

**CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS E FATORES
PROGNÓSTICOS EM PORTADORES DE CÂNCER DE PÊNIS
COM LINFONODOS NEGATIVOS SUBMETIDOS OU NÃO A
LINFADENECTOMIA INGUINAL**

GIULIANO AMORIM AITA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Stênio de Cássio Zequi

Co-Orientador: Dr. Gustavo Cardoso Guimarães

São Paulo

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Aita, Giuliano Amorim

Características clinicopatológicas e fatores prognósticos em portadores de câncer de pênis com linfonodos negativos submetidos ou não a linfadenectomia inguinal / Giuliano Amorim Aita – São Paulo, 2014.

114p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Stênio de Cássio Zequi

Descritores: 1. NEOPLASIAS PENIANAS/diagnóstico. 2. CARCINOMA.
3. EXCISÃO DE LINFONODO. 4. PROGNÓSTICO.

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos e amados pais, Leonardo e Sônia, pela dedicação e incentivo permanentes ao longo da minha vida.

À minha amada esposa Keyla, pelo amor, carinho e compreensão nos bons e maus momentos, fundamentais para a concretização deste projeto.

Aos meus amados filhos, Giovana e Heitor, orgulhos de minha vida, pela pessoa melhor que me fazem ser a cada dia.

Ao meu saudoso filho Eduardo (in memoriam), pela oportunidade do breve e intenso convívio. Onde estiver, espero que esteja orgulhoso de seu pai.

Aos meus irmãos, Alessandro e Daniele, pelo exemplo de determinação e caráter que me inspiraram profissionalmente.

Ao meu orientador, Dr. Stênio Zequi, médico e pesquisador exemplar cujo profissionalismo e caráter tive o privilégio de conhecer, pelo apoio, companheirismo e pelos ensinamentos passados.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fernando Soares, Diretor do Departamento de Anatomia Patológica do A.C. Camargo Cancer Center e Chefe da Pós-graduação da Fundação Antônio Prudente, pelo estímulo e apoio ofertados, essenciais para a concretização deste programa de pós-graduação.

Ao Dr. Gustavo Guimarães, Diretor do Departamento de Cirurgia Pélvica do A.C. Camargo Cancer Center, meu co-orientador, pela receptividade e pelo auxílio na conclusão deste estudo.

Ao Dr. Walter Henriques da Costa, pelos ensinamentos e interesse gratuito em ajudar.

Ao Dr. Rodrigo Sousa Madeira Campos, pelo exemplo de seriedade, capacidade e determinação.

Aos companheiros de pós-graduação Dr. Deusdedit Vieira Cortez e Dr. Daniel Beltrame, pelo valioso auxílio ao longo da realização deste estudo.

À enfermeira Thais Safranov Giuliangelis, pela disponibilidade e pela preciosa ajuda nos cálculos estatísticos deste estudo.

À Sra. Suely Francisco, bibliotecária do A.C. Camargo Cancer Center, pelo apoio e atenção durante o processo de revisão deste estudo.

Às Sras. Luciana Pitombeira, Vanuza Rodrigues e Ana Maria Kuninari e Sr. Reinaldo Spessato Carolino da Pós- Graduação do A.C. Camargo Cancer Center pela ajuda e orientação.

RESUMO

Aita GA. **Características clinicopatológicas e fatores prognósticos em portadores de câncer de pênis com linfonodos negativos submetidos ou não a linfadenectomia inguinal.** São Paulo; 2014. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A presença e a extensão de metástases em linfonodos inguinais representam o principal fator prognóstico em pacientes com carcinoma peniano. O exame físico e os métodos de imagem são inadequados para a avaliação dos linfonodos inguinais e muitos pacientes são submetidos a linfadenectomias não terapêuticas. Em virtude desta imprecisão e das complicações associadas às dissecações ilioinguinais são apresentadas propostas de linfadenectomias modificadas, com redução dos limites de dissecação e conseqüentemente do número de linfonodos. Entretanto, poucos são os estudos na literatura a respeito dos pacientes com linfonodos histologicamente negativos ou clinicamente negativos que não são submetidos a essa dissecação. **Casuística e Métodos:** Neste estudo os autores avaliaram as características clinicopatológicas e epidemiológicas de 261 pacientes com carcinoma peniano e linfonodos histologicamente negativos (pN0, 96 pacientes) ou clinicamente negativos por período igual ou superior a 3 anos (cN0, 165 pacientes) e seus respectivos impactos prognósticos na sobrevida global (SG), sobrevida câncer específica (SCE) e sobrevida livre de doença (SLD) em 10 anos. Investigou-se a existência de subgrupos de evolução clínica distinta. Avaliou-se o número de linfonodos dissecados e pesquisou-se valores de corte que pudessem discriminar desfechos clínicos de importância. A idade maior que 60 anos ($p < 0,001$), o estágio clínico do tumor primário ($p = 0,005$), a invasão uretral ($p = 0,045$) e a presença de alto grau de diferenciação tumoral ($p = 0,024$) foram preditores de SG nos pacientes com linfonodos clinicamente negativos. Neste mesmo subgrupo, a presença de tumor de alto grau foi fator prognóstico independente de risco de óbito específico (RR 2,05; IC 95% [1,37-3,01]) e de recidiva neoplásica (RR 1,44; IC 95% [1,12-1,73]). Para os pacientes pN0, a idade maior que 60 anos ($p = 0,026$), a não circuncisão prévia ao diagnóstico do câncer de pênis ($p = 0,03$), o estágio clínico

($p < 0,001$) e patológico ($p = 0,014$) do tumor primário e a invasão uretral ($p = 0,046$) influenciaram a SG. O critério patológico frente de invasão tipo "*infiltrating*" foi associado a menor SCE ($p = 0,027$) e a menor SLD ($p = 0,019$). **Conclusão:** O alto grau histológico foi fator preditor independente de risco de óbito ou de recidiva neoplásica no grupo cN0 e a frente de invasão tipo "*infiltrating*" foi associada a menor probabilidade de SCE e SLD no grupo pN0.

SUMMARY

Aita GA. [Clinicopathological characteristics and prognostic factors in patients with penile cancer with negative lymph nodes undergoing or not to inguinal lymphadenectomy]. São Paulo; 2014. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: The presence and extension of metastasis to inguinal lymph nodes represent the main prognostic factor in patients with penile carcinoma. Physical examination and available imaging methods for the assessment of regional lymph nodes are not reliable and many patients undergo to unnecessary surgery. Due to this imprecision and the complications associated with ilioinguinal dissections some modified lymphadenectomy have been proposed, reducing the limit of dissection and consequently reducing the number of lymph nodes. However, there are few studies in the literature regarding patients with histologically negative or clinically negative lymph nodes that are not subject to this dissection. **Material and methods:** in this study the authors evaluated the clinicopathologic and epidemiological features of 261 patients with penile carcinoma and lymph nodes histologically negative (pN0, 96 patients) or clinically negative nodes who were followed for 3 or more years with no recurrence (cN0, 261 patients) and their respective prognostic impact on 10-year overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS) and disease-free survival (DFS). The existence of distinct clinical evolution subgroups was investigated. We evaluated the number of dissected lymph nodes and we look for cut-off values that could discriminate important clinical outcomes. Age greater than 60 years ($p < 0.001$), the clinical stage of primary tumor ($p=0.005$), urethral invasion ($p = 0.045$) and the presence of high-grade tumor differentiation ($p=0.024$) were predictors of OS in patients with clinically negative lymph nodes. In this subgroup, the presence of high grade tumor was independent prognostic factor of specific death risk (RR 2.05; IC 95% [1.37 - 3.01]) and cancer recurrence (RR 1.44; IC 95% [1.73 - 1.12]). For patients pN0, age greater than 60 years ($p=0.026$), the absent of circumcision previously to the diagnosis of penile cancer ($p=0.03$), the clinical stage ($p<0.001$)

and pathological ($p=0.014$) of the primary tumor and the urethral invasion ($p=0.046$) influenced the OS. The pathological criteria front invasion "infiltrating" was associated with a lower CSS ($p=0.027$) and the lowest DFS ($p=0.019$). **Conclusions:** The high histologic grade was an independent predictor of risk of death or neoplastic recurrence in cN0 group and the front invasion "infiltrating" was associated with a lower probability of CSS and DFS in pN0 group.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curva de sobrevida global em 120 meses para os pacientes pertencentes ao grupo cN0.....	37
Figura 2	Curva de sobrevida global em 120 meses para os pacientes do grupo cN0 estratificados pela idade	39
Figura 3	Curva de sobrevida global em 120 meses para os pacientes do grupo cN0 estratificados pelo grau de diferenciação tumoral.....	39
Figura 4	Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo cN0 estratificado pelo estágio clínico T	40
Figura 5	Curva de sobrevida global em 120 meses para os pacientes do grupo cN0 categorizados de acordo com a presença de invasão uretral	41
Figura 6	Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses de seguimento para os pacientes do grupo cN0.....	43
Figura 7	Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses para os pacientes do grupo cN0 estratificados pelo grau de diferenciação tumoral	44
Figura 8	Curva de sobrevida livre de doença em 120 meses de seguimento para os pacientes integrantes do grupo cN0	47
Figura 9	Curva de sobrevida livre de doença em 120 meses de seguimento para os pacientes do grupo cN0 de acordo com o grau de diferenciação tumoral	48

Figura 10	Curva de sobrevida global para os pacientes do grupo pN0 em seguimento de 120 meses	52
Figura 11	Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo pN0 estratificado pela idade	54
Figura 12	Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo pN0 estratificado pela realização de postectomia previamente ao diagnóstico.....	55
Figura 13	Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo pN0 estratificado de acordo com o estágio clínico T.....	56
Figura 14	Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo pN0 estratificado pelo critério de invasão uretral no tumor primário	58
Figura 15	Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo pN0 estratificado pelo estágio patológico T	59
Figura 16	Curva de sobrevida câncer específica para o grupo pN0 em seguimento de 120 meses	61
Figura 17	Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses de seguimento para o grupo pN0 de acordo com o padrão microscópico das bordas tumorais	64
Figura 18	Curva de sobrevida livre de doença para os pacientes do grupo pN0 em seguimento de 120 meses	66
Figura 19	Curva de sobrevida livre de doença para os pacientes do grupo pN0 estratificado pelo padrão microscópico das bordas tumorais em seguimento de 120 meses	69

Figura 20	Curvas de sobrevida global em 10 anos de seguimento para os pacientes classificados nos grupos cN0 e pN0	71
Figura 21	Curvas de sobrevida câncer específica em 10 anos de seguimento para os pacientes pertencentes aos grupos cN0 e pN0	72
Figura 22	Curvas de sobrevida livre de doença em 10 anos de seguimento para os pacientes do grupo cN0 e pN0	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variáveis clínicas e epidemiológicas de 261 pacientes portadores de CP dos grupos cN0 e pN0 - Hospital A.C. Camargo.....	33
Tabela 2	Comparação de médias e medianas de idade, tempo de evolução da doença, seguimento de 261 pacientes com CP e número de linfonodos ressecados - Hospital A.C. Camargo	34
Tabela 3	Variáveis anatomopatológicas dos 261 pacientes dos grupos cN0 e pN0 - Hospital A.C. Camargo	35
Tabela 4	Desfechos clínicos após tratamento do tumor primário e situação clínica aos 10 anos de estudo de 261 pacientes portadores de CP - Hospital A.C. Camargo.....	36
Tabela 5	Probabilidade acumulada de SG em 10 anos de acordo com as variáveis epidemiológicas e clinicopatológicas no grupo cN0	38
Tabela 6	Lista das variáveis por ordem de entrada na análise multivariada. Consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20 .	42
Tabela 7	Risco de óbito em pacientes portadores de CP pertencentes ao grupo cN0. Modelo multivariado por variáveis selecionadas	42
Tabela 8	Probabilidade acumulada de sobrevida câncer específica em 10 anos no grupo cN0 de acordo com as variáveis epidemiológicas e clínicas.....	45
Tabela 9	Probabilidade acumulada de sobrevida câncer específica em 10 anos no grupo cN0 de acordo com as variáveis patológicas	45

Tabela 10	Lista das variáveis por ordem de entrada na análise multivariada. Consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20 .	46
Tabela 11	Risco de óbito em pacientes pertencentes ao grupo cN0. Modelo multivariado por variáveis selecionadas	46
Tabela 12	Probabilidade acumulada de sobrevida livre de doença em 10 anos no grupo cN0 de acordo com as variáveis epidemiológicas e clínicas	49
Tabela 13	Probabilidade acumulada de sobrevida livre de doença em 10 anos no grupo cN0 de acordo com as variáveis patológicas	50
Tabela 14	Variável habilitada para análise multivariada. Consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20	51
Tabela 15	Risco de recidiva neoplásica no grupo cN0. Modelo multivariado ...	51
Tabela 16	Probabilidade de sobrevida global acumulada em 10 anos de acordo com as variáveis epidemiológicas e clínicas no grupo pN0	53
Tabela 17	Probabilidade de sobrevida global acumulada em 10 anos de acordo com as variáveis patológicas no grupo pN0	57
Tabela 18	Lista das variáveis de acordo com a ordem de entrada para análise multivariada de sobrevida global, grupo pN0	60
Tabela 19	Risco de óbito em pacientes portadores de CP pertencentes ao grupo pN0. Modelo multivariado por variáveis selecionadas	60
Tabela 20	Probabilidade de sobrevida câncer específica em 10 anos do grupo pN0 de acordo com as variáveis epidemiológicas e clínicas	62
Tabela 21	Probabilidade de sobrevida câncer específica em 10 anos do grupo pN0 de acordo com as variáveis patológicas	63

Tabela 22	Lista das variáveis de acordo com a ordem de entrada para análise multivariada de sobrevida câncer específica, grupo pN0	65
Tabela 23	Probabilidade de sobrevida livre de doença em 10 anos do grupo pN0 de acordo com as variáveis epidemiológicas e clínicas	67
Tabela 24	Probabilidade de sobrevida livre de doença em 10 anos do grupo pN0 de acordo com as variáveis clinicopatológicas	68
Tabela 25	Lista das variáveis de acordo com a ordem de entrada para análise multivariada de sobrevida livre de doença	70
Tabela 26	Probabilidade de sobrevida global (SG), câncer específica (SCE) e livre de doença (SLD) em 10 anos de seguimento nos grupos cN0 e pN0.....	71

