COMITÊ BRASILEIRO DE ESTUDOS EM URO-ONCOLOGIA

CAPÍTULO 7
CARCINOMA DA URETRA

Introdução

Carcinomas da uretra são muito raros. Acometem preferencialmente pacientes após a sexta década de vida e seu prognóstico depende da localização anatômica e do grau de invasão do tumor[1] (NE 5).

Tumores superficiais localizados na uretra anterior do homem ou no terço distal da mulher apresentam bom prognóstico; em contrapartida, tumores da uretra posterior do homem (segmentos bulbo-membranoso e prostático) ou localizados nos dois terços proximais da uretra feminina tendem a ser invasivos e localmente avançados à época do diagnóstico e, apesar de tratamento agressivo, raramente são curáveis[2,3] (NE 4).

Em estudo utilizando-se o banco de dados SEER foram encontrados 1.615 casos de carcinomas de uretra nos Estados Unidos. Destes, dois terços ocorreram no sexo masculino, 55% eram carcinomas de células transicionais, 22% epidermóides e 16% adenocarcinomas[4] (NE 4).

Não se conhecem os fatores de risco envolvidos na gênese desses tumores, mas acredita-se que processos inflamatórios crônicos tenham papel significativo[5,6] (NE 3).

Perguntas e respostas baseadas em evidências

Carcinoma da Uretra

1. **Quais são as manifestações clínicas?**

2. **Quais os exames de imagem recomendados? Qual o valor da citologia oncótica?**

3. **Quais os principais fatores prognósticos?**

4. **Quais as opções de tratamento para tumores da uretra distal?**

5. **Quais as opções de tratamento para tumores da uretra proximal?**

6. **Como realizar o seguimento?**

COBEU
COMITÊ BRASILEIRO DE ESTUDOS EM URO-ONCOLOGIA

1. Quais são as manifestações clínicas?

Câncer precoce da uretra pode não apresentar manifestações clínicas. Entretanto, na maioria dos casos os tumores são avançados e os sintomas irão depender da localização. Nas mulheres incluem aumento da freqüência miccional, retenção e infecção urinárias, sangramento vaginal e dispareunia. Os tumores podem ainda invadir pequenos e grandes lábios, vagina e colo vesical[7,8] (NE 5).

Nos homens, os tumores da uretra distal manifestam-se por massa palpável, diminuição do jato urinário, uretrorragia e secreção uretral, enquanto os tumores proximais apresentam-se com diagnóstico tardio de obstrução urinária, abscessos periuretrais, fístulas uretrocutâneas, comprometimento do pênis, períneo, escroto e invasão dos ligamentos periuretrais e do diafragma urogenital[5].

2. Quais os exames de imagem recomendados? Qual o valor da citologia oncótica?

Ressonância magnética de abdome, pélvis e uretra é o exame preferencial para estadiamento desses tumores. Uretrocistografia retrógrada e miccional, ultra-som pélvico e transvaginal ou tomografia computadorizada devem ser utilizados seletivamente[9-11] (NE 5).

A citologia oncótica da urina tem baixa acurácia para estes casos[12] (NE 4).

3. Quais os principais fatores prognósticos?

Em análises multivariadas, estádio do tumor e localização da neoplasia (anterior ou posterior) demonstraram ser fatores independentes de sobrevida[13,14]. Não existe consenso sobre o papel prognóstico do tipo histológico do tumor. Recidivas tumorais são freqüentes e afetam adversamente a sobrevida global[24].

Cerca de metade dos pacientes tratados de carcinoma primário da uretra está viva após cinco anos, mas existe grande variação de acordo com o estadiamento da doença e o diâmetro da neoplasia (< 2 cm; 2-4cm; > 4 cm). Para tumores não-invasivos com menos de 2 cm a sobrevida global de cinco anos é de até 70%, enquanto para os tumores invasivos é inferior a 35%[2,13-15,21] (NE 4).

O estadiamento usado é a classificação TNM (Tabela 1).

Tabela 1. Estadiamento TNM (2002) do carcinoma da uretra[5]

Estádio	Descrição
T	**Tumor primário**
TX	Tumor primário não avaliado
T0	Sem evidência de tumor
Ta	Carcinoma não-invasivo papilar, polipóide ou verrucoso
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invade o tecido conectivo subepitelial
T2	Tumor invade corpo esponjoso ou musculatura periuretral ou próstata
T3	Tumor invade corpo cavernoso ou tecidos adjacentes à cápsula prostática ou vagina anterior ou colo vesical
T4	Tumor invade órgãos adjacentes (diagrafma urogenital)
N	**Linfonodos regionais**
Nx	Linfonodos não avaliados
NO	Ausência de linfonodos comprometidos
N1	Metástase em apenas um linfonodo < 2 cm
N2	Metástases em apenas um linfonodo > 2 cm < 5 cm ou linfonodos múltiplos ≤ 5 cm
N3	Linfonodos comprometidos > 5 cm
M	**Metástases à distância**
Mx	Metástases não avaliadas
M0	Sem metástases hematogênicas
M1	Presença de metástases hematogênicas

4. Quais as opções de tratamento para tumores da uretra distal?

Exérese cirúrgica do tumor é a modalidade terapêutica de eleição[1-3,5,13-15] (NE 4). A radioterapia e a quimioterapia podem ser utilizadas como medidas neo e/ou adjuvantes[16-18] (NE 4) ou mesmo como terapias primárias[16-19], mas faltam evidências adequadas para determinar qual o melhor tratamento.

As opções de tratamento são[5,6,13-15,17-21]:

Sexo feminino

1. Exérese cirúrgica ou eletrorressecção e fulguração do tumor ou vaporização-coagulação com laser (tumores Tis, Ta e T1).
2. Radioterapia externa ou intersticial ou ambas (tumores T1,T2).
3. Exenteração pélvica anterior com ou sem radioterapia neo-adjuvante e derivação urinária (tumores T3 ou recidivados).

Sexo masculino

1. Exérese cirúrgica ou eletrorressecção e fulguração do tumor ou vaporização-coagulação com laser (tumores Tis, Ta).
2. Amputação do pênis (tumores T1, T2, T3). Tumores pequenos e superficiais (≤ T1) da uretra peniana podem ser tratados somente com ressecção da uretra, preservando-se os corpos cavernosos.
3. Radioterapia (tumores T1, T2, T3) para pacientes que recusam a amputação peniana.

5. Quais as opções de tratamento para tumores da uretra proximal?

Sexo feminino

1. Exenteração pélvica anterior, uretrectomia, derivação urinária e linfadenectomia pélvica, com ou sem radioterapia neo-adjuvante. A linfadenectomia inguinal é indicada somente nos casos de linfonodos palpáveis.
2. Radioterapia exclusiva ou exérese da lesão ou uma combinação de ambos os tratamentos, quando os tumores forem menores que 2 cm.

Sexo masculino

1. Cistoprostatectomia (exenteração pélvica anterior) e uretrectomia ou penectomia, derivação urinária e linfadenectomia pélvica com ou sem radioterapia neo-adjuvante. A linfadenectomia inguinal é indicada somente nos casos de linfonodos palpáveis.
2. Tumores pequenos e superficiais da uretra posterior masculina (≤ T1) são raríssimos; podem ser tratados somente com fulguração ou laser, ressecção transuretral da lesão ou ressecção segmentar da uretra com anastomose primária.

Em ambos os sexos a linfadenectomia inguinal deve ser realizada somente se existirem linfonodos palpáveis cuja biópsia ganglionar demonstra carcinoma, embora isto seja controverso[5]. Quimioterapia sistêmica associada ao tratamento loco-regional pode promover melhor controle da neoplasia, embora não existam estudos randomizados que demonstrem a superioridade desta combinação terapêutica[22,23].

Como tratar os tumores metastáticos?

Pacientes com tumores metastáticos devem ser considerados para protocolos de poliquimioterapia sistêmica. Não existem estudos clínicos randomizados ou com número significativo de pacientes para uma avaliação adequada da resposta terapêutica[22,23].

6. Como realizar o seguimento?

Não existem critérios definidos para qualquer recomendação. A periodicidade dos exames clínicos e complementares deve ser adaptada às características da lesão de cada paciente.

