

Carcinoma Espinocelular do Pênis com Metástase Inguino-crural Bilateral

224a. Reunião Anátomo-clínica

RESUMO DO CASO CLÍNICO

Relator: Arthur O. Sousa e Sá

M. G. S., do sexo masculino, 46 anos, branco, brasileiro, lavrador, casado, procedente de Go.as, admitido no Instituto em 25-2-61, sob registro 61-0523. Cerca de dois anos antes, sofreu traumatismo na glândula ocasionado por "mordida de carrapato". A ulceração resultante do traumatismo era acompanhada de prurido e não cicatrizou com o uso de medicamentos tópicos. Submetido a biópsia, 10 meses antes de se apresentar à consulta, o exame anátomo-patológico revelou "Lecoplasia verrucosa". Biópsia do gânglio, realizada 8 meses após a anterior e motivada por enfartamento ganglionar em ambas as regiões inguinocrurais permitiu o diagnóstico de "carcinoma espinocelular corneificado metastático". Negava emagrecimento. O interrogatório sobre os diversos aparelhos assinalou tosse produtiva, dispnéia paroxística e micção dolorosa. Nos antecedentes pessoais: encontravam-se tabagismo, asma brônquica e blenorragia, malária e pneumonia. Submetido a postectomia 45 antes da consulta. Antecedentes familiares, sem expressão.

Exame Físico: estado geral regular. Peso 60,4 kg. Altura 1,60 m. P.A. 105x70 mm/Hg. P.: 68 p.m., rtmado e cheio. Frequência respiratória: 28 p.m. Temperatura: 36,6°C. Mucosas descoradas. Roncos e sibilos disseminados, à ausculta dos hemitórax. Aparelho cardiovascular: normal. Fígado e baço não palpáveis.

Exame Regional: lesão ulcerocrostosa localizada na glândula, envolvendo o meato urinário; retirada a crosta, nota-se superfície plana, de coloração branco-nacarada, não sangrante, sem infiltração. Prepúcio sem recobrir a glândula. Bólscas escrotal e pênis edemaciados. Regiões inguinocrurais: cicatriz cirúrgica recente, na esquerda; massa

ganglionar dura, dolorosa e fixa, em ambas as regiões, estando a da esquerda fistulada.



Fig. 1 — Lesão úlcero-crostosa da glândula que se apresenta ademaciada. Edema da bolsa escrotal. Massas ganglionares inguinocrurais em ambos os lados.

Exames Subsidiários: biópsia da lesão do pênis realizada após a consulta, mostrou processo inflamatório crônico; a biópsia da região inguinocrural, direita, realizada em seguida, revelou: "carcinoma espinocelular anaplásico". Hemograma: discreta anemia normocrômica, ligeiro aumento de neutrófilos, eosinofilia. Hemossedimentação: 23 m.m. Proteínas: inversão do índice S/G: 0,9 com 7,0 gr/% de proteínas totais. Taxas de úreia e glicose no sangue normais. Urina normal. Wasserman e Kahn, negativos.

Evolução: o paciente foi submetido, em 18/4/61, a infusão de quimioterapia, pela aorta abdominal e por meio de cateter introduzido na artéria pudenda externa direita e em conexão com a bomba de Bowman, fo-

de 1/200; pequena quantidade de pus; poucas hemácias e numerosos cilindros granulados; densidade 1012. O paciente faleceu no 10.º dia após a infusão intra-arterial de Enduxan.