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CP	Carcinoma peniano
EAU	European Association of Urology
EUA	Estados Unidos da América
HPV	Papilomavírus humano (do inglês Human Papillomavirus)
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IVM	Invasão vascular microscópica
IVP	Invasão perineural
LNFD	Linfonodo
LI	Linfadenectomia inguinal
RNM	Ressonância nuclear magnética
RR	Risco relativo
QT	Quimioterapia
SG	Sobrevida global
SCE	Sobrevida câncer específica
SLD	Sobrevida livre de doença
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
WHO	World Health Organization Classification of Tumors

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Revisão de Literatura	1
1.1.1	Epidemiologia e fatores de risco	1
1.1.2	Fatores prognósticos	3
1.1.3	Avaliação dos linfonodos regionais	4
1.2	Razões do estudo.....	14
2	OBJETIVOS.....	20
2.1	Objetivos Primários	20
2.2	Objetivo Secundário.....	20
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	21
3.1	População de estudo.....	21
3.1.1	Crítérios de inclusão.....	21
3.1.2	Crítérios de exclusão.....	21
3.2	Metodologia	22
3.2.1	Diagnóstico e Estadiamento.....	24
3.2.2	Tratamento do tumor primário	25
3.2.3	Seguimento.....	25
3.3	Estatística	26
3.4	Fatores éticos e termos de consentimento livre esclarecido	27
4	RESULTADOS	29
4.1	Análise de Sobrevida	36
4.1.1	Grupo cN0.....	36
4.1.2	Grupo pN0.....	51
4.1.3	Grupo cN0 x Grupo pN0.....	70

5	DISCUSSÃO.....	73
5.1	Aspectos Gerais.....	73
5.2	Grupo cN0.....	76
5.2.1	Grau De Diferenciação Tumoral.....	77
5.2.2	Estádio Clínico T	82
5.2.3	Invasão Uretral.....	84
5.2.4	Demais Fatores Prognósticos	87
5.3	Grupo pN0.....	87
5.3.1	Idade.....	88
5.3.2	Invasão Uretral.....	88
5.3.3	Estádio Clínico T	89
5.3.4	Estádio Patológico T	89
5.3.5	Circuncisão Prévia	91
5.3.6	Bordas Tumorais	93
5.4	Análise Comparativa: Grupo cN0 X Grupo pN0.....	94
6	CONCLUSÕES	98
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99

ANEXOS

Anexo 1 Ficha de coleta de dados

Anexo 2 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP do
A.C.Camargo Cancer Center

Anexo 3 Classificação clínica TNM da "American Joint Committee on
Cancer"

Anexo 4 Classificação patológica TNM da "American Joint Committee on
Cancer"

Anexo 5 Estadiamento clínico da "American Joint Committe on Cancer

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1 Epidemiologia e fatores de risco

O carcinoma peniano (CP) constitui uma neoplasia rara nos países desenvolvidos, sendo mais frequente nos locais com nível socioeconômico mais baixo. A Índia apresenta uma das maiores incidências mundiais desta neoplasia, atingindo 3,32 casos para 100.000 habitantes. A menor incidência é observada nos judeus que nascem em Israel, com índices que se aproximam de zero (SOLSONA et al. 2004). No Brasil, representa 2% das neoplasias do homem, atingindo até 10% em alguns estados das regiões Norte e Nordeste, o que torna o país uma das nações com maior incidência da neoplasia (FAVORITO et al. 2008).

O tumor primário localiza-se na glândula em 48% dos casos, no prepúcio em 21%, na glândula e prepúcio em 9%, no sulco coronal em 6% e na haste peniana em menos de 2% dos casos (SUFRIN 1991).

A ocorrência do CP está relacionada à presença de fimose, higiene genital inadequada e à infecção peniana por certos subtipos de papilomavírus (LEVI et al. 1998).

A circuncisão neonatal tem um efeito protetor contra o aparecimento da doença (SCHOEN et al. 2000), ao passo que, quando realizada na fase adulta, este efeito é inexistente, permitindo tão somente o seu diagnóstico precoce (DALING et al. 2005). Outros fatores de risco identificados em estudos caso-controle são os

processos inflamatórios crônicos da glândula e prepúcio (balanite xerótica obliterante e líquen escleroatrófico); a história sexual de múltiplas parceiras e início precoce da atividade sexual; a presença de condiloma (associada a uma chance 3 a 5 vezes maior de desenvolver a doença) e o tabagismo (DILLNER et al. 2000; DALING et al. 2005).

O papilomavírus humano (HPV) é identificado em 70-100% das neoplasias intraepiteliais penianas e em 40-50% dos CP (DALING et al. 2005). Dentre os subtipos de HPV, destaca-se o 16, encontrado em 69% dos espécimes tumorais. O HPV pode desempenhar um papel importante na oncogênese através da interação com oncogenes e genes supressores tumorais (p53 e gene retinoblastoma) (KAYES et al. 2007).

A história natural do carcinoma escamoso de pênis, que representa 95% dos tumores malignos primários, é quase sempre previsível. Desenvolve-se inicialmente sob a forma de lesão exofítica ou ulcerada acometendo sequencialmente e progressivamente os linfonodos (LNFDs) regionais (inguinais, pélvicos e mais raramente os paraaórticos). O comprometimento visceral por via hematogênica é raro, ocorrendo em menos de 10% dos casos (LOPES et al. 1996a). Sem o devido tratamento, os pacientes morrem usualmente dentro de 2 anos após o diagnóstico por complicações devido ao crescimento locorregional ou em decorrência das metástases (KROON et al. 2005a).

Ao contrário da maioria dos demais tumores genitourinários para os quais é mandatória a terapia sistêmica na presença de metástases, a linfadenectomia no CP pode ser curativa (LOPES et al. 1996a).

1.1.2 Fatores prognósticos

A presença e a extensão do acometimento dos LNFDs inguinais são os fatores prognósticos mais importantes para a sobrevida de pacientes com CP (LYNCH e PETTAWAY 2002). A sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos é inferior a 40% nos pacientes com doença metastática linfonodal (DAI et al. 2006). Em um estudo prospectivo, a sobrevida câncer específica (SCE) em 3 anos para homens com CP e estágio patológico N0 foi de 100% (HEGARTY et al. 2006). Neste mesmo estudo, os pacientes com apenas um linfonodo (LNFD) inguinal comprometido pela neoplasia (estádio pN1) obtiveram a mesma SCE. Para os casos com doença nodal mais avançada, o número de LNFDs positivos foi preditor de sobrevida global (SG). Nos pacientes com 1 a 3 LNFDs comprometidos, a SG em 5 anos foi de 75,6%, para aqueles com 4 ou 5 LNFDs metastáticos, a SG em 5 anos foi 8,4%, e 0% para os que tinham mais de 5 nodos positivos (HEGARTY et al. 2006). Cerca de 75% dos pacientes com 1 ou 2 LNFDs inguinais acometidos podem ser curados somente com a linfadenectomia e mesmo quando há envolvimento linfonodal pélvico a cura pode ser atingida em até 20% dos casos (LONT et al. 2007).

Considerando-se que o CP progride por estágios conhecidos, parece racional indicar a LI para todos os pacientes. Entretanto, a intervenção acompanha-se de índices de complicação que variam de 32 a 68% mesmo nas séries atuais de centros de referência em oncologia. As principais complicações pós-operatórias decorrentes das linfadenectomias são: infecção, linfedema de membros inferiores, necrose cutânea, trombose venosa profunda, formação de seroma, sangramento e até mesmo o óbito (BEVAN-THOMAS et al. 2002).

1.1.3 Avaliação dos linfonodos regionais

A avaliação clínica dos LNFDs regionais é um método não confiável, pois metade dos pacientes com LNFDs palpáveis não têm metástase comprovada histologicamente e um quinto (20%) dos pacientes que não têm LNFDs suspeitos à palpação apresenta lesão neoplásica quando da realização de linfadenectomias (LOPES et al. 1996a; POMPEO et al. 2007).

Os exames de imagem disponíveis para a avaliação dos LNFDs inguinais são inacurados, com significativo subestadiamento ou superestadiamento (LETENDRE et al. 2011). A ultrassonografia da região inguinal pode detectar mudanças na arquitetura associada às metástases inguinais, como o aumento do tamanho ou alteração da forma dos nodos, acentuação da hipocogenicidade, presença de necrose ou hipervascularização, mas com limitada sensibilidade (74%) e especificidade insatisfatória (77%) quando usada de forma exclusiva (CRAWSHAW et al. 2009). Além disso, estas alterações se sobrepõem às encontradas nos quadros inflamatórios ou infecciosos. Em adição, as micrometástases linfonodais não causam anormalidade detectável pela ultrassonografia. A punção por agulha fina dos LNFDs suspeitos guiada por ultrassom tem índices de falso-negativo que atingem 15% (HORENBLAS 2011) e séries recentes revelaram baixa sensibilidade (39%) para os pacientes com LNFDs clinicamente negativos (KROON et al. 2005b).

A tomografia computadorizada é particularmente útil na avaliação dos LNFDs inguinais clinicamente negativos em pacientes obesos ou no estadiamento dos pacientes com LNFDs palpáveis, mas assim como a ressonância nuclear magnética (RNM), possui baixa sensibilidade (36%) para os LNFDs positivos e elevado índice de falso-positivos (GUIMARÃES et al. 2008). A RNM com

nanopartículas linfotrópicas mostrou resultados promissores, com 100% de sensibilidade e 97% de especificidade em séries pequenas (HORENBLAS 2011). Entretanto, as nanopartículas de ferumoxtran-10 ainda não estão disponíveis comercialmente, além de ser procedimento de alto custo e que requer avançada tecnologia, o que praticamente impede seu uso rotineiro. Há que se considerar também que os portadores desta neoplasia são pacientes de baixo nível social e econômico, em geral desprovidos de recursos para seu próprio tratamento. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) tem especificidade limitada em função dos resultados falso-positivos relacionados à resposta inflamatória no interior dos LNFDs (LEIJTE et al. 2009a), além de ser incapaz de detectar micrometástases.

Em função da imprecisão do exame físico, assim como dos métodos de imagem para avaliação dos LNFDs inguinais e da elevada morbidade associada às linfadenectomias inguinais, várias abordagens menos invasivas têm sido propostas, reduzindo a extensão da linfadenectomia ou selecionando os pacientes com maior chance de serem beneficiados pelo procedimento.

A biópsia do LNFD sentinela, conceituado como o primeiro LNFD a receber metástases, foi proposta por CABANAS em 1977 e despertou grande interesse inicial. Estudos posteriores mostraram tratar-se de um método pouco confiável e que apresentava importante percentual de falso-negativos (IZAWA et al. 2005). A técnica não levava em consideração o padrão individual de drenagem de cada tumor ou as variantes anatômicas de drenagem linfática de cada indivíduo. Os estudos envolvendo a pesquisa do LNFD sentinela no melanoma contribuíram para os avanços do referido método na neoplasia do pênis (MORTON et al. 1992). A linfocintilografia pré-operatória com injeção de tecnécio 99 e o uso intra-operatório

do gama probe podem aumentar a chance de detecção do LNFD sentinela em até 95% dos casos (HORENBLAS et al. 2000). Estudos recentes mostraram que este método tem eficácia similar à LI radical para a detecção de metástases linfonodais nos pacientes com LNFDs negativos, além de menor morbidade (WESPES 2007). A morbidade associada à biópsia do LNFD sentinela precedida por linfocintilografia e guiada por gama-probe varia de 1 a 10%, comparada a 40% da LI radical e 26% da LI simplificada (NETO et al. 2011). HUNGERHUBER et al. (2006) encontraram uma especificidade de 100% e uma sensibilidade que variou de 78 a 88% com o uso do método. Entretanto, outros grupos não foram capazes de reproduzir este resultado, levando-os a considerar como uma técnica não confiável. A limitação da técnica descrita é o seu índice de falso-negativo, que pode atingir 15%. (HORENBLAS 2001; CRAWSHAW et al. 2009), mesmo em centros altamente especializados. O sucesso no seu emprego parece estar relacionado à experiência do cirurgião e do patologista e requer pessoal experimentado em medicina nuclear, além de aparato logístico muitas vezes ausente em centros mais afastados. No grupo holandês descreve-se um índice de 7% de falso-negativos (LEIJTE et al. 2009b). Além disso, cita-se a perda da capacidade de concentrar o radiotraçador nos LNFDs inguinais metastáticos, o que pode ser resultado da necrose tumoral existente ou do bloqueio dos canais linfáticos pelas células tumorais, desviando a drenagem linfática da área do LNFD sentinela (FICARRA et al. 2007). GONZAGA-SILVA et al. (2007) analisaram prospectivamente 27 pacientes submetidos ao método e identificaram um índice de falso-negativo de 42,8%.

CATALONA (1988) propôs uma técnica de LI modificada com o propósito de reduzir a morbidade mantendo o benefício terapêutico do procedimento. Os

pontos-chaves da técnica são: menor incisão da pele, dissecação limitada, excluindo-se as áreas lateral à artéria femoral e caudal à fossa ovalis, preservação da veia safena e a não transposição do músculo sartório (CATALONA 1988). Numa série comparativa, as complicações cirúrgicas precoces e tardias foram respectivamente 6,8% e 3,4% no procedimento descrito por CATALONA (1988), e 41,4% e 43,1% após a realização da técnica padrão (BOUCHOT et al. 2004). Entretanto, a redução do campo de dissecação aumenta a possibilidade de falso-negativos. Em uma série nacional, foram acompanhados prospectivamente 13 pacientes submetidos à LI modificada por um tempo médio de 13,2 meses e observou-se recorrência local em dois pacientes (15%), com a morte de um destes, concluindo-se que o método era pouco confiável (LOPES et al. 1996a). Em 2004 D'ANCONA et al. avaliaram 26 pacientes submetidos a LI modificada com seguimento que variou de 5 a 112 meses e observaram menor índice de complicação (36,9%) quando comparada com a técnica padrão (87,5%) e índice de falso-negativo de 13%. KOIFMAN et al. (2013) descrevem índice de 10,3% de complicações em LI com a utilização de incisão de Gibson.