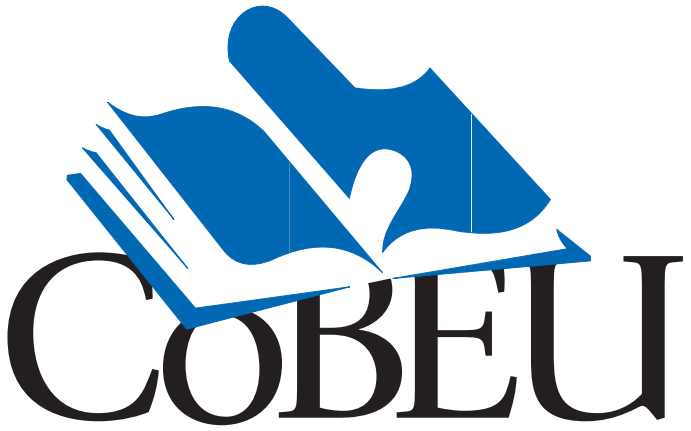
Recomendações do CoBEU

- **Estádio do tumor e localização da neoplasia (anterior ou posterior) são fatores independentes de sobrevida (NE 4 GR ???).**
- **Dada a raridade desta neoplasia, não existem evidências de boa qualidade para se determinar qual o melhor tratamento a ser instituído.**
- **Exérese cirúrgica é o tratamento de eleição. Tumores superficiais apresentam bom prognóstico e podem ser tratados com procedimentos conservadores (NE 4 GR A).**
- **Tumores invasivos são agressivos e devem ser tratados com protocolos de cirurgia radical associada a radioterapia e quimioterapia sistêmica (NE 4 GR A).**

Referências bibliográficas

1. Mostofi FK, Davis CJ Jr, Sesterhenn IA. Carcinoma of the male and female urethra. Urol Clin North Am 1992;19(2):347-58.
2. Eng TY, Naguib M, Galang T, Fuller CD. Retrospective study of the treatment of urethral cancer Am J Clin Oncol 2003;6:558-62.
3. Grigsby PW, Corn BW. Localized urethral tumors in women: indications for conservative versus exenterative therapies. J Urol 1992;147(6):1516-20.
4. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. Urology 2006;68(6):1164-8.
5. Russel AH, Dalbagni G. Cancer of the urethra. *In:* Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM (eds.). Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Willians and Wilkins, 3ª ed., parte VI, Cap. 56, 2006, pp. 883-892.
6. Tsai YS, Yang WH, Tong YC, Lin JS, Pan CC, Tzai TS. Experience with primary urethral carcinoma from the blackfoot disease-endemic area of South Taiwan: increased frequency of bulbomembranous adenocarcinoma? Urol Int 2005;74(3):229-34.
7. Narayan P, Konety B. Surgical treatment of female urethra carcinoma. Urol Clin N Amer 1992;19:373-82. PMID: 1574827
8. Thyavihally YB, Wuntkal R, Bakshi G, Uppin S, Tongaonkar HB. Primary carcinoma of the female urethra: single center experience of 18 cases. Jpn J Clin Oncol 2005;35:84-7.
9. Hricak H, Secaf E, Buckley DW. Female urethra: MR imaging. Radiology 1991;178(2):527-35. PMID: 1898991
10. Pavlica P, Barozzi L, Menchi I. Imaging of male urethra. Eur Radiol 2003;13:1583-96.
11. Pavlica P, Menchi I, Barozzi L. New imaging of the anterior male urethra. Abdom Imaging 2003;28(2):180-6. PMID: 12592464
12. Touijer AK, Dalbagni G. Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. Urology 2004;63:33-5.
13. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. Urology 1999;53(6):1126-32.
14. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW. Female urethral carcinoma: an analysis of treatment outcome and a plea for a standardized management strategy. Br J Urol 1998;82(6):835-41.
15. Dimarco DS, Dimarco CS, Zincke H, Webb MJ, Bass SE, Slezak JM, Lightner DJ. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. Urol Oncol 2004;22:404-9.
16. Kuettel MR, Parda DS, Harter KW, Rodgers JE, Lynch JH. Treatment of female urethral carcinoma in medically inoperable patients using external beam irradiation and high dose rate intracavitary brachytherapy. J Urol 1997;157(5):1669-71.
17. Baskin LS, Turzan C. Carcinoma of male urethra: management of locally advanced disease with combined chemotherapy, radiotherapy, and penile-preserving surgery. Urology 1992;39(1):21-5.
18. Hara I, Hikosaka S, Eto H, Miyake H, Yamada Y, Soejima T, Sugimura K, Kamidono S. Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio- and chemotherapy. Int J Urol 2004;11:678-82.

19. Licht MR, Klein EA, Bukowski R, Montie JE, Saxton JP. Combination radiation and chemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the male and female urethra. J Urol 1995;153(6):1918-20.
20. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, de Oliveira JG, Pontes JE, Wood DP Jr. Management of primary urethral cancer. Urology 1998;52(3):487-93.
21. Thyavihally YB, Tongaonkar HB, Srivastava SK, Mahantshetty U, Kumar P, Raibhattanavar SG. Clinical outcome of 36 male patients with primary urethral carcinoma: a single center experience. Int J Urol 2006;13(6):716-20.
22. Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Morse MJ, Sogani PC, Watson RC, Reuter V, Whitmore WF Jr, Fair WR. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for extravesical urinary tract tumors. J Urol 1988;139(3):475-7.
23. Lin CC, Hsu CH, Huang CY, Tsai YC, Huang KH, Cheng AL, Pu YS. Prognostic factors for metastatic urothelial carcinoma treated with cisplatin and 5-fluorouracil-based regimens. Urology 2007;69(3):479-84.
24. Dinney CP, Johnson DE, Swanson DA. Therapy and prognosis for male anterior urethral carcinoma: an update. Urology 1994;43(4):506-14.



COMITÊ BRASILEIRO DE ESTUDOS EM URO-ONCOLOGIA

CAPÍTULO 8
CARCINOMA DO PÊNIS

Introdução

O carcinoma epidermóide do pênis (CEP) constitui neoplasia rara em países desenvolvidos, contrariamente ao que ocorre em regiões de baixo padrão socioeconômico. No Brasil, nas regiões Norte e Nordeste, representava na década de 1980 16% dos tumores malignos em homens adultos e era a terceira neoplasia mais freqüente do trato geniturinário, superada apenas pelas neoplasias da bexiga e da próstata. Embora esses índices tenham diminuído expressivamente, sua ocorrência ainda é significativamente maior do que nos países desenvolvidos. A prevalência do CEP é maior na quinta e sexta décadas de vida, sendo pouco encontrado em jovens e raramente na infância[1,2].

Estudos epidemiológicos mostram que essa neoplasia acomete mais freqüentemente indivíduos não-circuncidados, portadores de fimose e com más condições de higiene e nutrição. A infecção peniana por certos subtipos de papilomavírus (HPV) tem sido documentada em associação com CEP. Mulheres com parceiros portadores de CEP têm incidência maior de câncer de colo uterino em relação à população feminina em geral. Algumas entidades clínicas benignas que serão consideradas neste capítulo têm sido relacionadas ao desenvolvimento de neoplasia do pênis, sendo reconhecidas como pré-malignas[3-5].

Quanto à histologia, cerca de 95% dos tumores malignos do pênis são carcinomas epidermóides. Outras neoplasias, como os melanomas, os sarcomas e os tumores metastáticos para o pênis, são muito raras e originadas principalmente em bexiga, próstata e cólons. A graduação histológica do CEP é estabelecida pelo grau de atipia, número relativo de mitoses, presença de pontes intercelulares, agregados queratínicos e necrose tecidual[6].

A história natural desse tumor mostra comportamento biológico que tende a ser uniforme. Desenvolve-se sob a forma de lesão exofítica ou ulcerada que pode tornar-se invasiva. Ocorre mais comumente na glande e no prepúcio, podendo também acometer a haste peniana, o escroto e as estruturas vizinhas. A invasão uretral é incomum. A disseminação se faz predominantemente por via linfática para linfonodos inguinais, pélvicos e paraaórticos. Comprometimento visceral é raro, assim como metástases por via hematogênica. A progressão da doença é lenta e os pacientes não-tratados morrem em geral por complicações regionais, como infecção inguinal, sepse, necrose e hemorragia secundária à erosão dos vasos femorais[2,7].

O estadiamento clínico é impreciso, pois metade dos pacientes com linfonodos palpáveis não tem tumor, mas apenas reação inflamatória secundária a processos infecciosos freqüentes na lesão primária. Em contrapartida, um quinto dos pacientes que não têm linfonodos suspeitos apresenta lesão neoplásica quando da realização de linfadenectomias, o que torna obrigatória sua indicação quando existirem fatores de risco de disseminação. Na fase inicial os exames de imagem raramente identificam metástases linfonodais. Ressonância magnética apresenta maior sensibilidade, embora a ultrassonografia e a tomografia computadorizada, em razão de sua maior disponibilidade, são mais comumente empregadas. A linfocintilografia dinâmica é exame que ainda apresenta resultados não-uniformes e que necessita de validação clínica[8,9].

O emprego de linfadenectomias inguinais e pélvicas apresenta inúmeras controvérsias relacionadas a sua indicação, extensão e momento oportuno da sua realização[10-14].

A terapia da lesão primária visa a exérese completa do tumor com margens de segurança de 1 a 2 cm. A tendência é, sempre que possível, optar-se por medidas mais conservadoras. Tumores que acometem extensamente o pênis são melhor tratados por penectomia total com realização de uretrostomia perineal. Em moléstia mais avançada, que invade proximalmente os corpos cavernosos e o escroto, a emasculação deve ser considerada. Para lesões primárias pequenas pode-se considerar o uso de fotorradiação com *laser*, crioterapia e, excepcionalmente, quimioterapia tópica. A cura dos pacientes com infiltração de linfonodos regionais está significativamente comprometida, reconhecendo-se que a extensão do envolvimento linfonodal constitui fator preditivo importante para a sobrevida desses pacientes, apesar do emprego de terapia complementar sistêmica[2,15].