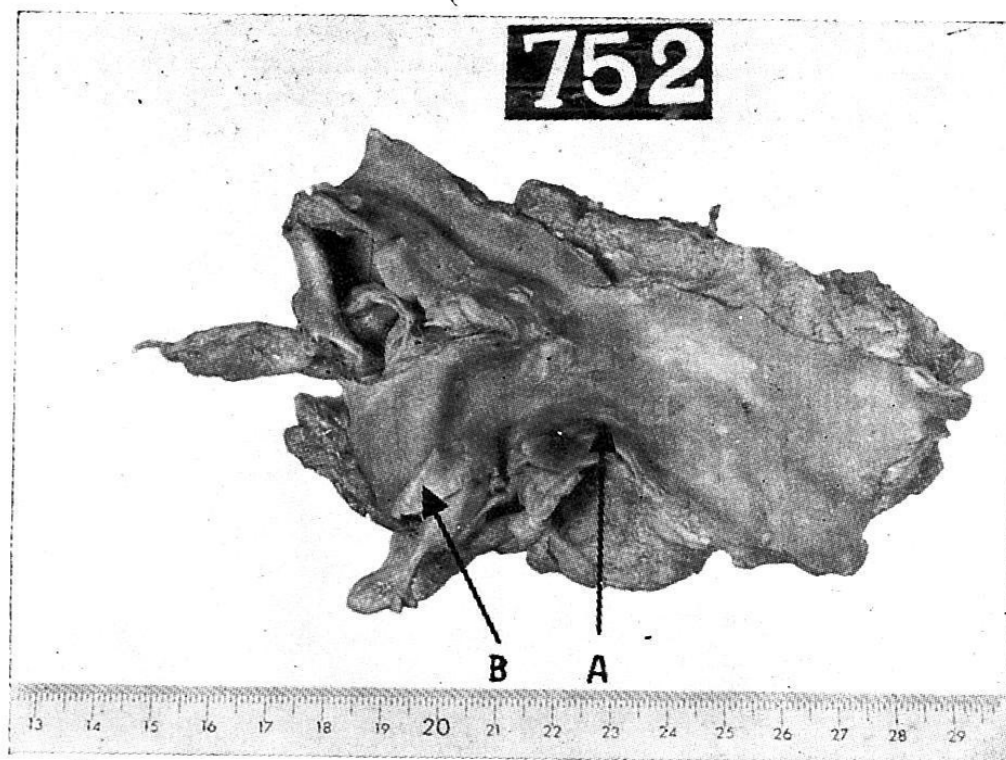


Fig. 2 — As setas indicam lesões da aorta e da artéria ilíaca primitiva direita, produzidas pelo cateterismo.

ram introduzidos em cada 6 horas, no período ininterrupto de 8 d.as, Enduxan, associado à heparina, e a 50 ml de soro glicosado a 5%, à razão de 20 gotas por m.mnto. A dose total de quimioterápico administrada foi de 3100 mg. Houve melhora subjetiva nos três primeiros d.as, seguida de uma queda do estado geral, surgindo icterícia e dor epigástrica a partir do 9.º dia pós-infusão; curva febril elevada, com calafrios e hipotensão arterial; embora medicado com corticóides, observou-se queda progressiva do número de leucócitos, que chegou a 150 por mmml no dia anterior ao óbito. Verificou-se, também, diminuição do número de plaquetas que chegaram a se tornar raras nos hemogramas realizados nas 72 horas que precederam a morte. Outros exames realizados nesta ocasião revelaram: *Provas de função hepática:* Wilmann — foculação até o 6.º tubo (inclusive) Timol-floculação e Takata-Ara, negativas; Cefalina: +++ positiva; Bilirrubina: total — 6,9 mg%, direta — 4,5 mg%, indireta — 2,4 mg%. *Análise de Urina:* presença de urobilinogênio na diluição

DIAGNÓSTICO:

- a) Anatômicos: carcinoma espinocelular do pênis com metástase inguinocrural bilateral
pielonefrite aguda,
hepatite tóxica
bronquite
- b) Funcionais: desidratação
anemia
inversão da relação S/G
- c) causa mortis : colapso toxoinfeccioso.

