

CÂNCER DE PÊNIS

Doença local, loco regional
e metastática

ANDREY SOARES
FERNANDO NUNES
FERNANDO SABINO M. MONTEIRO
LUIZ FLAVIO COUTINHO
MARIANA SIQUEIRA

OBSERVAÇÃO

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento, estadiamento, nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças.

Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS

Nível de evidência	Tipo de estudo
1	Revisão Sistemática com meta-análise Estudo Randomizado com amostra adequada
2	Estudo Randomizado com amostra não calculada ou inadequada
3	Estudo prospectivo, não randomizado Estudo Randomizado com comparador não padrão
4	Estudo retrospectivo
5	Relatos de casos, opiniões de especialistas, estudos pré-clínicos

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

Grau de recomendação	Tipo de estudo
A (muito forte)	A evidência é confiável, as incertezas são pequenas e pode ser usada para guiar a prática clínica.
B (forte)	A evidência existente é confiável e pode ser usada para guiar a prática clínica na maioria dos casos, pois há algumas incertezas a considerar.
C (moderada)	A evidência existente proporciona algum suporte para as recomendações, mas sua aplicação pode ser discutível.
D (fraca)	A evidência existente é fraca, ou as incertezas são muito grandes. As recomendações devem ser aplicadas com cuidado.

ESTADIAMENTO

T - Tumor primário

Tx Tumor primário não pode ser avaliado

T0 Sem evidência de tumor primário

Tis Carcinoma *in situ*

T1

Carcinoma verrucoso não invasivo

T1a Tumor invade tecido conectivo subepitelial sem invasão linfovascular e não é pobremente diferenciado (NÃO grau 3-4)

T1b Tumor invade tecido conectivo subepitelial com invasão linfovascular ou é pobremente diferenciado (grau 3-4)

T2 Tumor invade corpo esponjoso ou cavernoso

T3 Tumor invade uretra

T4 Tumor invade outras estruturas adjacentes

M - Metastases à distância

M0 Ausência de metástases a distância

M1 Metástases a distância

N - Linfonodos regionais clínico

cNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
cN0	Sem linfonodos inguinais visivelmente aumentados ou alterados na palpação.
cN1	Linfonodo unilateral inguinal palpável e móvel.
cN2	Linfonodos inguinais móveis e palpáveis bilateral ou múltiplos
cN3	Massa inguinal palpável e fixa ou linfadenopatia pélvica uni ou bilateral

N - Linfonodos regionais patológico

pNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
pN0	Sem linfonodos regionais metastáticos.
pN1	Metástase em 1 único linfonodo.
pN2	Metástases em múltiplos linfonodos inguinais ou bilateral
pN3	Extensão extra capsular ou linfonodos pélvicos uni ou bilateral

ESTÁGIO ANATÔMICO/ GRUPOS PROGNÓSTICOS

Estágio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
II	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1-3	N1	M0
IIIB	T1-3	N2	M0
IV	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

GRADUAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Gx	Gradação histopatológica não pode ser avaliada
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3-4	Pobremente diferenciado/indiferenciado

American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.!

RECOMENDAÇÃO PARA DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO^{2,3,4}

Tumor primário

- Exame físico com palpação e busca por extensão da invasão local
- Ressonância magnética com ereção artificial em casos selecionados para preservação de órgão

GR
C

Linfonodos regionais

- Exame físico de ambas virilhas, observando número, lateralidade e características dos linfonodos inguinais.
- Não palpáveis: Para aqueles pacientes classificados como risco intermediário ou alto*, seguir investigação com TC ou RM de abdome/pelve + TC ou Rx de Toráx. Em casos de linfonodos suspeitos prosseguir investigação invasiva.
- Palpáveis: TC ou RM de abdome/pelve + TC ou Rx de toráx. Em casos de linfonodos suspeitos prosseguir investigação invasiva.

GR
C

Doença a distância

- Linfonodos positivos: TC/RM de abdome/pelve + Rx/TC de toráx; PET CT é uma opção.
- Doença sistêmica comprovada ou pacientes com muita queixa algica deve ser cogitada a possibilidade de cintilografia óssea.