Pacientes com metástases à distância devem ser tratados com medidas sistêmicas após exérese cirúrgica da lesão primária com finalidade paliativa ou mesmo higiênica. Não existe consenso sobre o melhor esquema de quimioterapia a ser empregado. O prognóstico do CEP nos estádios iniciais é bom, obtendo-se cura na maioria dos casos. Por outro lado, pacientes que apresentam acometimento linfonodal regional extenso ou metástases à distância raramente sobrevivem cinco anos[10,17].

Há controversias em praticamente todos os aspectos relacionados à etiologia, estadiamento e terapêutica do CEP. Neste capítulo o CoBEU, baseado na literatura existente, de maior evidência, responde a algumas questões que abrangem muitos desses tópicos.

Referências bibliográficas

1. Brunini R. Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-80: resultados. Rio de janeiro. Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, 1982:118.
2. Lynch BF, Pettaway CA. Tumors of the pênis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, Kavoussi LR. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2002:2945-82.
3. Schellhammer PF, Jordan GH, Robey EL, Spaulding JT. Premalignant lesions and nonsquamous malignancy of the penis and carcinoma of the scrotum. Urol Clin North Am. 1992;19(1):131-42.
4. Levi JE, Rahal P, Sarkis AS, Villa L. Human papillomavirus DNA and p53 status in penile carcinomas. Int J Cancer. 1998;76(6):779-83.
5. 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(1):33-9.
6. Cubilla AL, Reuter V, Velasquez E, et al. Histologic classification in penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol 2001;9:11-20
7. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol. 1993;149(3):492-7.
8. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. EUA Guidelines on Penile Cancer 2004.
9. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, van der Poel HG, Bex A, van Tinteren H et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. Eur Urol. 2005;47(5):601-6.
10. Pompeo AC. Extended lymphadenectomy in penile cancer. Can J Urol. 2005;12(Suppl 1):30-6.
11. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous vein: technique and preliminary results. J Urol. 1988;140:306-10.
12. Ornellas AA, Seixas AL, de Moraes JAL. Analyses of 200 lymphadenectomies in patients with penile carcinoma. J Urol 1991;146(2):330-2
13. d'Ancona CA, de Lucena RG, Querne FA, 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(2):498-501.

14. Tobias-Machado M, Tavares A, Molina Jr WR, et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL): initial case report and comparison with open radical procedure. Arch Esp Urol. 2006;59:849-52.
15. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan 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(3):299-301.
16. Eisenberger MA. Chemotherapy for carcinomas of the penis and urethra. Urol Clin North Am. 1992;19(2):333-8.
17. Kattan MW, Ficarra V, Artibani W, Cunico SC, Fandella A, Martignoni G et al. Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol. 2006;175(6):2103-8.

Perguntas e respostas baseadas em evidências

1. **Existem lesões pré-malignas? Se sim, quais e como conduzi-las?**

2. **Existe relação entre HPV e câncer de pênis? Se sim, qual?**

3. **Quais os fatores prognósticos importantes no câncer de pênis?**

4. **Quando indicar tratamento conservador, penectomia parcial, total e emasculação?**

5. **Existe indicação de linfadenectomia inguinal? Se sim, quando e para quem?**

6. **Existe indicação de quimioterapia sistêmica? Se sim, quando e para quem?**

14ª Reunião do CoBEU – São Paulo, 20-21 de abril de 2007

CoBEU
COMITÊ BRASILEIRO DE ESTUDOS EM URO-ONCOLOGIA

1. Existem lesões pré-malignas? Se sim, quais e como conduzi-las?

O carcinoma epidermóide (CEP) é o tumor maligno mais comum do pênis. Fatores de risco para seu desenvolvimento incluem fimose, condições inflamatórias crônicas, como balanopostite e líquen escleroatrófico, tratamento com psoralene, fotoquimioterapia ultravioleta A, tabagismo e infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV)[1-3] (NE 2).

A prevenção do CEP pressupõe identificação dos fatores de risco, detecção precoce de todas as lesões pré-cancerosas, tratamento da fimose, interrupção do hábito de fumar e prevenção da infecção pelo HPV[1,3,4] (NE 4).

Algumas lesões penianas histologicamente benignas apresentam potencial de malignização ou associação com as do CEP. Numa grande série, 42% dos pacientes com CEP tiveram história prévia de lesões penianas[5] (NE 4). As lesões pré-malignas incluem corno cutâneo, balanite ceratótica, balanite xerótica obliterante (líquen escleroso) e leucoplaquia. A verdadeira incidência de progressão de cada uma dessas para CEP é desconhecida[6] (NE 4).

A papulose bowenóide, a eritroplasia de Queyrat e a doença de Bowen representam, histologicamente, o carcinoma *in situ* do pênis[7] (NE 5). A papulose bowenóide invariavelmente apresenta curso benigno. Já a eritroplasia de Queyrat e a doença de Bowen podem progredir para carcinoma invasivo em 10% dos casos[6,7] (NE 4).

Corno cutâneo

O corno cutâneo peniano é uma lesão rara que geralmente se desenvolve após lesões de pele preexistentes, como verrugas, nevos, abrasão traumática ou neoplasia maligna. É caracterizado pelo crescimento excessivo e cornificação do epitélio, o qual forma uma protuberância sólida. Associa-se comumente com o HPV tipo 16[6,8,9] (NE 4).

O tratamento consiste na excisão cirúrgica, com margem de tecido normal da base do corno. Essas lesões podem recorrer e demonstrar alteração maligna em biópsia subseqüente, mesmo quando a aparência histológica inicial é benigna. A literatura refere 37% de tumor maligno no tecido abaixo do corno cutâneo; portanto, é necessária uma cuidadosa avaliação histológica da base da lesão e seguimento clínico[6-9] (NE 4).

Balanite ceratótica, pseudo-epiteliomatosa

São crescimentos hiperceratóticos na glande e podem ter algumas das características microscópicas do carcinoma verrucoso. Essas lesões tendem a ser resistentes ao tratamento e a recidivar, podendo representar uma forma precoce de tumor. O tratamento inclui uso tópico de 5-fluorouracil, parcialmente efetivo, excisão cirúrgica, ablação por *laser* e criocirurgia. Essas lesões requerem em geral tratamento agressivo e seguimento[10-13] (NE 4).

Balanite xerótica obliterante (líquen escleroatrófico)

É uma doença inflamatória crônica do prepúcio e da glande que se apresenta como áreas esbranquiçadas e aspecto fibroso, freqüentemente envolvendo o meato e algumas vezes estendendo-se à fossa navicular[14].

As lesões podem ser múltiplas e assumir aparência de mosaico. O meato pode aparecer branco, endurecido e edemaciado. Erosões na glande, fissuras e estenose do meato podem ocorrer. Esta doença é mais comum em homens não-circuncidados, de meia-idade e diabéticos[4]. Os sintomas incluem dor, desconforto local, prurido, ereções dolorosas e obstrução urinária.

A fimose no adulto é responsável pelo líquen escleroatrófico progressivo em 40% dos casos, sendo outros 40% em razão de reações inflamatórias subagudas não específicas[15] (NE 4). O líquen escleroatrófico pode também ser a causa de estenoses uretrais recorrentes.

A biópsia das lesões não é essencial em todos os casos e está indicada para diferenciar o câncer do pênis e casos atípicos. O diagnóstico e o tratamento precoces da balanite xerótica obliterante são muito importantes na prevenção de complicações como estreitamento uretral[14] (NE 4).

Há relatos documentando a associação de balanite xerótica obliterante com CEP, cujo desenvolvimento pode ocorrer longo tempo após a lesão ter sido tratada, mesmo com circuncisão[16,17] (NE 5). Mais de 30% dos casos de CEP crescem a partir do líquen escleroatrófico[18] (NE 5), havendo séries com associação de até 55%[19-21] (NE 2). A associação entre líquen escleroatrófico e HPV é controversa. Há trabalhos que sugerem ser o líquen escleroatrófico a condição pré-neoplásica, especialmente nos tumores não relacionados ao HPV[22,23]. Um estudo mostrou incidência duas vezes maior de infecção por HPV quando associado com líquen escleroatrófico[24].

O tratamento da balanopostite xerótica obliterante consiste na aplicação de cremes esteróides tópicos (clobetasol), esteróides injetáveis e excisão cirúrgica[25] (NE 3). Pode-se utilizar *laser* (dióxido de carbono) com bom resultado[26] (NE 4). O tratamento medicamentoso tópico é útil nos estágios iniciais, leves, porém não é efetivo em todos os casos[14,27] (NE 4).

O seguimento é essencial, sendo necessária a biópsia se houver mudança no aspecto ou no comportamento, ou se a balanopostite persistir após a circuncisão[28] (NE 4). Nas lesões intratáveis com os métodos convencionais, a substituição do tecido de revestimento da glande com pele extragenital é uma alternativa a ser considerada para tratamento do líquen escleroatrófico e também das demais lesões pré-malignas[29,30] (NE 4).