O melhor conhecimento da drenagem linfática inguinal por meio de estudos de imagem e de medicina nuclear mostrou que em cerca de 10% dos casos o LNFD sentinela está localizado no quadrante superior e lateral das zonas de Daseler (DASELER et al. 1948), região não incluída na técnica de Catalona (LEIJTE et al. 2008c).

A LI vídeo-endoscópica foi descrita recentemente, adaptando-se os princípios da cirurgia laparoscópica e robótica para a região inguinal, com a finalidade de reduzir a morbidade cirúrgica, especialmente aquela relacionada à incisão,

mantendo-se os princípios oncológicos (TOBIAS-MACHADO et al. 2007). Os resultados iniciais são promissores e a técnica reprodutível, mas são necessárias séries maiores com maior seguimento para conclusões definitivas (SOTELO et al. 2009). Na série inicial de TOBIAS-MACHADO et al. (2007) foram removidos em média 10 LNFDs de cada lado (variando de 6 a 16) no grupo submetido ao procedimento vídeo-endoscópico e 9,7 LNFDs (variando de 6 a 14) nos pacientes submetidos a LI aberta.

Tendo em vista o exposto acima, o estudo dos fatores clínicos e anatomopatológicos do tumor primário e suas possíveis influências na ocorrência de metástases linfonodais são fundamentais para o planejamento terapêutico e para a compreensão da história natural do CP.

A despeito de alguns progressos na LI, ainda assim há uma série de restrições a estes procedimentos. Muitas LI são não terapêuticas e podem trazer complicações aos pacientes. Não se sabe ao certo quais as cadeias a serem removidas, o real papel das técnicas simplificadas ou o número ideal de LNFDs a serem dissecados.

Não está clara ainda a melhor forma de conduzir os pacientes com CP que têm LNFDs inguinais clinicamente negativos. A realização precoce da LI se traduz em maior sobrevida. Em uma série retrospectiva, KROON et al. (2005b) acompanharam e compararam os desfechos clínicos de 20 pacientes com CP estágio pT2 ou pT3 que foram submetidos a LI precocemente, isto é, antes do aparecimento de LNFDs inguinais palpáveis com os outros 20 pacientes em que a LI foi feita somente após o surgimento de doença linfonodal palpável. Todos os pacientes tinham metástases comprovadas em LNFDs inguinais, seja por punção aspirativa ou por biópsia do LNFD sentinela e apresentavam características clínicas e patológicas

semelhantes. A SCE em 3 anos no grupo que foi operado precocemente foi de 84% e de apenas 35% no grupo operado tardiamente (long rank $p=0,0017$). Em análise multivariada, a ressecção de metástases linfonodais ocultas detectadas por biópsia do LNFD sentinela a partir da linfocintigrafia dinâmica foi fator prognóstico independente de SCE ($p=0,006$). Ainda assim, a indicação profilática de LI para todos os pacientes sem doença linfonodal palpável não é recomendada (HORENBLAS 2011). A realização de LI em todos os pacientes com CP, excetuando-se os portadores de carcinoma in situ antes do aparecimento dos sinais clínicos de envolvimento linfonodal leva à identificação de metástases linfonodais em 40% destes. Isto resulta em um índice não terapêutico de 60%, além da exposição à morbidade significativa relacionada ao procedimento (HORENBLAS 2001).

O acompanhamento clínico, com exame físico periódico foi durante décadas recomendado, mas estudos retrospectivos revelaram um efeito negativo nas taxas de sobrevida (MCDOUGAL 1995; KROON et al. 2005b).

Os achados histopatológicos do tumor primário de pênis são importantes preditores da presença de metástases linfonodais. Esses parâmetros isoladamente ou em conjunto são usados para definir diferentes grupos de risco de progressão da doença (SOLSONA et al. 2004). Assim, o estágio do tumor (T), grau de diferenciação (1, 2 ou 3), presença de invasão linfovascular ou perineural, o subtipo histológico, a profundidade de invasão e o padrão de crescimento tumoral são critérios atualmente utilizados para avaliar o risco de envolvimento linfonodal. Alguns marcadores moleculares estão sob investigação como fatores prognósticos. A ocorrência de metástases linfonodais está correlacionada à expressão do p53, ki-67 e

da E-caderina, mas ainda não são utilizados na prática clínica (LOPES et al. 2002; MARTINS et al. 2002; ZHU et al. 2007).

A Linfonodos inguinais não palpáveis

A Associação Européia de Urologia (EAU) traz recomendações de seguimento ou intervenção no que se refere aos LNFDs inguinais não palpáveis de acordo com os achados histopatológicos do tumor primário. Assim, para os tumores de baixo risco (pTis, pTa, pT1G1) orienta-se o seguimento clínico que, de acordo com outros autores, pode ser associado a ultrassonografia inguinal a cada 3 meses por 2 anos (LEIJTE et al. 2008b). A exploração inguinal está indicada quando os LNFDs tornam-se clinicamente palpáveis (SOLSONA et al. 2004). Para os tumores classificados como de risco intermediário (pT1G2 e ausência de invasão linfovascular) recomenda-se a avaliação minimamente invasiva dos LNFDs inguinais através da biópsia dinâmica do LNFD sentinela (PIZZOCARO et al. 2010). LEIJTE et al. (2007b) relatam uma sensibilidade de 94% na detecção do LNFD sentinela com o método. Para tanto, faz-se necessária a injeção do nanocolóide Tc99m um dia antes da cirurgia seguida de linfocintilografia. Antes da cirurgia é feita a aplicação de azul patente e no intra-operatório, a pesquisa dinâmica do LNFD sentinela com gama-probe. A LI é realizada somente quando o LNFD sentinela mostra sinais de infiltração tumoral a partir da captação do radiofármaco. Outros estudos revelam a elevada sensibilidade (95%) e especificidade (100%) do método, além de reprodutibilidade e pequena curva de aprendizado (LEIJTE et al. 2009c). NAUMANN et al. (2008) e HUGHES et al. (2010) consideram os tumores pT1G2 como de alto risco, indicando-se a LI mesmo na ausência de LNFDs inguinais

palpáveis. Os pacientes enquadrados no perfil de alto risco (> ou = pT2 ou G3 ou isoladamente a presença de invasão linfovascular) têm a indicação de LI radical bilateral (SOLSONA et al. 2004).

Alguns nomogramas utilizando parâmetros clínicos e patológicos foram desenvolvidos com a finalidade de prever o risco de metástase linfonodal. Os índices de concordância nos dois modelos foram 0,728 e 0,747 (KATTAN et al. 2006).

B Linfonodos inguinais palpáveis

As metástases linfonodais podem ser diagnosticadas em LNFDs palpáveis utilizando-se biópsia percutânea por agulha fina, através da análise histológica ou citológica (PIZZOCARO et al. 2010). Em caso de biópsia negativa e LNFDs clinicamente suspeitos, a repetição da biópsia é aconselhada (GRAAFLAND et al. 2009). A prescrição de antibióticos, remoção dos LNFDs suspeitos ou mesmo a LI também são descritas para a situação supracitada. A linfocintilografia dinâmica não é método confiável em pacientes com LNFDs suspeitos, mas é uma alternativa para o lado inguinal não envolvido (PIZZOCARO et al. 2010).

Uma vez indicada, a LI deve ser realizada pela técnica clássica ou preservando-se a veia safena, sem aumentar a incidência de recidiva locorregional e com bons resultados funcionais (COBLENTZ et al. 2002). A cirurgia deve ser bilateral, considerando-se que um percentual maior ou igual a 30% de pacientes têm envolvimento linfonodal bilateral (GUIMARÃES et al. 2011). A LI modificada está associada a uma menor morbidade, mas a redução do campo de dissecação aumenta a possibilidade de falso-negativos. De acordo com estudos da drenagem linfática do

pênis, a dissecação limitada deve incluir as regiões central e superior da zonas de Daseler (DASELER et al. 1948; LEIJTE et al. 2008c).

Cerca de 30% dos pacientes com LNFDs inguinais positivos desenvolvem metástases em LNFDs pélvicos (LONT et al. 2007). Por outro lado, não há drenagem linfática direta do CP para os LNFDs pélvicos, o que contraindica a realização de linfadenectomia pélvica na ausência de envolvimento inguinal (LEIJTE et al. 2008c). A probabilidade de disseminação pélvica parece estar relacionada ao número de LNFDs inguinais positivos no espécime cirúrgico, ao grau de diferenciação do tumor nos LNFDs metastáticos e à presença de extensão neoplásica extranodal. Os pacientes com apenas um LNFD inguinal comprometido sem extensão extranodal têm baixa probabilidade de envolvimento pélvico. Por outro lado, os indivíduos que têm 2 ou mais LNFDs inguinais positivos ou doença extranodal devem ser submetidos a linfadenectomia pélvica ipsilateral, dado que a disseminação para a cadeia linfonodal pélvica contralateral não é observada (ZHU et al. 2009).

Os pacientes com evidência pré-operatória de metástases pélvicas são candidatos à quimioterapia (QT) neoadjuvante e ulterior resgate cirúrgico (HORENBLAS 2011), assim como aqueles que se apresentam com LNFDs inguinais fixos (PROTZEL et al. 2009). Múltiplos regimes quimioterápicos têm sido usados em pequeno número de pacientes. Cisplatina, methotrexate e bleomicina mostraram-se alternativa satisfatória em estudo conduzido por DEXEUS et al. (1991). Entretanto, estudo confirmatório europeu revelou toxicidade inaceitável e baixa taxa de resposta (HAAS et al. 1999). A associação de paclitaxel e carboplatina ou paclitaxel, cisplatina e ifosfamida apresentou resultados promissores em estudo conduzido no MD Anderson (BARMEJO et al. 2007; PAGLIARO et al. 2010).

Em suma, indica-se QT adjuvante em pacientes pN2-N3 (PIZZOCARO et al. 1997) e QT neoadjuvante seguida de cirurgia radical em pacientes com metástases linfonodais irressecáveis (LEIJTE et al. 2007a; PIZZOCARO et al. 2009).

C Linfonodos histologicamente positivos

A sobrevida em 5 anos dos pacientes com doença nodal pode variar de 0 até 85%, a depender da extensão do acometimento linfonodal (ORNELLAS et al. 2008b). Recentemente, o conceito de densidade linfonodal emergiu no cenário da cirurgia oncológica e já tem sido usado como fator prognóstico para outros tumores sólidos, como as neoplasias de esôfago e bexiga (KASSOUF et al. 2006; OOKI et al. 2007). Por densidade linfonodal entende-se a razão entre o número de LNFDs comprometidos pelo número total de LNFDs ressecados. Assim, esta variável pode ser influenciada não somente pela extensão da doença, mas também pela qualidade da técnica cirúrgica e pela forma de avaliação do patologista. Numa série publicada a densidade linfonodal no CP comprovou-se como importante fator prognóstico de SCE, sendo superior ao sistema de estadiamento TNM (SVATEK et al. 2009). Neste estudo a SCE nos pacientes com densidade linfonodal menor ou igual a 6,7% foi significativamente maior quando comparada aos pacientes com densidade superior a este valor.

1.2 RAZÕES DO ESTUDO

Na literatura a maior parte das investigações se dão para os pacientes com LNFDs comprometidos. Poucos estudos versam sobre os pacientes com LNFDs histologicamente negativos.

Faz-se necessário um número maior de estudos envolvendo este grupo de pacientes, uma vez que ainda há um significativo número de linfadenectomias inguino-ílicas não terapêuticas (entenda-se, com LNFDs histologicamente negativos). Estes pacientes poderiam ser poupados desta intervenção, caso houvesse métodos de seleção mais acurados. Ressalta-se que, como mencionado anteriormente, a LI acompanha-se de elevada morbidade.

Embora o fato dos pacientes apresentarem LNFDs negativos sugira uma evolução bastante favorável em comparação àqueles com LNFDs positivos, a ausência de metástase linfonodal não é garantia absoluta de sucesso terapêutico. Uma parcela desses pacientes pode apresentar recidiva loco-regional ou mesmo progressão tumoral.

Não se sabe por quais motivos os pacientes com LNFDs histologicamente negativos podem ter evoluções clinicamente distintas.

Nos últimos anos evidências em várias neoplasias sólidas como o câncer de bexiga, pâncreas, estômago e mais recentes em câncer de testículo (TARIN et al. 2011) mostram que quanto maior o número de LNFDs dissecados, mesmo que negativos histologicamente, maiores as taxas de sobrevida e de controle local. Em várias séries tenta-se inclusive determinar qual o “número ideal” de LNFDs a serem

dissecados para atingir-se maiores taxas de sobrevida conferindo uma maior qualidade às linfadenectomias.

Na neoplasia de bexiga a linfadenectomia estendida ou standard definida por WHITMORE e MARSHALL em 1962 confere benefício de sobrevida em pacientes com nodos positivos ou negativos para metástases (HERR et al. 2002; POULSON et al. 1998; KARL et al. 2009). As linfadenectomias pélvicas limitadas à cadeia ilíaca-obturatória levam a resultados significativamente inferiores em relação às linfadenectomias estendidas ao menos ao nível da bifurcação dos vasos ilíacos, embora não existam estudos randomizados ou comparativos cegos. Além de representar importante fator prognóstico, a linfadenectomia pode ser curativa na neoplasia de bexiga e permite a identificação dos pacientes que requerem tratamento complementar (HERR et al. 2002). Neste estudo foram analisados 322 pacientes submetidos a cistectomia radical e linfadenectomia pélvica para o tratamento do carcinoma de bexiga músculo-invasivo. Demonstrou-se um benefício de sobrevida estatisticamente significante nos pacientes com metástases linfonodais em que se removeu ao menos 11 nodos. Surpreendentemente, os pacientes com LNFDs histologicamente negativos tiveram ganho de sobrevida quando eram examinados mais de 8 nodos pelo patologista. WEINGARTNER et al. (1996) citam um mínimo de 20 LNFDs como referência para uma linfadenectomia pélvica adequada. LEISSNER et al. (2004) advogam a linfadenectomia pélvica superestendida associada à cistectomia radical para os tumores de bexiga músculo-invasivos. Entende-se por linfadenectomia pélvica superestendida quando o limite superior estende-se até a emergência da artéria mesentérica inferior e há a inclusão dos LNFDs pré-sacros. Os demais limites são os mesmos determinados por

WHITMORE e MARSHALL (1962). Numa série prospectiva do referido grupo foram ressecados uma média de 43 LNFDs por paciente, permitindo a identificação de 16% de metástases linfonodais acima da bifurcação da aorta (LEISSNER et al. 2004). HERR et al. (2007) mostraram que em pacientes com carcinoma invasivo de bexiga submetidos a QT neoadjuvante ou não e à cistectomia radical, a remoção de ao menos 10 LNFDs conferia maior benefício de sobrevida. O grupo de melhor evolução foi aquele submetido a remoção de mais de 10 LNFDs e que recebeu QT neoadjuvante. Em segundo lugar, os pacientes que tiveram pelos menos 10 nodos removidos e não receberam QT. Em terceiro lugar, aqueles submetidos a QT neoadjuvante, porém com remoção de menos de 10 LNFDs. Este estudo permite concluir que uma boa QT não compensa uma linfadenectomia inadequada. Um outro estudo comparativo entre cistectomias radicais realizadas na Universidade de Bern, na Suíça, e na Cleveland Clinic, nos EUA demonstrou melhores resultados para o grupo europeu, que ressecava estatisticamente mais LNFDs (DHAR et al. 2008).