GR
C

* Pacientes de risco intermediário ou alto: \geq T1b

GR = Grau de recomendação; TC = Tomografia computadorizada;
PET = Tomografia por emissão de positrons; RM = Ressonância magnética

DIRETRIZES DE TRATAMENTO DE ACORDO COM ESTADIAMENTO

DOENÇA LOCALIZADA (T1S-T4N0)

- **Ta ou Tis:** 5-fluorouracila (5-FU) ou Imiquimode, ambos tópicos. Outras opções: ressecção a laser ou ressecção parcial ou total do epitélio acometido.
- **T1a:** Penectomia parcial (preferência). Outras opções: ressecção parcial ou total do epitélio acometido.
- **T1b-T2:** Penectomia parcial ou penectomia total.
- **T2 extenso e T3-T4:** Penectomia total. Em casos selecionados: penectomia parcial.

Após tratamento local:

- **Ta, Tis e T1a:** observar
- **T1b-T4:** linfadenectomia inguinal bilateral eletiva

CONSIDERAÇÕES

- O tratamento tópico para carcinoma in situ esta associado a 57% taxa de resposta completa.⁵
- Pacientes com tumores T1-T2 de baixo volume G1 ou G2 a penectomia parcial foi associada a baixa taxa de recidiva local (6%).⁶ Em casos selecionados de TU < 4 cm e G1 ou G2 considerar como opção RT externa ou braquiterapia, com taxa de preservação peniana em torno de 65 a 90%.^{7,8}
- Em casos selecionados de T3-T4 (TU pequeno volume) considerar penectomia parcial.⁹
- A dissecação linfonodal em pacientes sem acometimento clínico linfonodal é controversa e a incidência de acometimento após o procedimento varia entre 10 e 20%.¹⁰ Não existem dados comparativos diretos que demonstrem ganho de sobrevida entre a dissecação imediata versus na recidiva, mas devido a dificuldade de seguimento dos pacientes na maioria dos centros médicos brasileiros a dissecação profilática torna-se um procedimento atrativo.

DOENÇA LOCO REGIONAL

- **T1-3N1 ou T1-3N2:** após tratamento primário: linfadenectomia inguinal bilateral.

Após linfadenectomia:

- **pN1:** observar

- **pN2-pN3:** linfadenectomia pélvica. Considerar quimioterapia adjuvante (TIP ou TPF) ou quimiorradioterapia adjuvante ou radioterapia adjuvante.

Nos casos com doença linfonodal > 4,0 cm ou inguinal bilateral considerar quimioterapia neoadjuvante com esquema TIP.

qqTN3: Após tratamento local: Quimioterapia neoadjuvante com TIP seguido de linfadenectomia inguinal bilateral e pélvica.

Doença localizada irrissecável que permanece irrissecável após tratamento neoadjuvante: quimiorradioterapia ou tratamento paliativo.

CONSIDERAÇÕES

- Não há estudos que avaliem o papel da quimioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante. A decisão deve ser individualizada caso a caso. O NCCN, por exemplo, recomenda considerar seu uso nos seguintes casos: linfonodos pélvicos acometidos, extensão extranodal, acometimento inguinal bilateral ou mais de 3 linfonodos acometidos. Estudo retrospectivo não mostrou diferença entre quimioterapia, quimiorradioterapia ou radioterapia adjuvante.^{11,12}
- Em estudo com 30 pacientes em estágio III (N2 ou N3) foram submetidos a tratamento neoadjuvante com o esquema TIP. Neste estudo 50% dos pacientes tiveram resposta parcial e 73% dos pacientes foram a cirurgia. 10% dos pacientes tiveram resposta patológica completa e 30% permaneceram sem recorrência após 3 anos.¹³

DOENÇA METASTÁTICA

1ª linha paliativa em pacientes com PS=0 ou 1

- Cisplatina 75 mg/m² no D1 e 5FU 1.000 mg/m² D1 a D4 infusional¹⁵
- Paclitaxel 175 mg/m² no D1, cisplatina 25 mg/m² D1 a D3, ifosfamida 1.200 mg/m² D1 a D3¹⁶
- Cisplatina 75 mg/m² no D1, docetaxel 75 mg/m² no D1, 5FU 750 mg/m² D1 a D4 infusional¹⁷

Pacientes com depuração da creatinina < 50

Considerar carboplatina e paclitaxel, apesar da ausência de estudo prospectivo nesta situação.