Leucoplaquia

Essas lesões apresentam-se como placas esbranquiçadas solitárias ou múltiplas que freqüentemente envolvem o meato uretral; são comuns em pacientes diabéticos[31] (NE 5). O tratamento envolve a eliminação da irritação crônica e a circuncisão pode estar indicada. A excisão cirúrgica e a radiação têm sido usadas no tratamento, bem como o *laser*. Esta alteração pode estar associada com CEP e câncer verrucoso do pênis, precedendo ou ocorrendo simultaneamente[31] (NE 5).

Recomendações / Conclusões do CoBEU

- **Portadores de doenças penianas, com potencial malignidade, devem ser tratados com estratégias disponíveis para a doença específica (NE 4; GR C).**
- **Não há evidências significativas para recomendar a melhor maneira de tratar e de seguir esses pacientes.**
- **A biópsia peniana é recomendada no diagnóstico diferencial do câncer do pênis e de casos atípicos (NE 5; GR D).**

2. Existe relação entre HPV e câncer de pênis? Se sim, qual?

Existe forte indício em biologia molecular da associação entre infecção por HPV e carcinoma epidermóide de pênis (CEP).

Espécimes de 29 pacientes com CEP embebidos em parafina foram analisados, usando a técnica de PCR diferencial, encontrando-se nove (31%) contendo DNA de HPV 16 ou 18[32].

Outro estudo semelhante usando espécimes de 111 pacientes não-tratados encontrou por hibridização do DNA de HPV em 70 deles (63,1%) com o tipo 16 em 69 e tipo 18 em 2. Material de outros 12 casos de CEP tratados mostrou HPV 16 em 2 (16,7%)[33].

Relatos têm sugerido que o HPV tem sido detectado em 15% a 80% das lesões pré-carcinomatosas e CEP e que as proteínas virais E6 e E7 dos vírus de HPV 16 e 18 podem imortalizar culturas de células humanas, inativando proteínas do ciclo regulatório celular e da apoptose. São capazes também de inativar os genes supressores celulares pRB e p53, propiciando o aparecimento de carcinoma epitelial[34].

Outro estudo foi realizado com 84 espécimes de CEP embebidos em parafina para detectar a presença de DNA de HPV e de mutação do p53. Foi possível aproveitar o material de 64 tumores, nos quais a presença de HPV foi verificada em 26% dos casos com predominância do tipo 16. A mutação do p53 foi também encontrada em 26% dos espécimes e em muitos casos foi possível demonstrar a coexistência de HPV de alto risco com mutação do p53[35].

Para clarificar o papel do HPV, um extenso estudo foi realizado com pacientes portadores de condilomatose, displasia e CEP. O DNA do HPV estava presente em 42% de 155 casos de CEP, 90% de 30 casos de displasia e 100% de 12 casos de condilomatose. A prevalência de HPV em 42% dos CEP foi menor que os quase 100% presentes nos tumores de colo uterino e semelhante aos cerca de 50% que ocorrem nos tumores vulvares. Houve diferenças estatisticamente significativas na prevalência de HPV nos vários tipos histológicos de CEP. As amostras foram positivas para HPV em

34,9% dos tumores queratinizados, 33,3% dos verrucosos, 80% da variante basilóide e 100% no subtipo verrucóide (Warty), ambas lesões que predominam na glande[36].

Duas vias de gênese do CEP parecem existir, do mesmo modo que para tumores vulvares. Os subtipos basilóides e verrucóides, os quais podem ser associados a HPV em 80% a 100% dos casos, têm como precursores a doença de Bowen, a eritroplasia de Queyrat e a papulose bowenóide, ao passo que os subtipos queratinizados e verrucosos não têm precursores bem-estabelecidos. Talvez o líquen escleroatrófico e a hiperplasia de células escamosas precedam o tipo queratinizado, assim como o condiloma acuminado gigante pode anteceder o carcinoma verrucoso[37].

Um estudo visando estabelecer a prevalência da expressão de p53 e ki67 e sua relação com a ocorrência de HPV em CEP foi realizado em 11 espécimes embebidos em parafina. A expressão de p53 e ki67 ocorreu em 10/11 tumores (90,9%), ao passo que DNA de HPV foi achado em 72,7% dos espécimes. A análise seqüencial revelou a presença de HPV 16 em 62,5%, HPV 18 em 25% e HPV 53 em 12,5%. Entre os casos com expressão de p53 e ki67, HPV foi encontrado em 80% e 70% dos espécimes, respectivamente[38].

Um relato analisando 171 espécimes de CEP avaliou a influência da presença de HPV na doença de alto risco, a percentagem de tumores associados a HPV e a sobrevida dos pacientes. Os resultados mostram que o DNA de HPV foi encontrado em 29% dos tumores, com o subtipo 16 ocorrendo em 76% deles. A sobrevida doença-específica em cinco anos foi de 90% no grupo contendo HPV e 10 78% no grupo sem infecção por HPV (p = 0,03). Na análise multivariada, a presença de HPV foi um fator preditivo independente da sobrevida doença- específica (p = 0,01, com HR de 0,14)[39].

Um trabalho recente analisou por PCR a presença de HPV em espécimes embebidos em parafina. Em 38 dos 49 espécimes foi identificado DNA de HPV, sendo subtipo 16 em 32 (84,2%) e o 18 em 4 (10,5%). Foram usados *primers* GPS+/GP6+ e My09/My11, sendo o segundo mais sensível; contudo, a combinação dos dois permitiu aumentar o número de casos positivos para HPV. Este estudo apresenta a maior percentagem de CEP/HPV positivo jamais publicada até hoje[40].

Também tem sido constatado que a presença de infecção por HIV pode levar pacientes com HPV ao rápido desenvolvimento de CEP[41].

Recomendação do CoBEU

- **Apesar de existir associação entre HPV 16 e 18 em proporção significativa dos casos com CEP, não há evidência para recomendar o tratamento do HPV como medida preventiva específica de carcinoma epidermóide do pênis.**

3. Quais os fatores prognósticos importantes no câncer de pênis?

O carcinoma epidermóide do pênis (CEP) origina-se com maior freqüência na glande (80%), seguindo-se o prepúcio (15%) e sulco coronal (5%); apresenta evolução insidiosa e progressão locorregional previsível. Sua disseminação se faz por via linfática para os linfonodos inguinais superficiais e a seguir inguinais profundos e cadeia ilíaca. É excepcional a infiltração de linfonodos pélvicos ou ilíacos, assim como metástases à distância, sem comprometimento prévio das cadeias inguinais[42].

Os principais fatores prognósticos do CEP estão relacionados no quadro 1[43] (NE 4).

Quadro 1. Fatores prognósticos do câncer de pênis

• Condições clínicas
• Estádio clínico
• Tipo histológico e forma de apresentação
• Grau histológico
• Invasão linfovascular
• Padrão morfológico de crescimento
• Espessura do tumor primário
• Padrão de invasão
• Expressão do p53

Condições clínicas

Pacientes em más condições clínicas (anemia, emagrecimento) têm pouca tolerância a tratamentos cirúrgicos agressivos e quimioterapia sistêmica[44] (NE 5).

Estádio clínico

A invasão do tumor primário, determinada pelo patologista na periferia da lesão, avalia a extensão desde a membrana basal intacta até a maior profundidade da neoplasia. Maior infiltração representa fator prognóstico adverso[45]. O acometimento dos corpos cavernosos, do corpo esponjoso e da uretra também é considerado fator importante e predispõe ao desenvolvimento de metástases linfonodais em 61% a 75% dos casos[43,46] (NE 4).

Setenta a 80% dos pacientes apresentam inicialmente doença restrita ao pênis (pT1/T2N0M0), sem metástases, e seu prognóstico é favorável[42] (NE 3). Em um estudo retrospectivo com 48 pacientes, nenhum paciente com tumor T1 apresentou metástase linfonodal; entretanto, 55% dos com tumor ≥ T2 tinham linfonodos positivos[45] (NE 2).

Os pacientes com tumores T1, de graus 2 e 3, no entanto, podem apresentar metástases linfonodais em proporção variável de 10% a 67% casos[47] (NE 4). Entre 20% e 30% dos casos de CEP apresentam metástases linfonodais[42] (NE 3). O acometimento de linfonodos das cadeias inguinal e ilíaca constitui o fator prognóstico independente mais importante no tumor de pênis[48,49] (NE 3). Os tumores T3 (invasão da uretra ou

da próstata) e T4 (invasão de estruturas adjacentes) são agressivos e estão associados a maior incidência de metástases linfonodais[50] (NE 4).

O número de linfonodos acometidos é também fator de mau prognóstico e repercute na sobrevida livre de doença (Quadro 2); estudo prospectivo mostrou melhor evolução dos casos tratados quando apenas um linfonodo se encontrava comprometido[51] (NE 4).