Em 2010, CARVER et al. do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, em Nova York, constataram um importante ganho de sobrevida conforme mais LNFDs são removidos em neoplasias testiculares pós-QT, numa avaliação de 10 em 10 nodos removidos. Demonstrou-se ainda que no estágio I de tumores não-seminomatosos, conforme são removidos mais nodos, maior a chance de encontrar-se LNFDs histologicamente positivos (CARVER et al. 2010).

Além do número de LNFDs removidos o modo como são ressecados e encaminhados a anatomia patológica pode influenciar nos resultados. Estudos revelam que o envio em separado das cadeias linfonodais em cistectomias radicais permite a análise de um número maior de LNFDs dissecados, quando comparado aos

casos em que o material é enviado em bloco (STEIN et al. 2007; DORIN et al. 2011).

Na escola japonesa são clássicos os estudos de linfadenectomias estendidas, com resultados excepcionais em câncer gástrico, que por vezes não são reproduzíveis em escolas ocidentais (TAMURA et al. 2011).

Há várias explicações para esses fenômenos: a maior extensão permitiria um melhor estadiamento dos pacientes e talvez removesse as micrometástases, usualmente não reconhecidas pela anatomia patológica rotineira. Além disso, disseções meticulosas resultam de aperfeiçoamento técnico-cirúrgico, com óbvias vantagens aos pacientes. O envio em separado das cadeias faz com que as equipes de anatomia patológica obtenham maior número de LNFDs de menores dimensões, com análise mais detalhada.

Recentemente descreveu-se o uso de soluções clareadoras de LNFDs nos espécimes cirúrgicos durante o preparo para a macroscopia. Essas soluções digerem enzimaticamente o tecido gorduroso, realçando os LNFDs, mesmo aqueles de pequenas dimensões. O seu emprego em 80 casos de tumores colorretais permitiu a identificação adicional de uma média de 4,4 LNFDs com diâmetro médio de 2,2mm, dos quais 9 eram metastáticos (VOGEL et al. 2008).

Alguns estudos em câncer de próstata demonstram que para pacientes de alto risco as disseções nodais estendidas resultam em um maior número de positividade linfodonal e um estadiamento mais acurado em comparação aos nomogramas, que muitas vezes foram baseados em casuística nas quais se realizou uma mínima linfadenectomia, apenas obturatória (BURKHARD et al. 2009).

Em suma, no caso em questão do CP, não sabemos se há um número ideal a ser dissecado cujo valor pudesse discriminar subgrupos de evoluções clínicas distintas.

Além disso nos últimos anos tem surgido propostas para linfadenectomias limitadas, com remoção da cadeia inguinal superficial e, caso o exame de congelação se mostre positivo, procede-se a remoção da cadeia inguinal profunda (D'ANCONA et al. 2004). Há outras séries propondo a redução da extensão medial e outras recentemente propondo as abordagens endoscópicas (TOBIAS-MACHADO et al. 2007) ou robóticas (SOTELO et al. 2009). Não sabemos se o número de LNFDs removidos por técnicas minimamente invasivas atinge um possível “número ideal” de LNFDs.

Desconhece-se a influência de fatores relacionados ao tumor primário na evolução de pacientes com LNFDs histologicamente negativos em CP. Não se sabe se algumas duplas ou tríades de características das lesões primárias poderiam discriminar com grande acurácia a ocorrência de LNFDs negativos e eventualmente ajudar a poupar os pacientes (cita-se por exemplo aqueles com risco intermediário) desta mórbida intervenção cirúrgica.

Não sabemos também se pacientes com LNFDs negativos submetidos a linfadenectomias modificadas, por exemplo, com ressecção dos LNFDs inguinais superficiais e biópsia de congelação negativa apresentam a mesma evolução que aqueles submetidos a LI radical.

Caso se encontrem fatores prognósticos decorrentes de características clinico-patológicas do tumor peniano primário (estádio, tipo histológico, grau, padrão de crescimento, espessura do tumor, infiltração venosa ou perineural, por exemplo), ou

características decorrentes das linfadenectomias, como por exemplo o número de LNFDs, ou de cadeias removidas talvez seja possível discriminar grupos de pacientes, que mesmo com LNFDs negativos possam ter maior risco para recorrência ou progressão. Assim, este grupo receberia seguimento mais rigoroso e futuramente poderia ser submetido a tratamento adjuvante à penectomia. Por outro lado, para aqueles pacientes de melhor prognóstico, a orientação consistiria de seguimento menos rigoroso, como menos deslocamentos para consultas, menos gastos e menor irradiação por exames de imagem.

Entretanto, caso se verifique que a evolução dos pacientes com LNFDs negativos não sofre influência das variáveis a serem estudadas, pode-se aceitar linfadenectomias mais econômicas e seguimentos uniformes para todos.

Em nossa casuística dispomos de um grande contingente de pacientes com LNFDs clinicamente negativos seguidos por 3 anos ou mais, bem como pacientes submetidos a LI com LNFDs histologicamente negativos. Muitos destes com várias décadas de seguimento e todos submetidos à análise anatomopatológica por profissionais experimentados.

Neste estudo, propõe-se analisar as características clinicopatológicas desta população e de seus respectivos tumores primários, bem como fatores prognósticos para SG, SCE e SLD. Serão investigados a existência de subgrupos de evolução clínica favorável e/ou desfavorável e os desfechos dos dois grupos serão comparados.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- Identificar fatores prognósticos para recidiva, progressão e morte pela doença em ambos os grupos, bem como suas associações com as diversas variáveis estudadas.
- Analisar as taxas de SG, SCE e SLD nos grupos pN0 e cN0.
- Investigar grupos de risco para os eventos de morte e recidiva em ambos os grupos.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

- Descrever as características demográficas e clinicopatológicas dos pacientes submetidos a LI e com LNFDs histologicamente negativos (grupo pN0) e dos pacientes com LNFDs clinicamente negativos não operados e seguidos por 3 ou mais anos (grupo cN0).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

3.1.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes com CP submetidos a LI e com LNFDs histologicamente negativos existentes banco de dados do Hospital A.C. Camargo;
- Pacientes com CP e estágio clínico cN0 seguidos por período igual ou superior a 3 anos na instituição descrita acima.

3.1.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes cujos dados clínicos e/ou patológicos sejam insuficientes para avaliação comparativa descrita no estudo proposto;
- Pacientes com material arquivado em parafina em más condições para análise anatomopatológica;
- Pacientes submetidos a neoadjuvância (quimioterapia ou radioterapia);
- Pacientes com tumores não epiteliais do pênis;
- Pacientes com expectativa de vida inferior a seis meses devido às suas comorbidades.

3.2 METODOLOGIA

Foram selecionados os prontuários do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) e o material em arquivo anatomopatológico de pacientes portadores de CP tratados no Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo (São Paulo-SP) entre 1953 e 2012 que se enquadrassem nos critérios de seleção supracitados. Esta seleção permitiu a obtenção de um total de 279 pacientes. O material anatomopatológico foi submetido a uma revisão por patologistas especializados da referida instituição, que selecionaram as áreas mais representativas, as quais foram seccionadas em cortes de 3 μ m e montadas em lâminas tradicionais com colorações rotineiras de hematoxilina-eosina. A classificação histológica foi feita considerando-se os seguintes subtipos: carcinoma epidermóide (CEC) usual, basalóide, warty, verrucoso, papilar, sarcomatóide, carcinomas mistos, adenoescamoso, pseudohiperplásico, carcinoma cunilatum, pseudoglandular, warty-basalóide, giant condiloma e anaplásico (EPSTEIN et al. 2011; CHAUX et al. 2012).

Os tumores foram classificados quanto ao grau de diferenciação nas categorias a seguir: baixo grau, grau intermediário e alto grau, de acordo com os critérios definidos por VELAZQUEZ et al. (2008). Dessa forma, os tumores bem diferenciados foram aqueles que apresentaram semelhanças com as células escamosas normais ou hiperplásicas, diferenciando-se apenas pela presença de mínima atipia basal ou parabasal. Os tumores foram classificados como de alto grau quando exibiam qualquer grau de anaplasia. Após magnificação óptica, estas áreas são caracterizadas por pouca ou nenhuma queratinização, relação núcleo-

citoplasmática elevada, membrana nuclear espessa, pleomorfismo nuclear, cromatina agregada, nucléolos proeminentes e numerosas mitoses. Os tumores foram classificados como moderadamente diferenciados quando não haviam critérios para enquadramento como baixo ou alto grau (VELAZQUEZ et al. 2008).

Os dados coletados destes pacientes foram registrados em uma ficha de levantamento de dados previamente definida (Anexo 1). As variáveis consideradas foram: idade, orientação sexual; raça; antecedentes venéreos; postectomia prévia; tempo de evolução da doença; doença prévia relacionada ao CP; estadiamento pelo TNM AJCC 7 ed (Anexo 3); subtipo histológico; grau de diferenciação tumoral; invasão vascular microscópica (IVM); invasão perineural (IVP); padrão de microscópico de bordas tumorais ou frente de invasão – “pushing” ou “infiltrating”, descrito por ANNEROTH et al. (1987) e BRYNE et al. (1989); espessura tumoral (thickness); invasão de corpo cavernoso ou esponjoso e invasão de uretra. Adicionalmente, foram avaliados o tempo de seguimento; a evolução pós-operatória; surgimento de recidiva e seu tratamento; situação clínica ao final do estudo e no caso dos pacientes submetidos a LI, o número e as cadeias de linfonodos dissecadas.

Do total de 279 pacientes 18 foram excluídos ao final do estudo por indisponibilidade de informações clínicas ou epidemiológicas e 261 foram adequadamente analisados.

Os pacientes não submetidos a LI que não apresentaram metástases linfonodais num seguimento maior ou igual a três anos, ou seja, pertencentes ao estágio clínico N0, foram designados cN0, após esta longa observação sem metástases em LNFDs, tendo em vista que a ocorrência de metástases linfonodais é

extremamente rara após este período (BASSETT 1952; SORIA et al. 1997; PIZZOCARO et al. 2010).

Considerou-se a LI como profilática ou "de princípio" quando os LNFDs eram clinicamente negativos, mas haviam fatores anatomopatológicos no tumor primário que justificavam a sua indicação (SOLSONA et al. 2004; HUGHES et al. 2010). A LI foi designada como terapêutica ou "de necessidade" quando haviam LNFDs inguinais clinicamente positivos mesmo após tratamento do quadro infeccioso.

O grupo de pacientes submetidos a LI cujos LNFDs não mostraram envolvimento tumoral foi designado pN0. Verificou-se se o número de LNFDs inguinais ressecados foi fator determinante ou influenciador do risco de progressão ou morte pela doença.

Para análise de SG, SCE ou SLD em relação aos diferentes subtipos histológicos, considerou-se 3 grupos, a saber: baixo risco (verrucoso, papilar, misto, warty e cunilatum); risco intermediário (CEC usual, pseudoglandular) e alto risco (sarcomatóide, basalóide e adenoescamoso). O critério foi embasado no estudo de GUIMARÃES et al. (2009) que incluiu a evolução de 333 pacientes com CP tratados e com seguimento médio de 100 meses.

3.2.1 Diagnóstico e Estadiamento

Todos os pacientes foram avaliados inicialmente por exame clínico geral, com atenção especial à forma de apresentação e à extensão tumoral, à realização de postectomia prévia e ao exame da região inguinal bilateralmente para a identificação de linfonodomegalias. Os pacientes foram indagados quanto à presença de doenças

prévias relacionadas ao CP e quanto ao tempo de evolução da doença. O estadiamento clínico foi realizado pelo TNM AJCC 7 ed (EDGE et al. 2009).

3.2.2 Tratamento do tumor primário

Todos os pacientes foram tratados por cirurgia. Os procedimentos realizados foram: exérese da lesão tumoral, postectomia, amputação peniana parcial ou total, emasculação e amputação inter-ilio-abdominal. O tipo de cirurgia variou de acordo com a extensão da neoplasia e preferência do cirurgião.

3.2.3 Seguimento

O acompanhamento dos pacientes foi realizado em consultas ambulatoriais. Os pacientes foram classificados a partir do seguimento em:

- a) vivos sem câncer;
- b) vivos com câncer;
- c) mortos pelo câncer ou por complicação do tratamento, incluindo óbito pós-operatório (até 30 dias pós-cirurgia)
- d) mortos por outras causas;
- e) perdidos de seguimento.

3.3 ESTATÍSTICA

Os dados obtidos dos prontuários foram digitados e arquivados em um banco de dados com o auxílio do programa *Excel 14.3.4 for Mac 2011*. Para a análise estatística utilizou-se o software *IBM Statistical Package for Social Science (SPSS)*,

versão 21. A distribuição das variáveis clínicas, anatomopatológicas e referentes ao tratamento foi apresentada na forma de tabelas de contingência.