DISCUSSÃO CLÍNICA:

Condutor : Alfredo Abrão

Comentários devem ser feitos quanto: ao diagnóstico, à conduta terapêutica e à evolução. Com referência ao diagnóstico, estamos diante de provável caso de carcinoma espinocelular de pênis, com metástase inguinocrural bilateral, comprovado ao exame histopatológico, caso que teve diagnóstico e evolução fora do que, habitualmente, se verifica. Assim: comprovação histopatológica do tumor primário negativo, apesar de três biópsias praticadas no mesmo; queda rápida e



Fig. 3 — Corte histológico da zona apontada na foto n.º 2 com a letra A; observa-se nítida falta de continuidade da parede vascular. Weigert, oc 8 x obj 10 x.

precoces do estado geral, queda que, de ordinário, somente se observa na fase final da doença; sintomatologia pulmonar que deveria ter sido esclarecida ao exame radiológico. Quanto à conduta terapêutica, achamos que, no presente caso, deveria ter sido melhor ponderada, em face do mau estado geral do paciente e de se tratar de tumor avançado, associado a infecção e desidratação.

A dose de quimioterápico administrada foi excessiva: 3 grs. num período de uma semana. O Enduxan, depois de dissolvido tem ação durante 2-3 horas. Ora, o paciente recebeu a solução durante 6 horas; portanto, a ação da droga se deu somente durante as duas primeiras horas, recebendo o organismo a seguir, somente produtos de decomposição. Quanto à evolução do caso, vemos que se tratava de paciente com quadro infeccioso e que após tratamento bastante tóxico por quimioterápico, somado ao uso de corticóides, teve grande baixa de resistência às infecções. Então, houve exacerbação do quadro infeccioso, com septicemia, vindo o paciente falecer por colapso tóxico-infeccioso. Acrescentaríamos aos diagnósticos funcionais já feitos outros como: leucopenia e plaquetopenia tóxicas e insuficiência hepática.

Dino Bandiera: comunico à casa a experiência do Serviço do Prof. Prudente sobre

o uso do Enduxan: temos 8 casos de perfusão com o Enduxan porém, realizada no segmento cefálico, em tumores avançados deste segmento, tendo o cateterismo sido feito em ramo da artéria tireoidiana superior para atingir-se a carótida externa. A dose total foi, em alguns casos, até mais elevada do que a do presente caso mas, era administrada com maiores intervalos e a administração interrompida toda vez que a leucopenia se acentuava. Dois dos nossos pacientes faleceram com complicações do seu estado: um deles, com quadro de hepatite e outro com septicemia conseqüente à contaminação no ato do cateterismo. As complicações ligadas ao fígado bem como ao rim, não são assinaladas pelos autores que estudaram a droga.

Fernando Gentil: Pelo fato da droga ter ação "in vitro", de 2-3 horas, o paciente em questão recebeu, apenas, metade da dose administrada, tendo sido a outra metade, inativada. Há diferença entre infusão e perfusão, denominações estas que ficaram bem definidas num convênio realizado em Nova Orleans. Assim, infusão é o gotejar contínuo da droga enquanto, perfusão é sua administração por circuito extracorpóreo. Quanto à seleção dos casos, seria mais interessante que escolhêssemos, para aplicação desta terapêutica, pacientes em melhor estado geral e com lesões menos extensas. En-

tretanto, se a indicamos para o caso em aprêço, foi com a intenção de dar um última "chance" ao paciente, visto estar fora das possibilidades de terapêutica cirúrgica ou

retirada do cateter, começou um sangramento que não estancava apesar do tamponamento. Intervimos no paciente e verificamos que no local onde tinha estado o cate-