Outros fatores prognósticos independentes em caso de linfonodos positivos são: presença de metástases bilaterais inguinais, metástases pélvicas e extensão extranodal. Em estudo com 102 pacientes pN+, o acometimento exclusivo da cadeia inguinal proporcionou sobrevida global em cinco anos de 65% dos casos, e todos aqueles com metástases em linfonodos pélvicos evoluíram para o óbito nesse período[52] (NE 4).

Quadro 2. Sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos[51,53,54] (NE 4)

Linfonodos SLD
• cN0 75%-93%
• cN1 40%-70%
• cN2 33%-50%
• cN3 20%-34%

Existe erro de estadiamento clínico de linfonodos em até 50% dos casos[42] (NE 3).

Menos de 5% dos pacientes têm doença sistêmica e metástases à distância na ocasião do diagnóstico; porém, nestes casos o prognóstico é ruim e raramente a sobrevida é maior que um ano[52,55] (NE 3).

Tipo histológico e forma de apresentação

O câncer de pênis, de acordo com suas características histopatológicas e formas de apresentação, é classificado em seis tipos (Quadro 3). Estes seis tipos apresentam características próprias e identificaram-se três grupos de risco, levando-se em consideração o desenvolvimento de metástases regionais e a sobrevida:

Baixo risco: Carcinoma verrucoso, que caracteristicamente não apresenta metástases, mesmo quando atinge grande tamanho. Também o carcinoma papilar e o carcinoma verrucóide (Warty) desenvolvem metástases raramente e são de baixo risco.

Risco intermediário: Carcinoma epidermóide usual.

Alto risco: O carcinoma basilóide e o carcinoma sarcomatóide, em geral invasivos e de alto grau, apresentam incidência elevada de metástases e mortalidade. Os carcinomas sarcomatóides são muito raros (1% a 2%) e acometem pacientes mais jovens[56].

Quadro 3. Variantes histológicas do CEP[56] (NE 4)

• Carcinoma epidermóide usual (CE)
• Carcinoma epidermóide basilóide (CB)
• Carcinoma verrucoso (CV)
• Carcinoma epidermóide sarcomatóide (CS)
• Carcinoma epidermóide verrucóide (CVV) (Warty)
• Carcinoma epidermóide papilar (CP)

Grau histológico

É preditivo para envolvimento linfonodal[49] (NE 4). Em estudo retrospectivo, 43 de 52 pacientes (83%) com tumores indiferenciados ou invasivos apresentaram metástases inguinais, contra 1 de 24 pacientes (4%) com tumores graus 1 e 2[46] (NE 4). Em outro estudo, a presença de mais de 50% de tumor grau 3 foi um dos três fatores prognósticos mais importantes, junto com o estádio e a invasão vascular, e 61% dos pacientes com este grau tinham metástases linfonodais (p = 0,001)[45] (NE 4).

Invasão linfovascular

A invasão linfovascular é fator independente de pior prognóstico em vários trabalhos[42,45,49,52] (NE 3). Um estudo com 175 pacientes indicou serem o acometimento linfonodal, a invasão linfovascular e a espessura do tumor primário os fatores prognósticos mais importantes[49] (NE 4). Em outro trabalho (n = 33), o estádio patológico (pT2-4), a presença de invasão linfovascular e o grau histológico do tumor foram variáveis independentes de prognóstico[45] (NE 4).

Padrão morfológico de crescimento

Há correlação entre o padrão morfológico de crescimento, a evolução e o prognóstico do CEP, segundo quatro padrões principais[57] (NE 3):

- **crescimento superficial:** tumor plano, do tipo epidermóide bem-diferenciado, que invade a lâmina própria em geral superficialmente. Corresponde a um terço dos casos e tem baixa incidência de metástases inguinais. Nos casos mais avançados pode apresentar nodulação com invasão do 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 do corpo cavernoso, com alto índice de metastatização.
- **verrucoso:** cerca de 20% a 30% dos tumores de pênis são exofíticos, com crescimento lento, e apresentam três padrões histológicos: verrucoso propriamente dito, papilar e verrucóide (Warty). Apresentam baixo índice de metástases.
- **multicêntrico:** definido como duas ou mais lesões separadas por tecido benigno. São tumores raros, sendo mais comuns no prepúcio, e podem estar associados a líquen escleroatrófico. Costumam recidivar localmente após a ressecção da lesão primária, porém o índice de metástases é baixo.

Espessura do tumor primário

A espessura do tumor primário é medida pelo patologista em milímetros, da superfície da lesão até a maior profundidade da neoplasia. Vários estudos apontam a importância da espessura do tumor primário como fator prognóstico. Tumores com espessura > 5 mm têm pior prognóstico do que aqueles com até 5 mm[43,45,58] (NE 4).

Padrão de invasão

O padrão de invasão do tumor primário foi analisado em 112 pacientes, com seguimento médio de 76 meses, submetidos à amputação do pênis e à linfadenectomia.

O padrão infiltrativo (invasão em blocos celulares que infiltram o estroma) mostrou em análise multivariada ser fator independente de risco para o acometimento de linfonodos[60] (NE 4).

Expressão do p53

A proteína p53 é fator preditivo importante de sobrevida dos pacientes com câncer de pênis, pois quanto maior for a expressão do p53 (p53+), pior é o prognóstico e maior a ocorrência de óbitos[54,59] (NE 4).

Recomendação do CoBEU

- **Recomenda-se a utilização do estádio clínico, da invasão linfovascular e do grau histológico para decisão terapêutica (NE 3; GR C).**

4. Quando indicar tratamento conservador, penectomia parcial, total e emasculação?

O tratamento conservador pode ser indicado para os pacientes portadores de Ta/T1 G1/2 desde que o seguimento seja efetuado rigorosamente. As alternativas mais utilizadas são a crioterapia[61], o creme de 5-fluorouracil[61], o *laser* (CO_2 ou Nd-YAG)[62-65], a quimioterapia e a radioterapia ou braquiterapia[66-71].

Com a radioterapia e o *laser* a incidência de preservação do órgão é de 55% a 84%. Não há diferença no índice de recidiva local (15% a 25%) entre estas modalidades[72] (NE 5).

Tratamento conservador com radio ou quimioterapia é mais efetivo em pacientes com mais de 60 anos de idade portadores de neoplasia bem ou moderadamente diferenciadas com tumores menores que 4 cm. A sobrevida em cinco anos é de 88% no T1, 71% no T2 e 68% no T3[67] (NE 4).

Recentes estudos têm demonstrado que a excisão conservadora acompanhada de métodos reconstrutivos permite bons resultados oncológicos aliados à manutenção de um bom aspecto cosmético do pênis. Este fato se baseia na observação de que em muitos pacientes uma margem livre de 2 cm não é necessária[73] (NE 5).

Pietrzak *et al.*[74] (NE 4) recentemente demonstraram que com a utilização de técnicas de excisão e reconstrução em 39 pacientes, com seguimento médio de 16 meses, apenas 1 (2,5%) apresentou recidiva local. Estes pacientes necessitam de acompanhamento por longo tempo, uma vez que recidivas tardias têm sido observadas em até 50% dos pacientes tratados com tais técnicas[75,76] (NE 3).

A verificação da presença de margem cirúrgica no ato operatório reduziu significativamente estes índices (9% a 24%)[77-79] (NE 4). Limitações desta alternativa incluem lesões mais proximais e tumores invasivos.

Geralmente, a recidiva local não tem forte impacto na sobrevida[67,72,80-82] (NE 4).

Para os pacientes não aptos a realizar um seguimento meticuloso, a amputação parcial está recomendada.

Tumor T1G3; T2

De acordo com a extensão tumoral, podem ser consideradas as seguintes alternativas: amputação parcial, total ou emasculação[72,81,82]. Tratamento conservador, sem amputação, pode ser considerado em casos muito selecionados, com tumor compreendendo menos da metade da glande e naqueles em que é possível a realização de seguimento meticuloso. A recidiva após a penectomia parcial, indicada em casos de tumores distais com preservação de parte da haste peniana, varia entre 0% e 11%[83-85] (NE 4).

Penectomia total acompanhada de uretrostomia perineal é principalmente indicada nos casos em que o tumor envolve extensamente o terço proximal do pênis e nos tumores que infiltram a uretra e/ou o corpo cavernoso.

Nas lesões envolvendo escroto, períneo e parede anterior do abdome, a retirada completa da neoplasia, acompanhada de escrotectomia e orquiectomia bilateral (emasculação), pode ser necessária[86] (NE 5).

Recidiva local

Em caso de recidiva local, tratamento conservador pode ser empregado se não houver invasão de corpo cavernoso[82] (NE 5). Todavia, se houver recidiva com infiltração local, a amputação parcial ou total está indicada.

