvica (N3) e nessas condições, embora existam controvérsias, acreditamos que a quimioterapia tenha indicação preferencial sobre linfadenectomia pélvica.

O grupo de pacientes considerado ideal para seguimento clínico sem realização de linfadenectomia é aquele com lesão primária Tis ou T1-G1, cujos linfonodos inguinais não sejam palpáveis. Classicamente, o momento da linfadenectomia é de quatro a seis semanas após tratamento da lesão peniana, período no qual o paciente é submetido a antibioticoterapia, benéfica nos casos de lesão primária ulcerada e infectada, com propósito de reduzir as complicações cirúrgicas inguinais. Entretanto, casos de lesão primária pequena e limpa permitem cirurgia desta e dos linfonodos inguinais no mesmo tempo operatório.

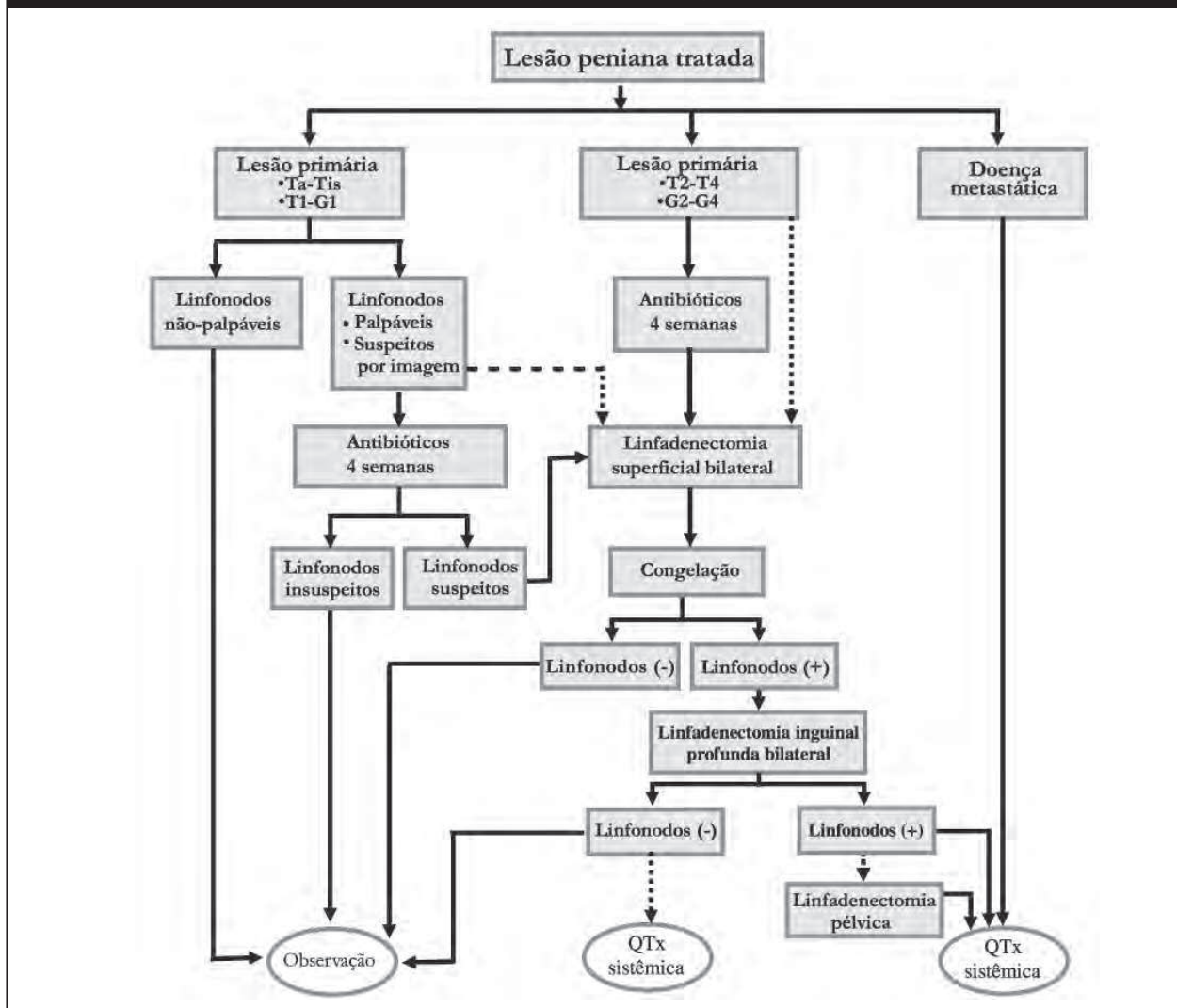
Tratamento radioterápico das regiões inguinais preconizado no passado está em desuso, visto que toleram mal

as doses necessárias de radiação, pelos riscos de linfedema, ulcerações e de necrose. Radioterapia inguinal profilática parece não alterar o curso da doença e compromete a avaliação clínica dessa região, inclusive aumentando os riscos cirúrgicos de pacientes que necessitem de linfadenectomia subsequente. Quando utilizada com intenção curativa em pacientes com metástases linfonodais, apresenta resultados

inferiores aos da linfadenectomia. Seu uso adjuvante ou neoadjuvante tem sido proposto, mas o pequeno número de pacientes tratados não permite conclusões, e a morbidade faz com que seu emprego clínico seja restringido.