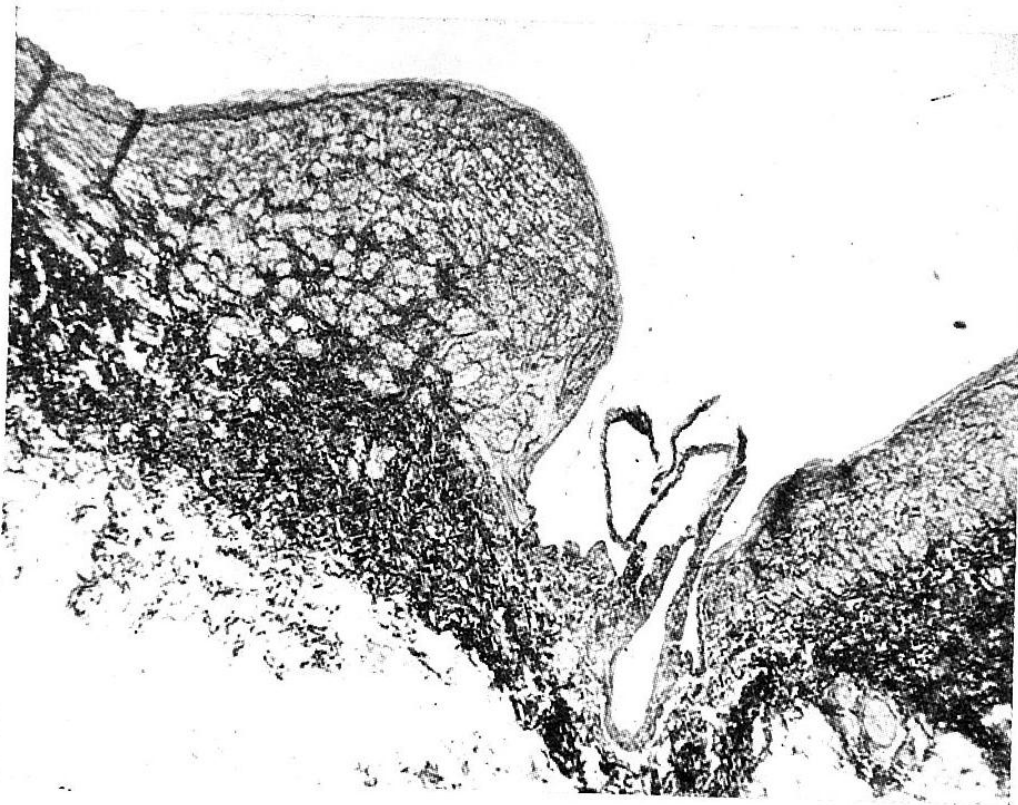


Fig. 4 — Corte histológico da zona da artéria iliaca primitiva direita apontada na foto 2 com a letra B. Vê-se o deslocamento da íntima e a deformação da parede vascular — Weigert oc 8 x, obj 10 x.

peia irradiação. Todos aqueles que têm administrado a droga afirmam a ausência de hepatite tóxica. Em nossos casos, sempre tivemos icterícia no 4.º ou 5.º dia, que cedia, a seguir, espontaneamente; estamos realizando estudos a respeito.

Jorge Fairbanks Barbosa: como aconteceu com a generalidade das drogas, o Enduxan deve ter, sob o ponto de vista terapêutico, uma ação útil e uma outra nociva, tóxica. Estas duas ações marcham paralelamente? Ou a ação nociva tem "vida" mais longa? Se ocorrer esta última hipótese, tenho a impressão de que seria de todo prejudicial a administração de uma droga dessas num prazo mais longo do que o da "vida útil", pois o doente viria a ser bombardeado pelos efeitos tóxicos no restante do tempo. No caso do Enduxan o tempo útil é de cerca de 2 horas, apenas.

Silvio Cavalcanti: desejava chamar atenção sobre a ação local do quimioterápico nos vasos. Tivemos um caso, no qual foi feita infusão, através da artéria epigástrica, artéria que foi exteriorizada; 15 dias após a

ter não havia mais artéria; numa extensão de 12 cm.; havia um canal formado por músculos e pele e por onde corria o sangue; tivemos que fazer um enxerto arterial.

Luciano Calvis: quando se introduz o medicamento, há isquemia, num trajeto de 4 a 6 cm de extensão, da artéria.