Recomendações do CoBEU

- **Indica-se tratamento conservador com excisão em tumores pequenos, superficiais e diferenciados (NE 4; GR C).**
- **A penectomia parcial ou total deve ser indicada em tumores que invadem corpo cavernoso, esponjoso ou uretra (T2 e T3) (NE 4; GR C).**
- **A emasculação está indicada em tumores que invadem períneo, escroto e parede anterior do abdome (T4) (NE 5; GR D).**
- **Recomenda-se para os pacientes que não aceitam tratamento cirúrgico: radioterapia, laser, crioterapia ou quimioterapia (NE 5; GR D).**

5. Existe indicação de linfadenectomia inguinal? Se sim, quando e para quem?

Nos pacientes portadores de carcinoma epidermóide do pênis (CEP), a presença e a extensão das metástases que envolvem os linfonodos inguinais são fatores preditivos significativos de progressão e sobrevida[87] (NE 4).

Embora o valor terapêutico das linfadenectomias inguinais seja reconhecido, principalmente em casos sem adenomegalia, esse tema é ainda controverso pela dificuldade do estadiamento regional de maneira não-invasiva[88,89].

Esta imprecisão é significativa, ocorrendo erros de subestadiamento de aproximadamente 20% nos pacientes com linfonodos inguinais sem alterações clínicas e de superestadiamento em 50% daqueles com palpação suspeita[85] (NE 4).

Corroborando estes dados, estudo prospectivo com 50 pacientes portadores de CEP submetidos a linfadenectomias sistemáticas mostrou 19% de subestadiamento em doença clinicamente localizada e 51,5% de superestadiamento entre aqueles com linfonodomegalia[42] (NE 3).

A melhor acurácia no estadiamento obtida com avanços propedêuticos por meio de exames de imagem (ressonância magnética, tomografia computadorizada e linfocintilografia dinâmica) não fornece, ainda, dados confiáveis para evitar a linfadenectomia nos pacientes sem linfonodos inguinais palpáveis[42,90,91] (NE 3).

As falhas no estadiamento clínico não teriam importância significativa se as técnicas cirúrgicas das linfadenectomias tivessem índices aceitáveis de complicações pós-operatórias, entre as quais se destacam necroses cutâneas, infecções, fístulas linfáticas, linfoceles e edema de membros inferiores[92,93] (NE 4).

As principais controvérsias que persistem sobre as linfadenectomias versam sobre os critérios de indicação, a técnica cirúrgica a ser empregada e o momento de sua realização, ou seja, concomitante à terapia da lesão primária ou em tempo operatório tardio. Além das informações obtidas no exame físico das regiões inguinais e de exames de imagem, reconhecem-se vários fatores prognósticos relacionados à lesão primária que determinam maior risco de disseminação do CEP e que, na atualidade, influenciam a decisão sobre a indicação das linfadenectomias. Destacam-se aqui o estádio do tumor primário (T2-T4), o grau de anaplasia celular (G2-G3) e a presença de invasão venosa ou linfática, que representam parâmetros independentes na predição de comprometimento linfonodal[60,94,95] (NE 4).

Confirmando estes conceitos, um estudo retrospectivo com 48 pacientes submetidos a tratamento da lesão primária e linfadenectomia inguinal utilizando análise uni ou multivariada concluiu que o estádio patológico, a invasão vascular e a presença de mais de 50% de células neoplásicas indiferenciadas foram os preditores mais significativos de metástase linfonodal. Nenhum dos 15 tumores pT1-G1 apresentou invasão vascular ou metástase. Dos 33 tumores pT2/T4, 18 (50%) tinham moléstia metastática[45] (NE 4).

Outro trabalho valida a associação do estádio da lesão primária e do grau de anaplasia como fatores preditivos para presença de micrometástases linfonodais em pacientes com CEP cujos linfonodos não eram palpáveis. A incidência de nodos positivos em 37 pacientes avaliados prospectivamente e em 66 retrospectivamente foi de 0% no grupo de baixo risco (pT1G1) e de 83,3% nos tumores de alto risco (pT3-T4, G3)[96] (NE 3).

Outra avaliação prospectiva com 50 pacientes submetidos à linfadenectomia sistemática correlacionou achados da lesão primária e os dos linfonodos regionais. Concluiu-se que o grupo ideal para observação vigilante é aquele constituído por portadores de

lesões pT1-G1. As combinações de estádios mais avançados ou histologia desfavorável acompanharam-se de índices significativos de disseminação regional[42] (NE 3).

A associação destes fatores de risco empregando o modelo estatístico de regressão logística permitiu a elaboração de um nomograma com poder de predizer envolvimento linfonodal com bom índice de concordância (0,87). Este estudo multicêntrico baseou-se na análise retrospectiva de 175 pacientes com CEP entre 1980 e 2002[97] (NE 4).

A realização de linfadenectomias nos casos de infiltração inguinal maciça tem indicação como parte de terapia multimodal, visando controle da doença ou com finalidade higiênica, buscando melhor qualidade de vida ou, ainda, diminuição dos riscos de rotura vascular pela infiltração tumoral. Comprometimento de linfonodos pélvicos traduz doença avançada e a indicação de linfadenectomia pélvica tem aplicação inconsistente, pois aparentemente não agrega sobrevida. A quimioterapia sistêmica deve ser considerada[42,87] (NE 3).

Classicamente, o momento da realização da linfadenectomia é de quatro a seis semanas após o tratamento da lesão peniana, período em que o paciente é submetido à antibioticoterapia, benéfica nos casos de tumores ulcerados e infectados, com o propósito de diminuir as complicações cirúrgicas inguinais, além de diminuir os índices de superestadiamento clínico decorrente do infartamento linfático de origem inflamatória. Na atualidade, considera-se o tratamento simultâneo da lesão peniana e dos linfonodos inguinais, principalmente nos casos de lesões primárias, pequenas e pouco infectadas[42,98] (NE 3).

Recomendações do CoBEU

A linfadenectomia inguinal no CEP tem indicação nas seguintes condições:

- **nos pacientes com linfonodos inguinais impalpáveis com lesão primária que apresenta alto risco de disseminação linfática: pT1G2-G3, pT2-T4 (NE 3; GR B);**
- **nos pacientes com adenomegalia inguinal palpável, após o uso de antibióticos por 4 a 6 semanas (NE 3; GR B);**
- **como parte de terapia multimodal em tumores regionalmente avançados (NE 3; GR B);**
- **em casos selecionados, a linfadenectomia inguinal e o tratamento da lesão primária podem ser realizados simultaneamente (NE 3; GR C).**

6. Existe indicação de quimioterapia sistêmica? Se sim, quando e para quem?

Não existem estudos prospectivos randomizados sobre quimioterapia sistêmica no câncer de pênis (CEP). A maioria das publicações refere-se a relatos de casos ou a

estudos retrospectivos com pequeno número de pacientes. Estes estudos são de difícil análise em virtude da seleção heterogênea de pacientes e das diferentes combinações de drogas e doses utilizadas.

Os agentes que demonstram alguma efetividade nesta neoplasia são: bleomicina, metotrexato, cisplatina, 5-fluorouracil e vincristina. A combinação de drogas parece ser superior ao uso de agentes únicos[43,99-102] (NE 4). Os esquemas mais utilizados baseiam-se em informações advindas da experiência com as neoplasias malignas da cabeça e do pescoço, porém não existe um esquema de poliquimioterapia considerado padrão[99-102].

A quimioterapia sistêmica pode ser neo-adjuvante, adjuvante ou para doença disseminada.

Quimioterapia neo-adjuvante na doença locorregional

Quimioterapia neo-adjuvante tem sido utilizada predominantemente em duas situações[43,103] (NE 4):

- em pacientes portadores de metástases linfonodais consideradas irressecáveis;
- combinada com tratamento conservador da lesão primária em pacientes com tumores localizados, com o intuito de preservar o órgão.

Na maior revisão disponível na literatura recente, totalizando 35 pacientes com metástases inguinais inicialmente irressecáveis tratados com poliquimioterapia contendo cisplatina, identificou-se que 24 (68%) apresentaram respostas objetivas e 15 (43%) deles puderam ser submetidos à linfadenectomia inguinal completa. Oito destes pacientes (23% do total) apresentaram intervalo livre de doença entre um e dez anos[55] (NE 4).

Edsmyr *et al.*[104] trataram 42 pacientes portadores de carcinomas T1/T2 com uma combinação de bleomicina intramuscular seguida de radioterapia pélvica. Somente quatro pacientes necessitaram de amputação peniana e a sobrevida de cinco anos foi de 77% (NE 4). Modig *et al.*[105] analisaram 25 pacientes T1 com o mesmo esquema de tratamento e apresentaram resultados similares. Recidivas locais ocorreram em 20% dos casos e a sobrevida foi de 100% após oito anos, com grande morbidade (NE 4).

Poliquimioterapia neo-adjuvante com vincristina, metotrexato e bleomicina (esquema VMB) seguida de exérese com *laser* CO_2 de lesões T1N0 exofíticas selecionadas foi avaliada em uma série de 27 pacientes.

Respostas completas foram obtidas em 12 pacientes (44%). Em 23 casos (87%) evitou-se a amputação peniana, e após um período mínimo de seguimento de quatro anos a sobrevida câncer-específica foi de 100% e a sobrevida global, de 92%[106] (NE 4).