Radioterapia inguinal raramente deve ser empregada como tratamento paliativo em pacientes com linfonodos inoperáveis (Figura 2).

Figura 2 – Carcinoma epidermoide de pênis – Tratamento complementar da lesão primária.



Tumores metastáticos

Pacientes com metástases a distância devem ser tratados com medidas sistêmicas após exérese cirúrgica da lesão primária com finalidade paliativa ou mesmo higiênica. Não há consenso sobre o melhor momento para se empregar quimioterapia neoadjuvante, adjuvante, complementar ou de salvamento nem sobre o regime ideal de medicamentos.

Nossa experiência é com a associação mitomicina C,

metrotrexato, bleomicina e cisplatina, mas sem respostas uniformes. Raramente observam-se respostas completas e duradouras, e; respostas parciais ocorrem em menos de 40% dos casos. Comprometimento de linfonodos pélvicos traduz doença avançada e linfadenectomia pélvica tem indicação inconsistente, pois aparentemente não agrega sobrevida. Quimioterapia sistêmica deve ser considerada nesses casos.

Tabela 1 – Seguimento recomendado para pacientes portadores de carcinoma epidermoide de pênis

PROPEDEÚTICA	Conduta	Intervalo de tempo		
		1º ao 2º ano 4 em 4 meses	2º ao 5º ano 6 em 6 meses	>5º ano anual
	Exame físico	+	+	+
Laboratório	+	+	+	
US inguinal	Se suspeita clínica	Se suspeita clínica	Se suspeita clínica	
US de abdome	+	+	+	
CT abdominal	Se suspeita na US	Se suspeita na US	Se suspeita na US	
RX de tórax	Alternadamente	Alternadamente	+	
Cintilografia óssea	Se dor óssea	Se dor óssea	Se dor óssea	

PROGNÓSTICO

Nos estádios iniciais da doença o prognóstico é bom, obtendo-se cura na maioria dos casos. O fator prognóstico mais importante de CEP é o comprometimento linfonodal regional. Sobrevida de cinco anos em pacientes com infiltração linfática inguinal (N2) varia de 20 a 50%, porém 80% daqueles cuja linfadenectomia detecta moléstia mínima (N1) alcançam essa sobrevida. Pacientes com acometimento pélvico (N3) ou com metástases a distância (M1) raramente sobrevivem por cinco anos.

Quanto à sexualidade, em indivíduos previamente potentes, nos quais se preservou haste peniana ≥ 4 cm, observamos que a maioria manteve capacidade de penetração.

HPV ou p53 mutado associa-se à maior agressividade biológica e o seguimento clínico deve considerar esses fatores quando houver disponibilidade de testes para sua detecção.

PREVENÇÃO

Há muito tempo associa-se má higiene genital ao desenvolvimento de CEP. Dificuldade de exposição da glândula, balanopostite de repetição e infecção pelo HPV são consideradas situações predisponentes e, nesse contexto, postectomia tem expressivo papel preventivo. Recentemente, observou-se forte associação entre tabagismo e CEP, com incidência desse tumor quase cinco vezes mais alta entre fumantes, o que também justifica uma política de combate ao fumo.

SEGUIMENTO

Seguimento dos pacientes tratados, apesar de seguir um padrão básico, deve ser individualizado, baseado no estadiamento e no grau histológico do tumor (Tabela 1).

LEITURA RECOMENDADA

1. Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P (eds). Penile Cancer. Montreal: Société Internationale d'Urologie (SIU); 2009.
2. Pompeo ACL, Wroclawski ER, Sadi MV. Algoritmos em Uro-Oncologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
3. Tobias-Machado M, Tavares A, Molina Jr WR, Zambon JP, Medina JA, Forseto PH Jr et al. Videoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL): initial case report and comparison with open radical procedure. Arch Esp Urol. 2006;59:849-52.
4. Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, Christopher N, Ralph DJ., Minhas S. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. BJU Int. 2006;98:526-31.
5. Kroon BK, Valdes Olmos RA, van Tinteren H, Nieweg OE, Horenblas S. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with penile carcinoma. J Urol. 2005;174:2214-7.
6. Pompeo AC. Extended lymphadenectomy in penile cancer. Can J Urol. 2005;2:30-6.
7. Lynch BF, Pettaway CA. Tumors of the penis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, Kavoussi LR (eds). Campbell's Urology. 8. ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.2945-82.
8. 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.
9. Agrawal A, Pai D, Ananthkrishnan N, Smile SR, Ratnakar C. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. BJU Int. 2000;85:299-301.
10. Brunini R. Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-80: resultados. Rio de Janeiro: Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde; 1982.