M. O. Roxo Nobre: tenho um empenho muito grande em procurar tirar de casos como este, considerações gerais, de extensa aplicação clínica, principalmente num momento em que nos encontramos empenhados numa verdadeira corrida à quimioterapia. Esta corrida é perfeitamente compreensível, diante do quadro desta moléstia tão rebelde, tão difícil de curar e tão cheia de impossibilidades terapêuticas, que desesperam o médico. Mas, o desespero não deve levar o médico à aplicação da terapêutica por demais agressiva, com recursos de avaliação por demais reduzidos. Vendo-se o que está acontecendo na quimioterapia, temos que considerar estes aspectos com a prudência de quem não quer aplicar esta terapêutica a todos os doentes. Verificamos uma tendência

muito simplista: a de dizer que todos os pacientes que foram operados, receberam no ato cirúrgico uma carga tremenda de uma droga, cuja ação efetiva ainda não conhecemos. Ouvimos dizer que essa medicação não tem nenhum efeito sobre o fígado mas, todos os doentes apresentam ictéria. Vemos um indivíduo morrer com 1000 glóbulos brancos, quando os tratados de radioterapia, dos clássicos atuais, mandam suspender as irradiações, mesmo circunscritas e limitadas, no limite de 3000 glóbulos brancos; no entanto, se injetava, a longo prazo, doses de 400 mg de Enduxan, gota-a-gota na artéria quando esse paciente apresentava 1100 glóbulos brancos. É preciso notar mais o seguinte: fazemos um conceito muito simplista quanto à ação do remédio cessar em duas horas. Ora, não há terapêutica que cesse, como uma luz que se apaga. Para saber-se exatamente qual a ação do medicamento, seria preciso fazer um cálculo integral do quadro progressivo da ação terapêutica, principalmente tendo sido aplicado de maneira a manter essa ação durante o maior tempo possível. E é preciso também chamar a atenção dos quimioterapeutas para mais o seguinte fato: que há 50 anos, em radioterapia, não se sabia que a ação da irradiação não se dá somente durante a aplicação. As ações tóxicas não se fazem sentir exclusivamente durante a aplicação mas, vão se fazer sentir 20 dias ou 1 mês depois. Digo essas coisas a propósito de não conhecermos a ação terapêutica e tóxica desse medicamento. Procuremos tirar uma lição da experiência da radioterapia que foi progressivamente, durante 50 anos, limitando a sua ação ativa — radioterapia de impacto imediato — para uma ação fracionada e lenta. Tenho a impressão de que o efeito terapêutico desta medicação não se faz exclusivamente durante 2 horas, mesmo porque os raios-X têm um efeito que pode durar até um mês depois, embora sua aplicação tenha durado apenas 5 minutos. De modo que, esta experiência precisa ser aproveitada e trazida de toda terapêutica de medicamentos em geral e principalmente da radioterapia para a quimioterapia, dado o radiomimetismo reconhecido da ação terapêutica dos quimioterápicos no tratamento do câncer.

Eloy Parisi: o cuidado do quimioterapeuta tem sido, realmente, o de não exagrar as doses, embora haja variabilidade de resposta, por vezes até imprevisível, ao medicamento; há pacientes que são muito mais sensíveis do

que outros. Infelizmente, até agora, não temos elementos para julgar "a priori", da resposta de cada doente. No caso presente, a dose foi excessiva pois, no curto período de 10 dias, houve leucopenia acentuadíssima. O importante, aliás, não é a leucopenia mas o aspecto morfológico dos leucócitos. Leucopenia que se instala e chega a grau bastante acentuado, porém, tendo os leucócitos morfologia normal é leucopenia que se recupera; quando, porém, estes apresentam fenômenos degenerativos muito acentuados, ela é irreversível. O doente teve quadro tóxico causado pelo medicamento, ao qual se reuniu quadro infeccioso que se agravou, rapidamente, apresentando-se icterícia por grave lesão hepatocítica acrescida de infecção colangioliática; esta infecção teria ocasionado o aumento do fígado, responsável pela dor epigástrica.