A comparação entre os grupos foi feita utilizando-se o teste Qui Quadrado de Pearson (MORETTIN e BUSSAB 2005). Para os casos em que as frequências esperadas foram inferiores a 5 foi utilizado o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi o de 5%.

A identificação dos fatores independentes relacionados à SG, SCE e à SLD foi realizada pela regressão logística múltipla. As variáveis selecionadas para o estudo múltiplo foram as que atingiram significância estatística na análise univariada, bem como aquelas que atingiram valores de p de até 0,20. O resultado final para os modelos multivariados, regressão logística e de COX (1972) foi obtido pela estratégia *stepwise forward selection*, onde a partir da variável de maior significância na análise univariada foram acrescentadas às outras, uma a uma, em ordem crescente.

Para estudar as análises de SG, SCE e SLD utilizou-se o estimador de KAPLAN e MEIER (1958) como ferramenta para estimar a probabilidade de um paciente com CP estar vivo ou não, ou de apresentar recidiva até o instante de tempo considerado. Através da representação gráfica desse estimador, consegue-se visualizar, para uma determinada variável, qual categoria de pacientes apresenta maior probabilidade de não morrer por CP ou não apresentar recidiva de CP ao longo do tempo. Quanto mais superior for a curva referente a uma determinada categoria, maior será a probabilidade de os pacientes dessa categoria estarem vivos ou sem recidiva do CP até o instante de tempo considerado. Para a comparação das curvas estimadas para cada categoria dentro de uma determinada variável utilizou-se o teste

não-paramétrico de LogRank. O nível de significância adotado foi o de 5%.

Pacientes considerados perdidos de seguimento na data da última informação contribuíram para a curva de sobrevida até tal data, sendo então considerados sob censura.

Os valores referentes a dados de frequência e taxas de sobrevida foram simplificados com técnicas de arredondamento padronizadas com eliminação de casas decimais. A significância estatística foi determinada para um valor de $p < 0,05$.

3.4 FATORES ÉTICOS E TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Por se tratar de estudo retrospectivo, não houve a participação direta de pacientes, nem a alteração da estratégia de seguimento pós-operatório ou a introdução de qualquer modificação terapêutica, ou aplicação de qualquer medicação ou método que tenha gerado danos, benefícios, ou outras consequências a qualquer paciente.

Desta forma, não foi necessária a adoção de consentimento pós-informado. Foram utilizados dados de prontuários e material arquivado em blocos de parafina no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo. O uso do material parafinado não acarretou prejuízo aos pacientes, pois a terapêutica julgada necessária para os mesmos já havia sido instituída e sempre foi mantido material residual no bloco.

Este estudo é um subproduto do Projeto Temático em câncer de pênis já em andamento nesta instituição, já avaliado e aprovado pelo Nosso Comitê de Ética em

Pesquisa (Anexo 2). Este projeto é financiado pela FAPESP (nº 2009/52088-3, vigência 01/10/2009 a 30/09/2014), intitulado “O carcinoma de pênis: estudo de um problema brasileiro, abordando da morfologia aos mecanismos moleculares”, sob a responsabilidade do Dr. José Vassalo e contando com a participação dos Drs. Fernando Soares, Ademar Lopes, Gustavo Cardoso Guimarães, Stênio de Cássio Zequi, Silvia Rogatto e Isabela Werneck da Cunha.

4 RESULTADOS

Do total dos 261 pacientes estudados 165 (63,2%) eram pertencentes ao grupo cN0, enquanto que o grupo pN0 foi formado por 96 (36,8%) pacientes.

A Tabela 1 mostra comparativamente a distribuição quanto aos critérios clínicos e epidemiológicos nos grupos cN0 e pN0. Os seguimentos médio e mediano foram de 88,6 meses e 115 meses, respectivamente.

No grupo cN0, 99 (60%) pacientes apresentavam idade até 60 anos, enquanto que no grupo pN0 foram 71 (74%) pacientes, havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,022$). Observou-se que 121 (96,8%) pacientes do grupo cN0 e 75 (98,7%) dos pacientes do grupo pN0 declararam-se heterossexuais. Quarenta e seis (32,6%) pacientes do grupo cN0 e 30 (39%) pacientes do grupo pN0 informaram passado de doenças venéreas. Quando se analisou a frequência de postectomia prévia, verificou-se que 119 (74,4%) e 77 (82,8%) pacientes não eram circuncidados nos grupos cN0 e pN0, respectivamente. O tempo de evolução da doença foi semelhante nos dois grupos analisados, sendo superior a 12 meses em 51 (31,9%) pacientes do grupo cN0 e 24 (25,5%) pacientes do grupo pN0. Os estádios clínicos T2 e T3 do TNM 7Ed. foram os que obtiveram maior representatividade na amostra estudada. Assim, no grupo cN0 129 (78,2%) pacientes foram classificados como cT2 ou cT3, ao passo que no grupo pN0 foram 72 (75%) pacientes nas categorias acima descritas. O estadiamento clínico N foi divergente entre os grupos cN0 e pN0. A distribuição por estádios N0, N1, N2 ou N3 de acordo com o grupo cN0 ou pN0 foi, respectivamente: 98 (59,4%) x 28 (29,2%); 19 (11,5%) x 15 (15,6%); 46 (27,9%) x

48 (50%); 2 (1,2%) x 5 (5,2%). O estadiamento agrupado TNM também foi distinto entre os grupos em análise, havendo predomínio do estágio II no grupo cN0 (78 pacientes; 47,3% da amostra) e do estágio IIIb no grupo pN0 (43 pacientes; 45,3% da amostra). Observou-se maior concentração de pacientes com estágio clínico IV no grupo pN0 (9 pacientes; 9,5% da amostra) em relação ao cN0 (5 pacientes; 3% da amostra) (Tabela 1).

A idade mediana do grupo cN0 foi significativamente superior a do grupo pN0 (57 anos e 52,5 anos, respectivamente; $p=0,03$). Na Tabela 2 são apresentadas as médias e medianas de idade, do tempo de evolução da doença e de seguimento clínico.

Os seguimentos médio e mediano foram significativamente menores no grupo pN0 (119,4 meses e 82,5 meses, respectivamente) quando comparados ao grupo cN0 (150 meses e 131 meses, respectivamente) (Tabela 2). Na Tabela 2 estão mostradas também a média e mediana do número de LNFDs ressecados e examinados na LI (26 LNFDs).

A Tabela 3 ilustra a incidência relativa dos subtipos histológicos analisados nos grupos cN0 e pN0, bem como outras variáveis anatomopatológicas, a saber: presença de invasão vascular microscópica (IVM), perineural (IVP), uretral ou de corpo esponjoso e cavernoso, assim como a espessura tumoral (thickness), e a frente de invasão tumoral ("*pushing*" ou "*infiltrating*").

O subtipo histológico mais comum no grupo cN0 foi o CEC usual, encontrado em 111 (67,3%) pacientes, seguido pelo tumor cunilatum em 19 (11,5%) e papilar em 9 (5,5%). No grupo pN0 o subtipo com maior frequência foi o CEC usual em 75 (78,9%), seguido pelo tumor warty em 7 (7,4%) e papilar em 5 (5,3%).

Não houve diferenças significativas entre as frequências dos subtipos histológicos quando comparamos os grupos cN0 x pN0.

Quanto ao grau de diferenciação tumoral, houve uma distribuição homogênea entre os grupos cN0 e pN0, a saber: tumores de baixo grau: 66 (43,4%) no cN0 e 33 (37,9%) no pN0; grau intermediário: 39 (25,7%) no cN0 e 26 (29,9%) no pN0 e alto grau: 47 (30,9%) no cN0 e 28 (32,2%) no pN0. Analisando-se isoladamente os tumores de alto grau, houve um predomínio destes no grupo pN0. A invasão vascular microscópica foi observada em 15 (11,2%) pacientes do grupo cN0 e 19 (22,9%) pacientes do pN0 ($p=0,021$), não havendo diferenças significativas entre os grupos.

A presença de invasão perineural foi detectada em apenas 6 (4,5%) pacientes do cN0 e em 23 (28,8%) pacientes do grupo pN0, havendo diferença significativa entre os grupos ($p<0,001$). 50 (35,2%) pacientes do cN0 e 28 (31,5%) do pN0 apresentavam bordas tumorais tipo "*pushing*". O padrão "*infiltrating*" foi encontrado em 92 (64,8%) pacientes do cN0 e 61 (68,5%) pacientes do pN0. Entretanto, as respectivas frequências comparadas não apresentaram significância estatística.

Quanto à espessura tumoral, a estratificação nas categorias até 5 mm ou superior a 5 mm foi estatisticamente homogênea entre os grupos estudados: 36 (31,9%) pacientes do cN0 x 21 (33,9%) pacientes do pN0 até 5mm e 77 (68,1%) do cN0 x 41 (66,1%) do pN0 superior a 5 mm.

A invasão de corpo esponjoso foi observada em 83 (61%) pacientes do cN0 e 66 (77,6%) pacientes do pN0, havendo diferença significativa entre os grupos cNo e pN0 ($p=0,01$). Em 51 (39,8%) pacientes do cN0 e 40 (47,1%) do pN0 identificou-se invasão de corpo cavernoso ($p=0,297$).

A invasão de uretra esteve presente em 29 (24,4%) pacientes do cN0 e 25 (32,5%) pacientes do pN0 ($p=0,215$).

O tratamento cirúrgico empregado foi diferente nos grupos estudados ($p=0,012$). A amputação parcial foi realizada em 120 (72,7%) pacientes do cN0 e 44 (45,8%) pacientes do pN0. A amputação total foi o tratamento mais empregado no grupo pN0 (48 pacientes; 50% da amostra), sendo realizado em apenas 30 (18,2%) pacientes do grupo cN0. A exérese da lesão tumoral representou a forma de tratamento da lesão primária em 9 (5,5%) pacientes do cN0 e não foi utilizada no pN0. A postectomia foi alternativa de tratamento somente no cN0 e utilizada em 5 (3%) pacientes. A emasculação foi necessária em 1 (0,6%) paciente do cN0 e em 3 (3,1%) pacientes do pN0 (Tabela 3).

Ocorreram 111 (42,5%) óbitos, dos quais 18 (7,0%) por câncer, sendo 6 no grupo cN0 e 12 no grupo pN0. Noventa e três pacientes (35,6%) morreram de outras causas, 61 no cN0 e 32 no pN0. Ao final do estudo havia 91 (55,2%) pacientes do cN0 e 46 (47,9%) pacientes do pN0 vivos e sem doença, 3 (1,1%) vivos com doença, sendo 2 no grupo cN0 e um no pN0 e 10 (3,8%) perdidos no seguimento (Tabela 4).

Tabela 1 - Variáveis clínicas e epidemiológicas de 261 pacientes portadores de CP dos grupos cN0 e pN0 - Hospital A.C. Camargo.

Variável	cN0 n (%)	pN0 n (%)	P
Idade			
Até 60 anos	99 (60,0)	71 (74,0)	0,022*
> 60 anos	66 (40,0)	25 (26,0)	
Raça/cor			
Branca	129 (78,7)	73 (76,8)	0,911**
Amarela	3 (1,8)	0 (0,0)	
Negra	16 (9,8)	9 (9,5)	
Parda	16 (9,8)	13 (13,7)	
Orientação sexual			
Heterossexual	121 (96,8)	75 (98,7)	0,987**
Homossexual/bissexual	4 (3,2)	1 (1,3)	
Antecedentes venéreos			
Não	95 (67,4)	47 (61,0)	0,348*
Sim	46 (32,6)	30 (39,0)	
Postectomia prévia			
Não	119 (74,4)	77 (82,8)	0,122*
Sim	41 (25,6)	16 (17,2)	
Tempo de evolução			
Até 12 meses	109 (68,1)	70 (74,5)	0,285*
> 12 meses	51 (31,9)	24 (25,5)	
Doença prévia relacionada			
Não	90 (58,4)	0 (0,0)	<0,001**
Sim	64 (41,6)	96 (100,0)	
Estádio T			
Ta	3 (1,8)	3 (3,1)	0,434**
T1a	8 (4,8)	11 (11,5)	
T1b	19 (11,5)	4 (4,2)	
T2	79 (47,9)	33 (34,4)	
T3	50 (30,3)	39 (40,6)	
T4	2 (1,2)	4 (4,2)	
Tx	4 (2,4)	2 (2,1)	
Estádio N			
N0	98 (59,4)	28 (29,2)	<0,001**
N1	19 (11,5)	15 (15,6)	
N2	46 (27,9)	48 (50,0)	
N3	2 (1,2)	5 (5,2)	
Estádio TNM			
0	2 (1,2)	0 (0,0)	0,001**
I	9 (5,5)	1 (1,1)	
II	78 (47,3)	26 (27,4)	
IIIa	21 (12,7)	16 (16,8)	
IIIb	48 (29,1)	43 (45,3)	
IV	5 (3)	9 (9,5)	

*Teste qui-quadrado

**Teste de Fisher

Para o cálculo dos percentuais foram excluídos os casos “missing” ou ignorados

Tabela 2 – Comparação de médias e medianas de idade, tempo de evolução da doença, seguimento de 261 pacientes com CP e número de linfonodos ressecados - Hospital A.C. Camargo.

Variável	cN0	pN0	P
Idade (anos)			
Média (\pm DP)	57,0 (\pm 12,93)	52,0 (\pm 11,62)	0,002*
Mediana	57	52,5	0,003**
Mínimo-máximo	22 - 88	24 - 78	
Tempo de evolução (meses)			
Média (\pm DP)	21,6 (\pm 36,6)	15,5 (\pm 26,8)	0,130*
Mediana	8	8	0,989**
Número de Linfonodos			
Média (\pm DP)	-	26,0 (\pm 14,2)	-
Mediana	-	26	-
Mínimo-máximo	-	2 - 62	-
Seguimento (meses)			
Média (\pm DP)	150,0 (\pm 90,1)	119,4 (\pm 115,5)	0,027*
Mediana	131	82,5	< 0,001**
Mínimo-máximo	2 - 433	0,2 - 480	

*Teste t de Student

**Teste de Mann-Whitney (U)

Tabela 3 - Variáveis anatomopatológicas dos 261 pacientes dos grupos cN0 e pN0 - Hospital A.C. Camargo.