Quimioterapia adjuvante na doença locorregional

Existem raros estudos sobre quimioterapia adjuvante no CEP nesta situação.

Pizzocaro *et al.* analisaram 25 pacientes submetidos à linfadenectomia e que foram tratados com esquema VMB adjuvante em decorrência de metástases linfonodais. Sete (28%) apresentavam também os linfonodos pélvicos comprometidos. Somente quatro pacientes (16%) apresentaram recidiva tumoral e a sobrevida de cinco anos foi de 82%. Pacientes com comprometimento bilateral dos linfonodos inguinais e/ou comprometimento dos linfonodos pélvicos representaram um grupo de prognóstico ruim.

Nenhum paciente com N1 (linfonodo único superficial comprometido) apresentou recidiva tumoral, sugerindo que para este grupo de pacientes não existe necessidade de quimioterapia adjuvante[107] (NE 4).

Segundo os autores, isto se comparou favoravelmente a uma série histórica de 31 pacientes tratados exclusivamente com linfadenectomia, cuja recidiva tumoral foi de 45% e a sobrevida de cinco anos foi de 37%[107] (NE 5).

Um estudo retrospectivo avaliou o uso de cisplatina, metotrexato e bleomicina (esquema CMB) e seu resultado parece demonstrar vantagem para pacientes com metástases linfonodais mínimas, apesar da alta toxicidade do tratamento[108] (NE 4).

Quimioterapia na doença disseminada

O maior estudo existente, prospectivo e não-randomizado, incluiu 45 pacientes provenientes de 31 instituições. O esquema utilizado foi cisplatina, metotrexato e bleomicina (CMB), repetido a cada 21 dias e mantido por seis ciclos para os pacientes com respostas completas. Cinco pacientes foram excluídos do estudo por terem utilizado quimioterapia prévia.

Dos 40 pacientes restantes, somente seis terminaram o protocolo. Respostas completas e parciais foram obtidas em oito (32%) casos. Entretanto, a toxicidade foi grave, com 11% de mortalidade relacionada ao tratamento e 17% de complicações gravíssimas, impedindo outras análises deste esquema de tratamento[109] (NE 3).

Estudos baseados na combinação de 5-FU com cisplatina sugerem índices de resposta similares aos do CMB, mas com menor morbidade relacionada ao tratamento[100-102,110] (NE 4).

Pelas características dos estudos publicados, todos não-randomizados, não existem evidências de que a quimioterapia sistêmica aumente a sobrevida destes pacientes.

Recomendações / Conclusões do CoBEU

- **Em pacientes portadores de CEP, com acometimento locorregional, a quimioterapia neo-adjuvante associada ao tratamento local pode evitar amputação peniana em casos selecionados, preferencialmente no âmbito de estudos clínicos (NE 4; GR C).**
- **Quimioterapia neo-adjuvante pode ser recomendada em casos com comprometimento linfonodal considerado irressecável, pois pode promover ressecabilidade (NE 4; GR C).**
- **Quimioterapia adjuvante é indicada, em casos selecionados, para pacientes com comprometimento linfonodal inguinal extenso ou dos linfonodos pélvicos (NE 4; GR C).**
- **Embora o papel da quimioterapia na doença disseminada seja paliativo, esta pode ser recomendada, pesando-se os riscos e benefícios do tratamento (NE 3; GR C).**

Referências bibliográficas

1. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. J Am Acad Dermatol 2006;54(3):369-94.
2. Hunter-Mellado R, Rodriguez P. Squamous cell carcinoma of the penis. Bol Asoc Med P R 1990;82(9):416-8.
3. 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.
4. Buechner SA. Common skin disorders of the penis. BJU Int 2002;90(5):498-506.
5. Bouchot O, Auvigne J, Peuvrel P, Glemain P, Buzelin JM. Management of regional lymph nodes in carcinoma of the penis. Eur Urol 1989;16(6):410-5.
6. Schellhammer PF, Jordan GH, Robey EL, Spaulding JT. Premalignant lesions and nonsquamous malignancy of the penis and carcinoma of the scrotum. Urol Clin North Am 1992;19(1):131-42.
7. Grossman HB. Premalignant and early carcinomas of the penis and scrotum. Urol Clin North Am 1992;19(2):221-6.
8. Solivan GA, Smith KJ, James WD. Cutaneous horn of the penis: its association with squamous cell carcinoma and HPV-16 infection. J Am Acad Dermatol 1990;23(5 Pt 2):969-72.
9. de la Pena Zarzuelo E, Carro Rubias C, Sierra E, Delgado JA, Silmi Moyano A, Resel Estevez L. [Cutaneous horn of the penis]. Arch Esp Urol 2001;54(4):367-8.
10. Jenkins DJr., Jakubovic HR. Pseudoepitheliomatous, keratotic, micaceous balanitis. A clinical lesion with two histologic subsets: hyperplastic dystrophy and verrucous carcinoma. J Am Acad Dermatol 1988;18(2 Pt 2):419-22.
11. Irvine C, Anderson JR, Pye RJ. Micaceous and keratotic pseudoepitheliomatous balanitis and rapidly fatal fibrosarcoma of the penis occurring in the same patient. Br J Dermatol 1987;116(5):719-25.
12. Beljaards RC, van Dijk E, Hausman R. Is pseudoepitheliomatous,micaceous and keratotic balanitis synonymous with verrucous carcinoma? Br J Dermatol 1987;117(5):641-6.
13. Bargman H. Pseudoepitheliomatous, keratotic, and micaceous balanitis. Cutis 1985;35(1):77-9.
14. Das S, Tunuguntla HS. Balanitis xerotica obliterans - a review. World J Urol 2000;18(6):382-7.
15. Aynaud O, Piron D, Casanova JM. Incidence of preputial lichen sclerosus in adults: histologic study of circumcision specimens. J Am Acad Dermatol 1999;41(6):923-6.
16. Dore B, Grange P, Irani J, Aubert J. Atrophicus sclerosis lichen and cancer of the glans. J Urol (Paris) 1989;95(7):415-8.
17. Campus GV, Alia F, Bosincu L. Squamous cell carcinoma and lichen sclerosus et atrophicus of the prepuce. Plast Reconstr Surg 1992;89(5):962-4.
18. Alvarez AC, Meijide RF, Rodriguez GL, Anton BI, Zungri TE, Antonio O-RJ. Verrucous carcinoma of the penis arising from a lichen planus. A true preneoplastic lesion?. Actas Urol Esp 2006;30(1):90-2.
19. Powell J, Robson A, Cranston D, Wojnarowska F, Turner R. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Br J Dermatol 2001;145(1):85-9.
20. Pietrzak P, Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Is the association between balanitis xerotica obliterans and penile carcinoma underestimated? BJU Int 2006;98(1):74-6.
21. Nyirady P, Borka K, Banfi G, Kelemen Z. Lichen sclerosus in the urological practice. Orv Hetil 2006;147(44):2125-9.
22. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. Am J Surg Pathol 2003;27(11):1448-53.
23. Perceau G, Derancourt C, Clavel C, Durlach A, Pluot M, Lardennois B *et al.* Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. Br J Dermatol 2003;148(5):934-8.
24. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papillomavirus infection. Int J Dermatol 2006;45(6):681-3.
25. Dahlman-Ghozlan K, Hedblad MA, von Krogh G. Penile lichen sclerosus et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. J Am Acad Dermatol 1999;40(3):451-7.
26. Windahl T. Is carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus effective in the long run? Scand J Urol Nephrol 2006;40(3):208-11.
27. Vincent MV, Mackinnon E. The response of clinical balanitis xerotica obliterans to the application of topical steroid-based creams. J Pediatr Surg 2005;40(4):709-12.
28. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, Guazzoni G, Turini D, Lazzeri M. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. J Urol 2006;175(4):1359-63.
29. Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. BJU Int 2006;98(3):532-6.
30. Palminteri E, Berdondini E, Lazzeri M, Mirri F, Barbagli G. Resurfacing and Reconstruction of the Glans Penis. Eur Urol 2007;52(3):893-900.
31. Kolde G, Vakilzadeh F. [Epidermolytic leukoplakia: an unusual precancerous condition]. Z Hautkr 1986;61(9):624-5.