Jesus Carlos Machado: creio que a lesão hepática terá sido a de hepatose, lesão tóxica produzida pelo quimioterápico e não a de hepatite; posterior infecção teria dado o quadro de icterícia. Estamos fazendo experiência em animais, com o uso de doses de 3 mg por quilo de peso, de Dichloren, injetado por infusão na artéria femoral, observando-se não só lesões, realmente, extensas do vaso, como também extensas necroses da medula óssea.

José Ramos Jr.: na realidade está se processando, no mundo inteiro, em quimioterapia, uma corrida, corrida essa justificável sob o ponto de vista afetivo corrida no sentido de procurar fazer o bem o mais rapidamente possível. Mas, sob o ponto de vista técnico-científico, pouco se conhece da ação farmacológica e principalmente da ação clínico-terapêutica das drogas. Todas elas são estudadas "in vitro" e em animais nos laboratórios de farmacologia o que não equivale a estudá-las "in anima nobile". O tempo durante o qual permanecem ativas é desconhecido, bem como não se conhece a intensidade de sua ação. Sabe-se, por exemplo, que o Dichloren, a mostarda nitrogenada, tem, no sentido terapêutico uma ação efetiva, em média de 15 minutos; enquanto o Enduxan a tem de 2-3 horas. Note-se bem: ação terapêutica isto é, ação sobre a célula neoplásica. E as demais ações? Como agem tais drogas nas células normais? Como na radioterapia a ação dos quimioterápicos sobre a medula óssea, é tardia, fazendo-se mais intensa após 20 dias a 1 mês. Somente é possível estudar tais problemas, dispondo-se

de laboratório de farmacologia, de médicos especialmente treinados para isso, de técnicos para a parte química e bioquímica. Enquanto isto não se fizer, enquanto não se fizerem estas observações na espécie humana, e no mundo ainda não se está fazendo, não conheceremos a ação efetiva de tais drogas.

Um outro diagnóstico a ser lembrado é o de mielose aplástica, devido não só à queda dos leucócitos que chegaram, como vimos, a 150, como também à diminuição do número de plaquetas. Quanto à lesão hepática deve-se considerá-la hepatose tóxica consequente da ação da droga ou dos seus subprodutos e não de hepatite; isto, desde que a anatomia patológica nos mostre que o que se passa no fígado é semelhante ao que se dá na hepatose pelo tetracloreto de carbono. Nos diagnósticos funcionais deve ser acrescentada a insuficiência hepática hepatocítica — que é diferente da biliar — com cólica biliar e obstrução do colédoco e daquela decorrente de deficiência da circulação hepática observada no cirrótico e no esquistossomótico.

DIAGNÓSTICOS ANATOMO-PATOLÓGICOS DA NECROPSIA:

Necroscopista: *Humberto Torloni*

Causa Mortis: Colapso toxiinfeccioso

Molestia Principal: Carcinoma espino-celular do pênis, com metástase inguinocrural bilateral.

Diagnósticos Anatômicos:

Aneurisma dissecante da artéria ilíaca primitiva direita (F.g. 2, 3, 4).

Petéquias do pericárdio, pleura, estômago, bexiga e intestino.

Hepatose em grau moderado

Miocardiosclerose

Amloidose

Amigdalite purulenta

Abscessos prostáticos

Septicemia

Adenoma folicular da tereóide

Atrofia testicular acentuada.

DISCUSSÃO ANATOMO-CLÍNICA:

Dino Bandiera: Houve alterações atribuíveis à ação do quimioterápico nas células tumorais?

Humberto Torloni: Havia presença de tumor nos gânglios inguinocrurais em ambos os lados, e cuja parte cortical ficou reduzida a placas de queratina.

Arthur Souza e Sá: Havia alterações renais?

Humberto Torloni: Não foram observadas.

Eloy Parisi: Nos coangíolos havia material purulento ou alguma estase?

Humberto Torloni: Não, mas, um infiltrado periportal.

Eloy Parisi: Então a icterícia seria explicada pela hepatose?

Humberto Torloni: Sim, há alterações, iniciais como se observa na intoxicação pelo tetracloreto de carbono; sem necrose da célula hepática.