Variável	cN0 n (%)	pN0 n (%)	P
Subtipo histológico			
CEC usual	111 (67,3)	75 (78,9)	
Warty	8 (4,8)	7 (7,4)	
Papilar	9 (5,5)	5 (5,3)	
Sarcomatóide	6 (3,6)	1 (1,1)	
Pseudoglandular	7 (4,2)	2 (2,1)	
Cunilatam	19 (11,5)	2 (2,1)	0,289**
Giant condiloma	0 (0,0)	2 (2,1)	
Verrucoso	1 (0,6)	0 (0,0)	
CEC+ verrucoso	3 (1,8)	1 (1,1)	
Outros	1 (0,6)	0 (0,0)	
Grau de diferenciação			
Baixo	66 (43,4)	33 (37,9)	
Intermediário	39 (25,7)	26 (29,9)	0,672**
Alto	47 (30,9)	28 (32,2)	
IVM (invasão vascular microscópica)			
Ausente	119 (88,8)	64 (77,1)	
Presente	15 (11,2)	19 (22,9)	0,021*
IVP (invasão perineural)			
Ausente	128 (95,5)	57 (71,2)	
Presente	6 (4,5)	23 (28,8)	<0,001*
Bordas			
<i>Pushing</i>	50 (35,2)	28 (31,5)	
<i>Infiltrating</i>	92 (64,8)	61 (68,5)	0,557*
Espessura tumoral			
Até 5 mm	36 (31,9)	21 (33,9)	
> 5 mm	77 (68,1)	41 (66,1)	0,786*
Invasão de corpo esponjoso			
Ausente	53 (39,0)	19 (22,4)	
Presente	83 (61,0)	66 (77,6)	0,010*
Invasão de corpo cavernoso			
Ausente	77 (60,2)	45 (52,9)	
Presente	51 (39,8)	40 (47,1)	0,297*
Invasão de uretra			
Ausente	90 (75,4)	52 (67,5)	
Presente	29 (24,4)	25 (32,5)	0,215*
Histologia			
Baixo risco	40 (24,2)	17 (17,9)	
Intermediário	119 (72,1)	77 (81,1)	0,322**
Alto risco	6 (3,6)	1 (1,1)	
Tratamento empregado			
Amputação parcial	120 (72,7)	44 (45,8)	
Amputação total	30 (18,2)	48 (50,0)	
Exérese da lesão	9 (5,5)	0 (0,0)	0,012**
Postectomia	5 (3,0)	0 (0,0)	
Amputação inter-ilio-abdominal	0 (0,0)	1 (1,0)	
Emasculação	1 (0,6)	3 (3,1)	

*Teste qui-quadrado

**Teste de Fisher

Para o cálculo dos percentuais foram excluídos os casos “missing” ou ignorados

Tabela 4 - Desfechos clínicos após tratamento do tumor primário e situação clínica aos 10 anos de estudo de 261 pacientes portadores de CP - Hospital A.C. Camargo.

Grupo	Situação no último seguimento					Total
	Vivo sem doença n (%)	Vivo com doença n (%)	Óbito por CP n (%)	Óbito por outra causa n (%)	Perdido de de vistan (%)	
cN0	91 (55,2)	2 (1,2)	6 (3,6)	61 (37)	5 (3)	165
pN0	46 (47,9)	1 (1)	12 (12,5)	32 (33,3)	5 (5,2)	96
N0	137 (52,5)	3 (1,1)	18 (7,0)	93 (35,6)	10(3,8)	261

4.1 ANÁLISE DE SOBREVIDA

4.1.1 Grupo cN0

- **Sobrevida global (SG)**

Durante o seguimento ocorreram 67 óbitos. A SG em 10 anos de seguimento foi de 59,7%, conforme ilustrado na Figura 1.

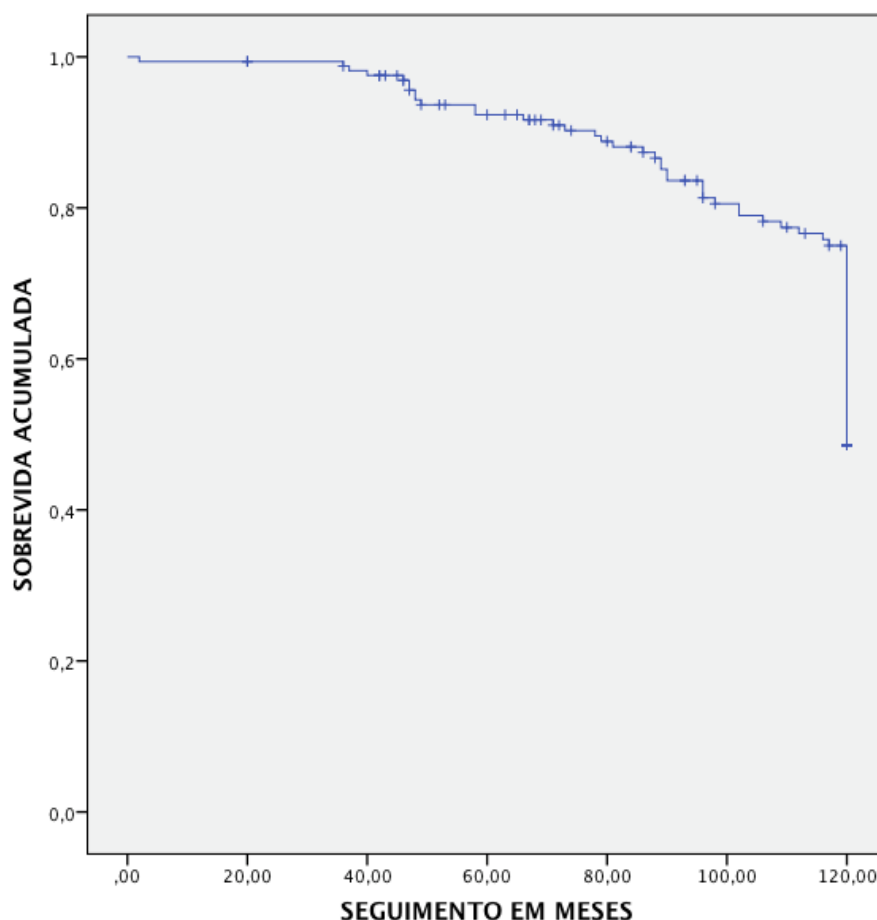


Figura 1- Curva de sobrevivida global em 120 meses para os pacientes pertencentes ao grupo cN0.

Dentre as variáveis epidemiológicas e clinicopatológicas, as que influenciaram a SG foram a idade ($p < 0,001$), o grau de diferenciação tumoral ($p = 0,024$), o estágio clínico T ($p = 0,005$) e a invasão de uretra ($p = 0,045$), como ilustrado nas Figuras 2, 3, 4 e 5 respectivamente. Pacientes com tumores de alto grau apresentaram menor SG (51,1%) quando comparados aos pacientes com tumores de baixo grau (SG 63,6%) ou de grau intermediário SG (64,1%). A SG foi 48,3% nos pacientes com CP e invasão uretral e 63,3% naqueles em que este achado estava ausente. A Tabela 5 demonstra a probabilidade de SG em 10 anos de acordo com as variáveis epidemiológicas e clinicopatológicas estudadas.

Tabela 5 – Probabilidade acumulada de SG em 10 anos de acordo com as variáveis epidemiológicas e clinicopatológicas no grupo cN0.

Variável	Categoria	n	SG em 10 anos (%)	p (log rank)
Idade	Até 60 anos	99	70,7	<0,001
	> 60 anos	66	42,4	
Tempo de evolução da doença	Até 12 meses	109	57,8	0,24
	> 12 meses	51	66,7	
Estádio clínico T	Ta	3	100	0,005
	T1a	8	100	
	T1b	19	52,6	
	T2	79	63,3	
	T3	50	50	
	T4	2	50	
	Tx	4	25	
Bordas tumorais	<i>Pushing</i>	50	56	0,947
	<i>Infiltrating</i>	92	59,8	
Grau de diferenciação	Baixo	66	63,6	0,024
	Intermediário	39	64,1	
	Alto	47	51,1	
Invasão de corpo esponjoso	Ausente	53	67,9	0,636
	Presente	83	56,6	
Invasão de corpo cavernoso	Ausente	77	61	0,148
	Presente	51	58,8	
Invasão de uretra	Ausente	90	63,3	0,045
	Presente	29	48,3	
IVM	Ausente	119	57,1	0,908
	Presente	15	66,7	
IVP	Ausente	128	57	0,47
	Presente	6	83,3	
Estádio patológico T	T1a	32	71,9	0,055
	T1b	10	70	
	T2	81	58	
	T3	29	48,3	

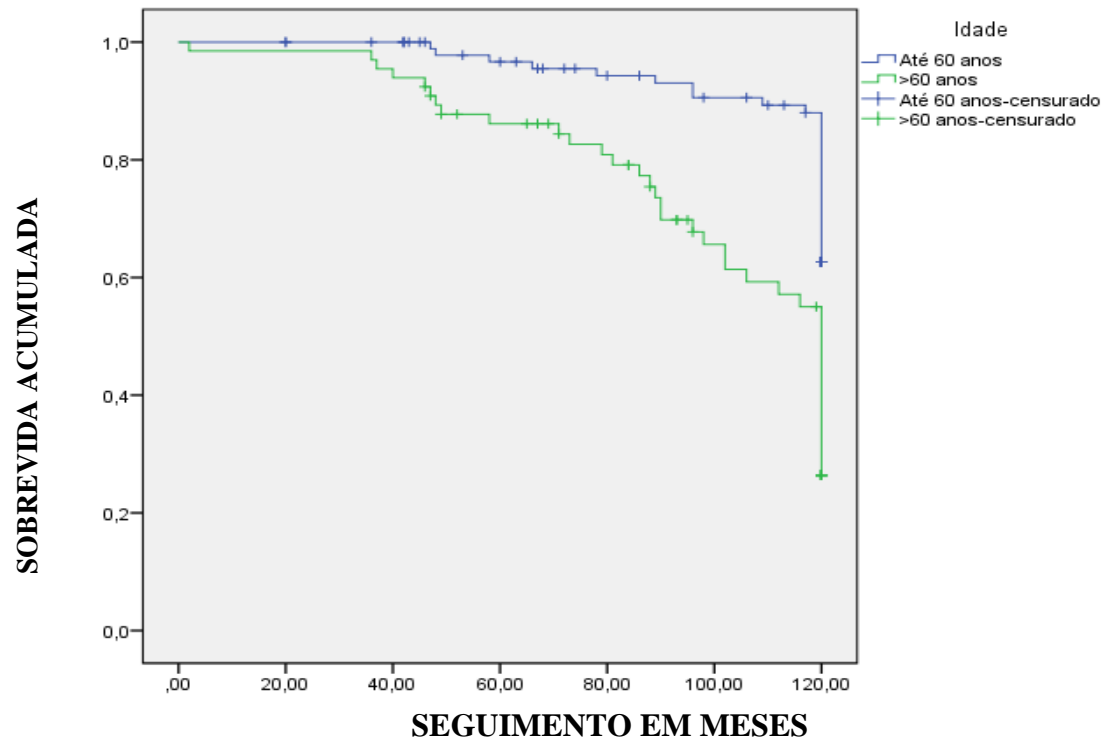


Figura 2 - Curva de sobrevida global em 120 meses para os pacientes do grupo cN0 estratificados pela idade (log rank $p < 0,001$).

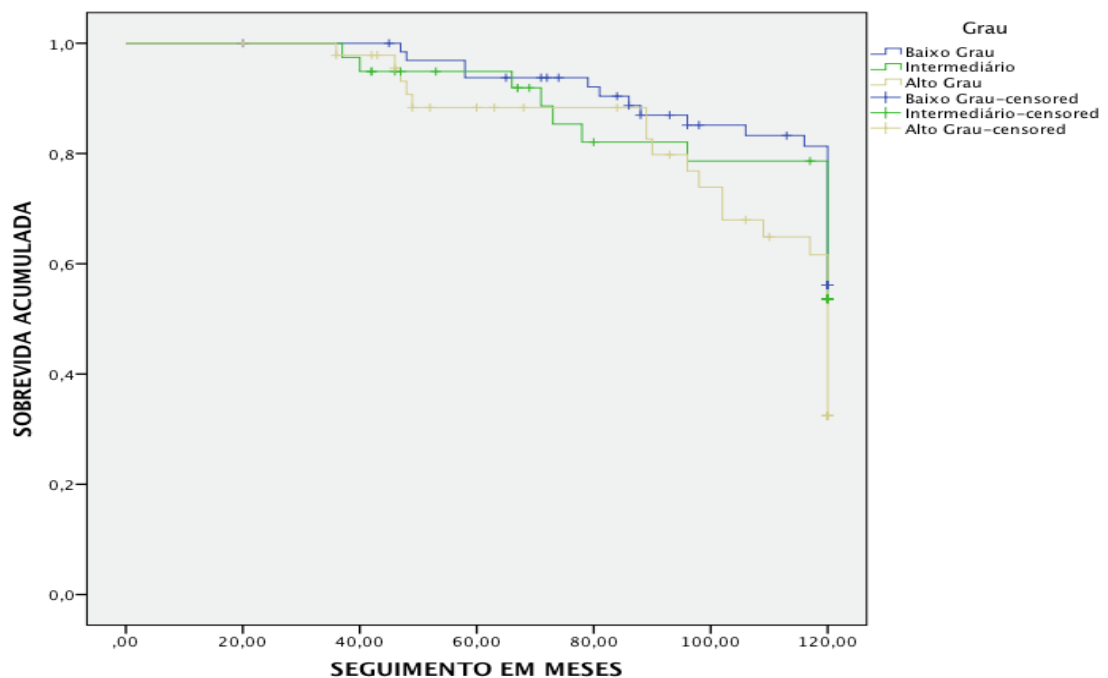


Figura 3 - Curva de sobrevida global em 120 meses para os pacientes do grupo cN0 estratificados pelo grau de diferenciação tumoral (log rank $p = 0,024$).