32. 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(5):694-701.
33. Iwasawa A, Kumamoto Y, Fujinaga K. Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in penile carcinoma by polymerase chain reaction and in situ hybridization. J Urol 1993;149(1):59-63.
34. Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: Basic science and role in penile cancer. BJU Int 1999;84(5):579-86.
35. Levi JE, Rahal P, Sarkis AS, Villa L. Human papillomavirus DNA and p53 status in penile carcinomas. Int J Cancer 1998;76(6):779-83.
36. 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(4):1211-8.
37. Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. Med Microbiol Immunol. 2004;193(1):35-44.
38. Gentile V, Vicini P, Giacomelli L, Cardillo MR, Pierangeli A, Degener AM. Detection of human papillomavirus DNA, p53 and ki67 expression in penile carcinomas. Int J Immunopathol Pharmacol 2006;19(1):209-15.
39. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ *et al*. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. Int J Cancer 2006;119(5):1078-81.
40. Pascual A, Pariente M, Godinez JM, Sanchez-Prieto R, Atienzar M, Segura M *et al*. High prevalence of human papillomavirus 16 in penile carcinoma. Histol Histopathol 2007;22(2):177-83.
41. Sanders CJ. Condylomata acuminata of the penis progressing rapidly to invasive squamous cell carcinoma. Genitourin Med 1997;73(5):402-3.
42. Pompeo AC. Extended lymphadenectomy in penile cancer. Can J Urol 2005;12(Suppl 1):30-6.
43. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. EAU Guidelines on Penile Cancer. Eur Urol 2004;46(1):1-8.
44. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. Urol Clin North Am 1992;19(2):247-56.
45. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW, Jr., Tamboli P, Ro JY *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(4):1138-42.
46. 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(4):1364-6.
47. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol 1993;149(3):492-7.
48. 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(12):2315-21.
49. Kattan MW, Ficarra V, Artibani W, Cunico SC, Fandella A, Martignoni G *et al*. Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2006;175(6):2103-8.
50. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan 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(3):299-301.
51. Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS. Iliac nodal metastases from carcinoma of the penis treated surgically. BJU Int 2000;86(6):690-3.
52. Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. J Surg Oncol 2006 Feb 1;93(2):133-8.
53. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. J Urol 2005;173(3):816-9.
54. Lopes A, Bezerra AL, Pinto CA, Serrano SV, de Mell OC, 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(1):81-6.
55. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. J Urol 2003;170(2 Pt 1):359-65.
56. 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(2):111-20.
57. Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, Ayala G, Riveros M. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. Am J Surg Pathol 1993;17(8):753-63.
58. 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(10):963-8.

59. 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(1):33-9.
60. Guimaraes GC, Lopes A, Campos RS, Zequi Sde C, Leal ML, Carvalho AL *et al*. Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis: new prognostic factor for predicting risk of lymph node metastases. Urology 2006;68(1):148-53.
61. Singh I, Khaitan A. Current trends in the management of carcinoma penis - a review. Int Urol Nephrol 2003;35(2):215-25.
62. Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, Waidelich R, Hofstetter A, Schneede P. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? J Urol 2002;168(6):2418-21.
63. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol 1997;32(1):5-15.
64. van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DW. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. J Urol 2001;166(5):1670-1.
65. Windahl T, Hellsten S. Laser treatment of localized squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 1995;154(3):1020-3.
66. Crook J, Grimard L, Tsihlias J, Morash C, Panzarella T. Interstitial brachytherapy for penile cancer: an alternative to amputation. J Urol 2002;167(2 Pt 1):506-11.
67. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ sparing treatment of penile carcinoma justified? Eur Urol 2000;38(3):306-12.
68. Kiltie AE, Elwell C, Close HJ, Ash DV. Iridium-192 implantation for nodenegative carcinoma of the penis: the Cookridge Hospital experience. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2000;12(1):25-31.
69. Mahlmann B, Doehn C, Feyerabend T. [Radiotherapy of penis carcinoma]. Urologe A. 2001;40(4):308-12.
70. Rozan R, Albuisson E, Giraud B, Donnarieix D, Delannes M, Pigneux J *et al*. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). Radiother Oncol 1995;36(2):83-93.
71. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, Douglas P, Do HP, Jichlinski P *et al*. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? Eur J Cancer 2001;37(2):198-203.
72. Ficarra V, Maffei N, Piacentini I, Al Rabi N, Cerruto MA, Artibani W. Local treatment of penile squamous cell carcinoma. Urol Int 2002;69(3):169-73.
73. Bouchot O, Boullanger P, Buzelin JM. Inguinal lymphadenectomy in cancer of the penis: surgical techniques and indications. Prog Urol 1997;7(4):665-73.
74. Pietrzak P, Corbishley C, Watkin N. Organ-sparing surgery for invasive penile cancer: early follow-up data. BJU Int 2004;94(9):1253-7.
75. 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;30(4):853-67.
76. Windahl T, Andersson SO. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. J Urol 2003;169(6):2118-21.
77. Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, Gayed MS, Touijer AK, Greene GF *et al*. Multi-institutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. J Urol 2003;169(2):500-2.
78. Davis JW, Schellhammer PF, Schlossberg SM. Conservative surgical therapy for penile and urethral carcinoma. Urology 1999;53(2):386-92.
79. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. Urol Clin North Am 1992;19(2):291-304.
80. Koch MO, Smith JA, Jr. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis. Urol Clin North Am 1994;21(4):739-43.
81. Stancik I, Holtl W. Penile cancer: review of the recent literature. Curr Opin Urol 2003;13(6):467-72.
82. Hakenberg OW, Wirth MP. Issues in the treatment of penile carcinoma. A short review. Urol Int 1999;62(4):229-33.
83. Derakhshani P, Neubauer S, Braun M, Bargmann H, Heidenreich A, Engelmann U. Results and 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Urol Int 1999;62(4):238-44.
84. Ficarra V, D'Amico A, Cavalleri S, Zanon G, Mofferdin A, Schiavone D *et al*. Surgical treatment of penile carcinoma: our experience from 1976 to 1997. Urol Int 1999;62(4):234-7.
85. McDougal WS, Kirchner FK, Jr., Edwards RH, Killion LT. Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. J Urol 1986;136(1):38-41.
86. Saint F, Legeais D, Leroy X, Biserte J, Gosselin B, Mazeman E. [Therapeutic management of epidermoid carcinoma of the penis: anatomoclinical discussion and review of the literature]. Prog Urol 2000;10(1):128-33.
87. Sanchez-Ortiz RF, Pettaway CA. The role of lymphadenectomy in penile cancer. Urol Oncol 2004;22(3):236-45.
88. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, van der Poel HG, Bex A, van Tinteren H *et al*. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. Eur Urol 2005;47(5):601-6.
89. Rubio-Briones J, Villavicencio H, Regalado R, Chechile G, Algaba F, Monreal F *et al*. Squamous cell carcinoma of the penis: treatment protocol according to our 14 years of experience. Arch Esp Urol 1997;50(5):473-80.
90. Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, Lont AP, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2191-4.

91. Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, Gallee MP, van Tinteren H, Nieweg OE. Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. J Urol 2003;170(3):783-6.
92. Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. Eur Urol 2004;45(6):761-6.
93. Nelson BA, Cookson MS, Smith JA, Jr., Chang SS. Complications of inguinal and pelvic lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis: a contemporary series. J Urol 2004;172(2):494-7.
94. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Cerruto MA, Novara G, Cavalleri S *et al*. Predictive pathological factors of lymph nodes involvement in the squamous cell carcinoma of the penis. Int Urol Nephrol 2002;34(2):245-50.
95. Hungerhuber E, Schlenker B, Karl A, Frimberger D, Rothenberger KH, Stief CG *et al*. Risk stratification in penile carcinoma: 25-year experience with surgical inguinal lymph node staging. Urology 2006;68(3):621-5.
96. 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.
97. Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, Fandella A, Martignoni G, Novara G *et al*. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 2006;175(5):1700-5.
98. d'Ancona CA, de Lucena RG, Querne FA, 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(2):498-501.
99. Eisenberger MA. Chemotherapy for carcinomas of the penis and urethra. Urol Clin North Am 1992;19(2):333-8.
100. Hussein AM, Benedetto P, Sridhar KS. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. Cancer 1990;65(3):433-8.
101. Roth AD, Berney CR, Rohner S, Allal AS, Morel P, Marti MC *et al*. Intra-arterial chemotherapy in locally advanced or recurrent carcinomas of the penis and anal canal: an active treatment modality with curative potential. Br J Cancer 2000;83(12):1637-42.
102. Shammas FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. J Urol 1992;147(3):630-2.
103. Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. J Urol 2007;177(4):1335-8.
104. Edsmyr F, Andersson L, Esposti PL. Combined bleomycin and radiation therapy in carcinoma of the penis. Cancer 1985;56(6):1257-63.
105. Modig H, Duchek M, Sjodin JG. Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. Acta Oncol 1993;32(6):653-5.
106. Bandieramonte G, Lepera P, Marchesini R, Andreola S, Pizzocaro G. Laser microsurgery for superficial lesions of the penis. J Urol 1987;138(2):315-9.
107. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis: experience at the National Tumor Institute of Milan. Arch Ital Urol Androl 1996;68(3):169-72.
108. Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M, Zastrow S, Wirth MP. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. BJU Int 2006;98(6):1225-7.
109. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, Russell CA, Rivkin SE, Culkin DJ *et al*. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. J Urol 1999;161(6):1823-5.
110. Kattan J, Culine S, Droz JP, Fadel E, Court B, Perrin JL *et al*. Penile cancer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave- Roussy. Urology 1993;42(5):559-62.

APOIO:

AstraZeneca
ONCOLOGIA
Inovando pela vida.

NOVARTIS

SIC - Serviço de Informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

Novartis Biociências S.A.
www.novartis.com.br