CONSIDERAÇÕES

- Existem poucos dados prospectivos que avaliaram a eficácia do tratamento paliativo do câncer de pênis. Fatores prognósticos adversos identificados foram a presença de metástase visceral e PS > 1.¹⁴
- O tratamento consiste em quimioterapia baseada em cisplatina, podendo ser cisplatina + 5 FU¹⁵, TIP (cisplatina, paclitaxel e ifosfamida)¹⁶, cisplatina e gemcitabina, TPF (cisplatina, docetaxel e 5 FU).¹⁷ A taxa de resposta varia entre 30% e 70% nos estudos, a sobrevida global em torno de 8 meses. Dados de 2ª linha somente com paclitaxel semanal e taxa de resposta de 30%.¹⁸
- Apesar da importância da via do EGFR na progressão do câncer de pênis, a adição de inibidores do EGFR no tratamento paliativo mostrou resultados modestos e não é indicada de rotina.¹⁹

SEGUIMENTO

Dependerá do tratamento inicial empregado e da presença de linfonodos inguinais comprometidos.^{20,21,22,23}

TRATAMENTO PRIMÁRIO	Intervalo		Exame	Duração/ recomendação
	1º-2º ano	3º ao 5º ano		
Preservação peniana	3 meses	6 meses	Exame físico/ Repetir biópsia para tratamento local ou laser para Ca <i>in situ</i>	5 anos / C
Amputação	3 meses	1 ano	Exame físico	5 anos / C
AVALIAÇÃO LINFONODAL	1º-2º ano	3º ao 5º ano	EXAME	
Vigilância ativa	3 meses	6 meses	Exame físico	5 anos / C
pN0	3 meses	1 ano	Exame físico/ US com biópsia é opcional	5 anos / C
pN+	3 meses	6 meses	Exame físico	5 anos / C
	3 meses no 1º ano 6 meses no 2º ano	--	RM de abdome/ pelve*	5 anos / C
	6 meses	--	TC/Rx de tórax*	5 anos / C

* Indicação preferencialmente para pN2-N3

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Penis. In: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, Springer, New York 2009, p.447.
2. Graafland NM, Lam W, Leijte JA, et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol* 2010 Nov;58(5):742-7.
3. Hughes BE, Leijte JAP, Kroon BK, et al. Lymph node metastasis in intermediate-risk penile squamous cell cancer: a two-centre experience. *Eur Urol* 2010
4. Graafland NM, Teertstra HJ, Besnard AP, et al. Identification of high risk pathological node positive penile carcinoma: value of preoperative computerized tomography imaging. *J Urol* 2011 Mar;185(3):881-7.
5. Alnajjar HM, et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* 2012;62:923-8;
6. Veeratterapillay R, et al. Organ-preserving surgery for penile cancer: description of techniques and surgical outcomes. *BJU Int* 2012;110:1792-95;
7. Gotsadze D, et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol* 2000;38:306-12;
8. Cordoba A, et al. Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer: a 20-year single-institution study. *Radiat Oncol* 2016;11:96-103.
9. Pizzocaro G, et al. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997;32:5-15.
10. Derakhshani P, et al. Results and 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Int* 62:238, 1999.
11. Hathaway AR, et al. Impact of perioperative chemotherapy and radiation for locally advanced penile squamous cell carcinoma (PSCC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 4589).
12. Graafland NM, van Boven HH, van Werkhoven E, Moonen LM, Horenblas S. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol*. 2010 Oct;184(4):1347-53. Epub 2010 Aug 17.
13. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, Williams MB, Osai W, Kincaid M, Wen S, Thall PF, Pettaway CA. Neoadjuvant

- paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28(24):3851. Epub 2010 Jul 12.
14. Pond GR, Di Lorenzo G, Necchi A, et al. Prognostic risk stratification derived from individual patient level data for men with advanced penile squamous cell carcinoma receiving first-line systemic therapy. *Urol Oncol* 2014;32:501-8.
15. Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2012;110:E661-6.
16. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:3851-7.
17. Nicholson S, Hall E, Harland SJ, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). *Brit J Cancer* 2013;109: 2554-9.
18. Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C, et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011; 60(6):1280-84.
19. Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA, Pagliaro LC. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2014;113:871-7.
20. Leijte JAP, Kirrander P, Antonini N, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):161-8.
21. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005 Mar;173(3):816-9.
22. Horenblas S, Newling DW. Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up. *Br J Urol* 1993 Dec;72(6):976.
23. Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Meinhardt W, et al. Penile sparing surgery in penile cancer: does it affect survival? *J Urol* 2013 Dec 24. pii: S0022-5347(13)06140-5. doi: 10.1016/j.juro.2013.12.038.