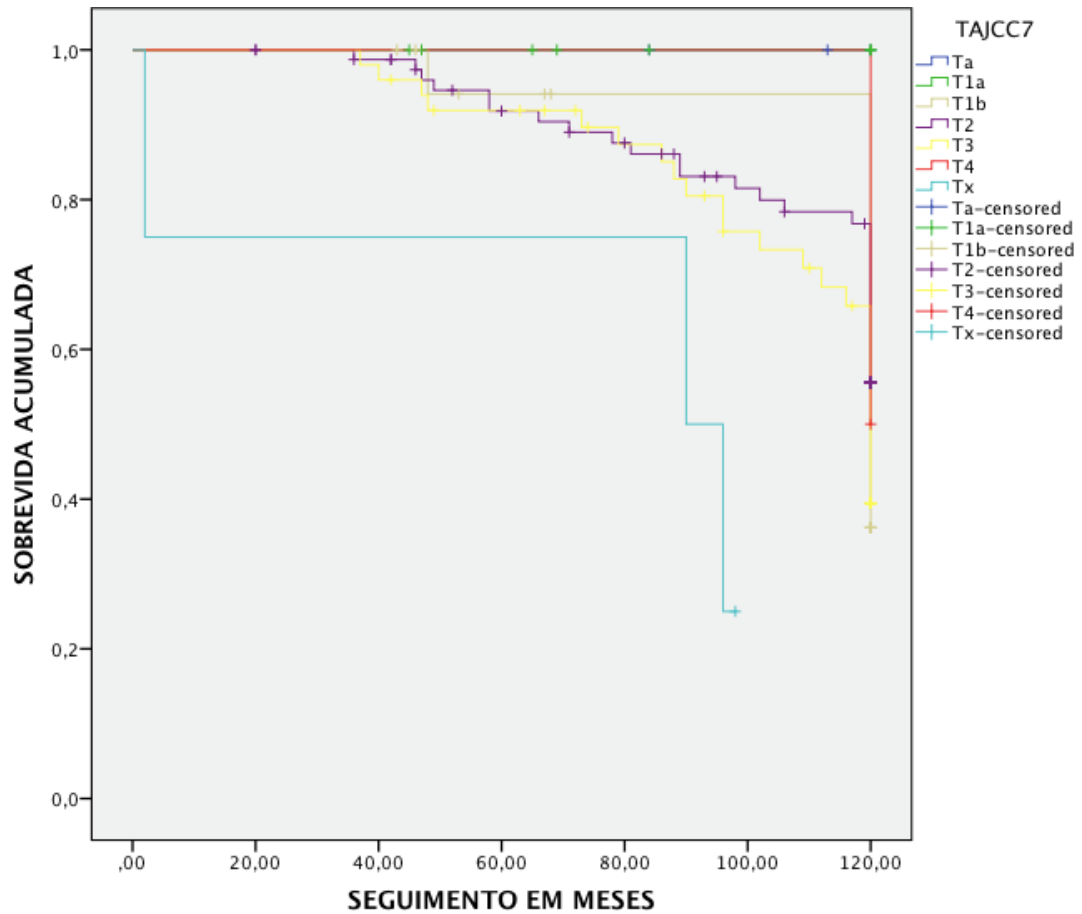


Figura 4 - Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo cN0 estratificado pelo estágio clínico T (log rank $p=0,005$).

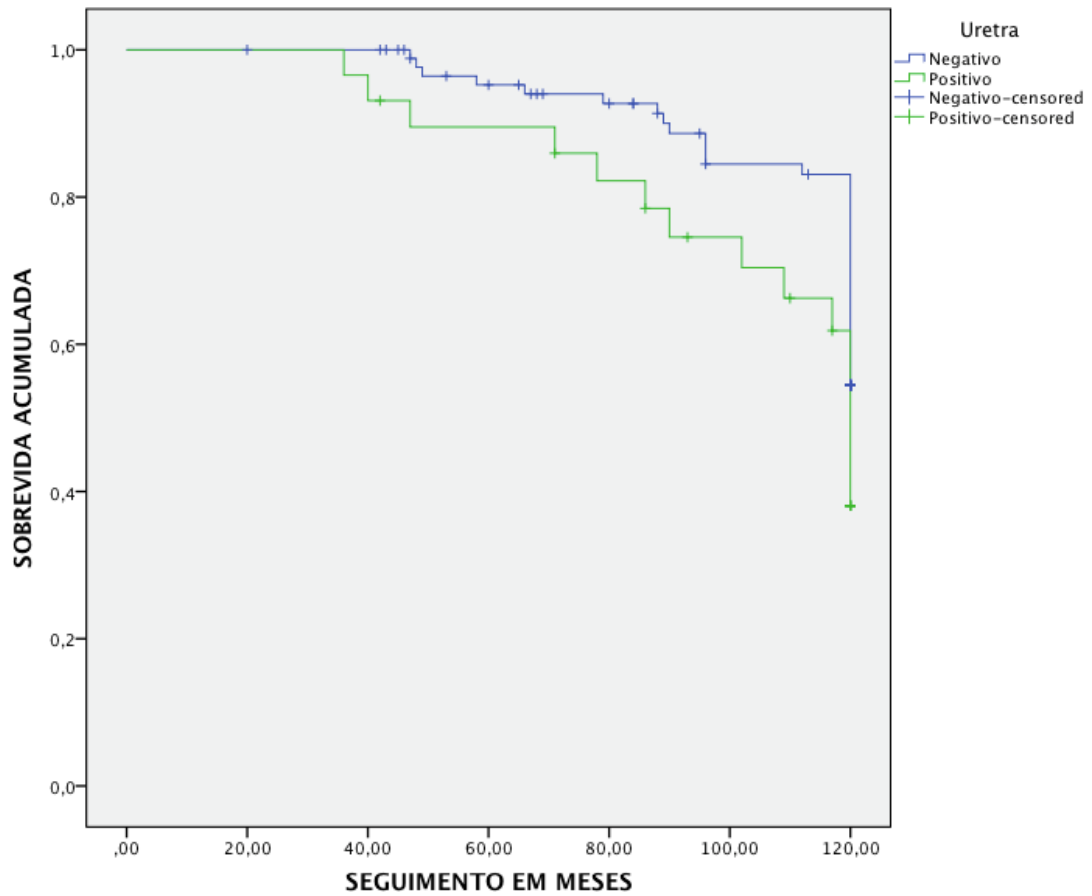


Figura 5 - Curva de sobrevida global em 120 meses para os pacientes do grupo cN0 categorizados de acordo com a presença de invasão uretral (log rank $p=0,045$).

- **ANÁLISE MULTIVARIADA**

As variáveis que atingiram significância estatística na análise univariada para SG bem como aquelas que atingiram valores de p de até 0,20 foram selecionadas para a análise multivariada, estando listadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Lista das variáveis por ordem de entrada na análise multivariada. Consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20.

Variável	p
Estádio patológico T	0,055
Invasão de uretra	0,045
Grau de diferenciação tumoral	0,024
Idade	<0,001

No modelo multivariado com variáveis selecionadas e descritas na Tabela 6, a idade (RR 2,04; IC 95% [1,62 - 2,53]) foi fator preditor independente para risco de óbito (Tabela 7).

Tabela 7- Risco de óbito em pacientes portadores de CP pertencentes ao grupo cN0. Modelo multivariado por variáveis selecionadas.

Variável	Categoria	RR	IC 95%
Idade	Até 60 anos	1	Ref
	> 60 anos	2,04	1,62 –2,53

- **Sobrevida câncer específica (SCE)**

Durante o seguimento ocorreram 6 óbitos por câncer. A SCE em 10 anos no grupo cN0 foi de 96,4%, como ilustrado na Figura 6.

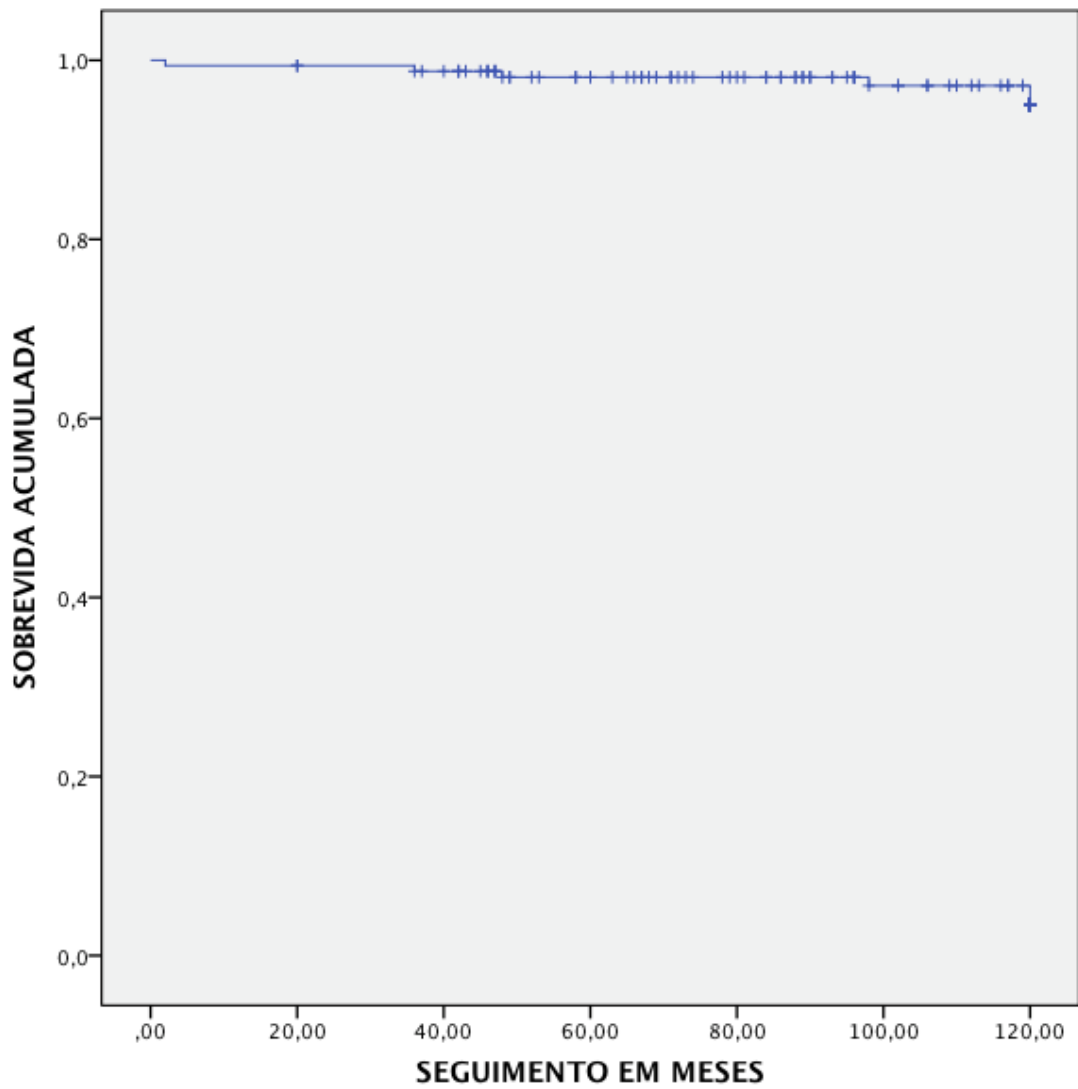


Figura 6 - Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses de seguimento para os pacientes do grupo cN0.

Dentre as variáveis epidemiológicas e clinicopatológicas estudadas, apenas o grau de diferenciação tumoral influenciou de forma significativa a SCE ($p=0,006$), como ilustrado na Figura 7. Nas Tabelas 8 e 9 são apresentadas as probabilidades de SCE de acordo com as variáveis epidemiológicas e clinicopatológicas.

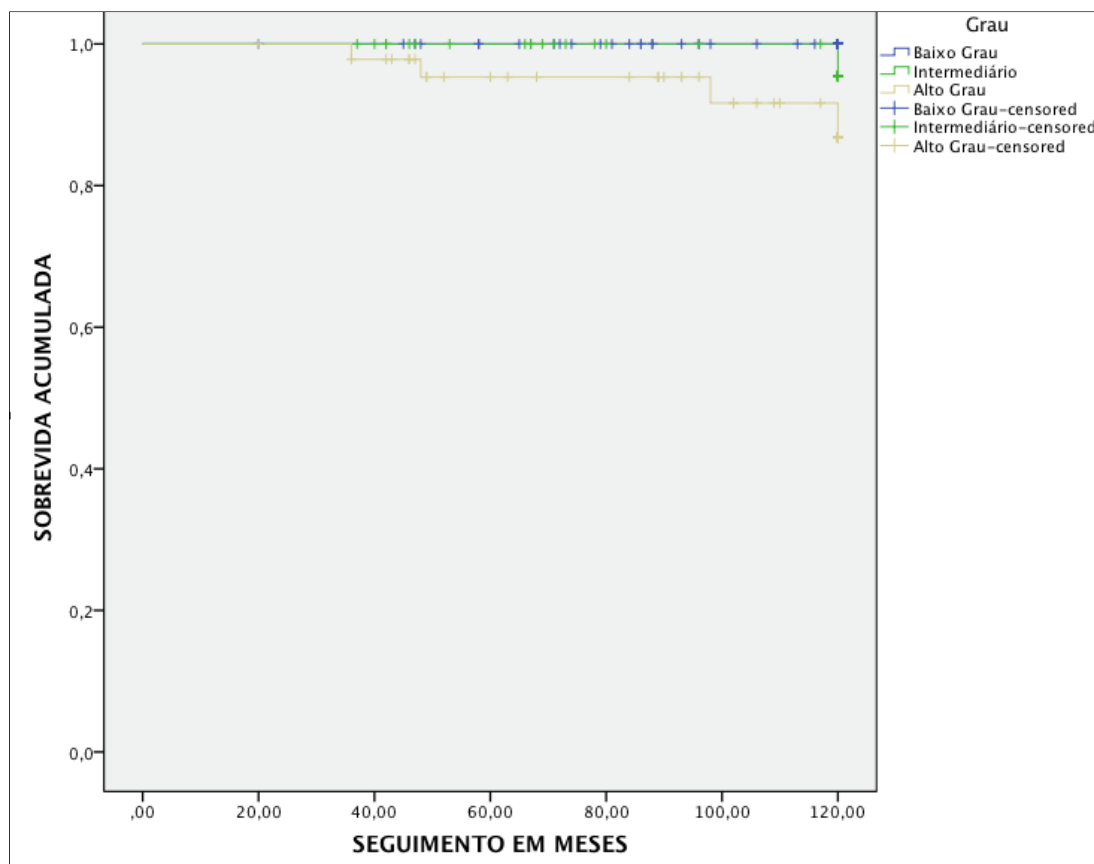


Figura 7 - Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses para os pacientes do grupo cN0 estratificados pelo grau de diferenciação tumoral (log rank $p=0,006$).

Tabela 8 - Probabilidade acumulada de sobrevida câncer específica em 10 anos no grupo cN0 de acordo com as variáveis epidemiológicas e clínicas.

Variável	Categoria	n	SCE em 10 anos(%)	p (log rank)
Idade	Até 60 anos	99	97	0,409
	> 60 anos	66	95,5	
Tempo de evolução da doença	Até 12meses	109	97,2	0,749
	> 12 meses	51	96,1	
Postectomia prévia	Não	119	96,6	0,659
	Sim	41	97,6	
Estádio clínico T	Ta	3	100	0,312
	T1a	8	100	
	T1b	19	94,7	
	T2	79	96,2	
	T3	50	98	
	T4	2	100	
	Tx	4	75	
	0	2	100	
Estádio clínico agrupado	I	9	100	0,052
	II	78	97,4	
	IIIa	21	100	
	IIIb	48	93,8	
Antecedentes venéreos	IV	5	80	0,747
	Não	95	96,8	
	Sim	46	95,7	

Tabela 9- Probabilidade acumulada de sobrevida câncer específica em 10 anos no grupo cN0 de acordo com as variáveis patológicas.

Variável	Categoria	n	SCE em 10 anos (%)	p (log rank)
Grau de diferenciação tumoral	Baixo	66	100	0,006
	Intermediário	39	97,4	
	Alto	47	91,5	
Invasão de corpo esponjoso	Ausente	53	96,2	0,552
	Presente	83	97,6	
Invasão de corpo cavernoso	Ausente	77	97,4	0,965
	Presente	51	98	
Invasão de uretra	Ausente	90	96,7	0,847
	Presente	29	96,6	
IVM	Ausente	119	96,6	0,526
	Presente	15	100	
IVP	Ausente	128	96,9	0,698
	Presente	6	100	
Estádio T	T1a	32	100	0,793
	T1b	10	80	
	T2	81	97,5	
	T3	29	96,6	
Bordas	<i>Pushing</i>	50	96,4	0,855
	<i>Infiltrating</i>	92	96,0	
Espessura tumoral	Até 5 mm	36	96,7	0,539
	> 5 mm	77	96,1	

- **ANÁLISE MULTIVARIADA**

As variáveis que atingiram significância estatística na análise univariada para SCE bem como aquelas que atingiram valores de p de até 0,20 foram selecionadas para a análise multivariada, estando listadas na Tabela 10.

Tabela 10 - Lista das variáveis por ordem de entrada na análise multivariada. Consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20.

Variáveis	P
Estádio clínico agrupado	0,052
Grau de diferenciação tumoral	0,006

No modelo multivariado com as variáveis selecionadas e descritas na Tabela 9, a presença de tumor de alto grau foi fator preditor independente de risco de morte por câncer (RR 2,05; IC 95% [1,37 – 3,01]) (Tabela 11).

Tabela 11 - Risco de óbito em pacientes pertencentes ao grupo cN0. Modelo multivariado por variáveis selecionadas.

Variável	Categoria	RR	IC 95%
	Baixo	1	Ref
Grau de diferenciação tumoral	Intermediário	1,11	0,61 - 1,53
	Alto	2,05	1,37 - 3,01

- **Sobrevida livre de doença (SLD)**

A SLD em 10 anos no grupo cN0 foi de 95,2%, como ilustrado na Figura 8.

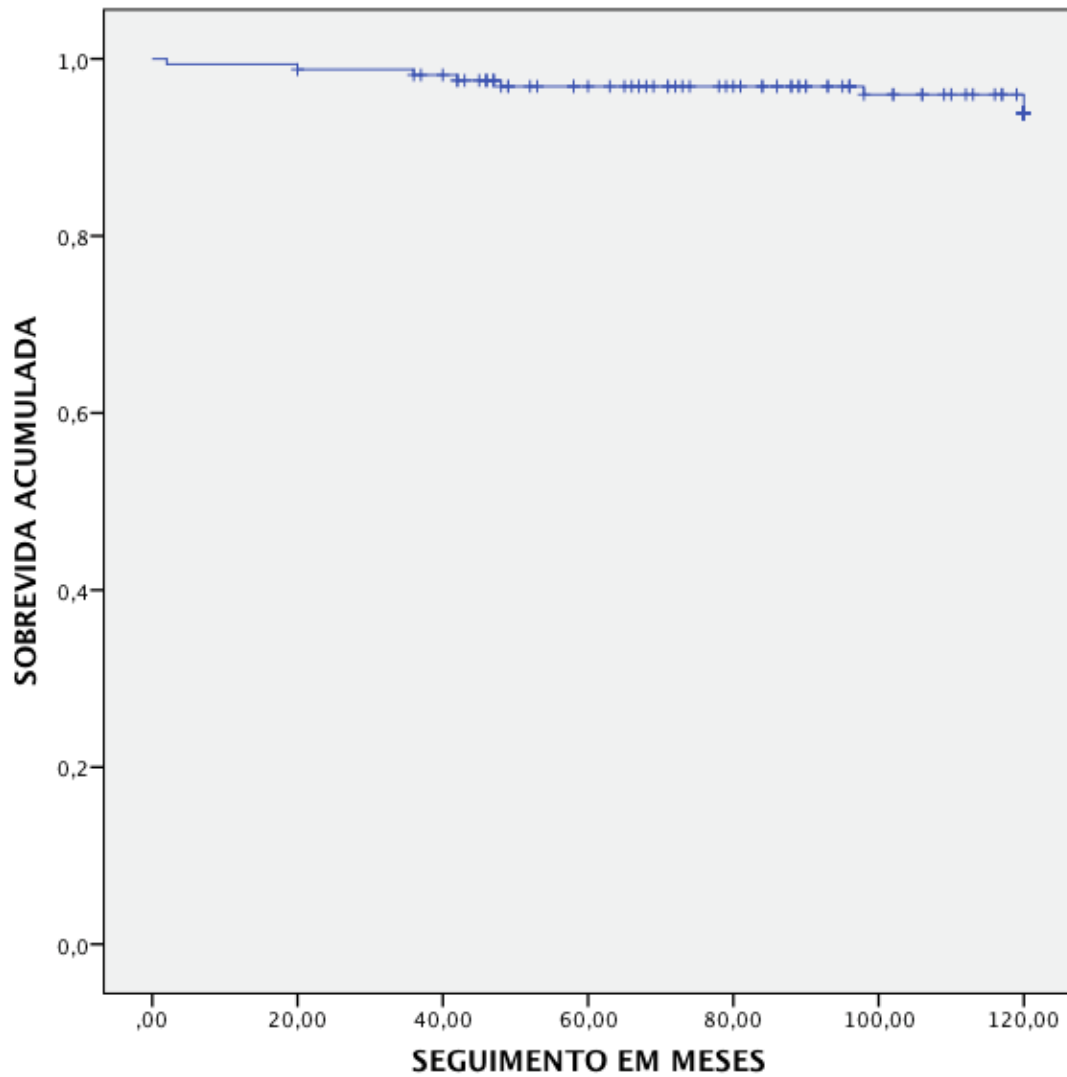


Figura 8 - Curva de sobrevida livre de doença em 120 meses de seguimento para os pacientes integrantes do grupo cN0.

Dentre as variáveis epidemiológicas e clinicopatológicas, apenas o grau de diferenciação tumoral influenciou a SLD em análise univariada (log rank $p=0,001$). A Figura 9 ilustra a curva de SLD no grupo cN0, de acordo com os diferentes graus tumorais. As Tabelas 12 e 13 apresentam as probabilidades de SLD em 10 anos de acordo com as variáveis estudadas.

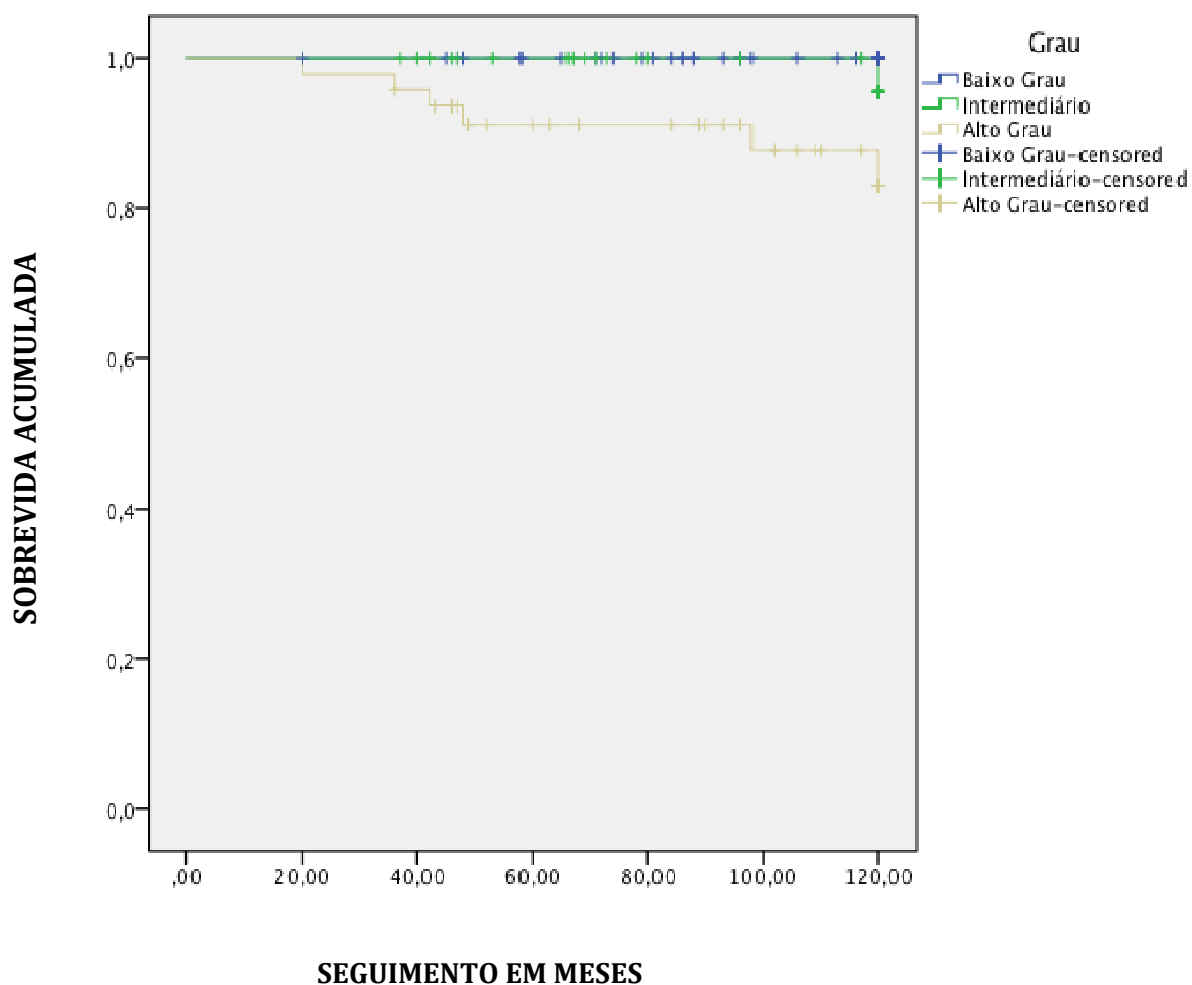


Figura 9 - Curva de sobrevida livre de doença em 120 meses de seguimento para os pacientes do grupo cN0 de acordo com o grau de diferenciação tumoral (log rank $p=0,001$).

Tabela 12 - Probabilidade acumulada de sobrevida livre de doença em 10 anos no grupo cN0 de acordo com as variáveis epidemiológicas e clínicas.

Variável	Categoria	n	SLD em 10 anos (%)	p (log rank)
Idade	Até 60 anos	99	94,9	0,904
	> 60 anos	66	95,5	
Tempo de evolução da doença	Até 12 meses	109	95,4	0,805
	> 12 meses	51	96,1	
Estádio T	Ta	3	100	0,250
	T1a	8	100	
	T1b	19	94,7	
	T2	79	94,9	
	T3	50	96	
	T4	2	100	
Antecedentes venéreos	Não	95	94,9	0,700
	Sim	46	92,6	
Postectomia prévia	Não	119	94,1	0,500
	Sim	46	96,9	

Tabela 13 - Probabilidade acumulada de sobrevida livre de doença em 10 anos no grupo cN0 de acordo com as variáveis patológicas.

Variável	Categoria	n	SLD em 10 anos (%)	p (log rank)
Bordas tumorais	<i>Pushing</i>	50	96	0,850
	<i>Infiltrating</i>	92	95,7	
Grau de diferenciação tumoral	Baixo	66	100,0	0,001
	Intermediário	39	97,4	
	Alto	47	87,2	
Invasão de corpo esponjoso	Ausente	53	94,3	0,27
	Presente	83	97,6	
Invasão de corpo cavernoso	Ausente	77	97,4	0,539
	Presente	51	96,1	
Invasão uretral	Ausente	90	96,7	0,313
	Presente	29	93,1	
IVM	Ausente	119	95,8	0,47
	Presente	15	100	
IVP	Ausente	128	96,1	0,656
	Presente	6	100	
Estádio T	T1a	32	100	0,435
	T1b	10	80	
	T2	81	97,5	
	T3	29	93,1	
Espessura tumoral	Até 5 mm	36	95,7	0,597
	> 5 mm	77	93,6	

• ANÁLISE MULTIVARIADA

Dentre as variáveis estudadas, apenas o grau de diferenciação tumoral foi selecionado para a análise multivariada (Tabela 14).

Tabela 14 - Variável habilitada para análise multivariada. Consideradas como habilitadas para análise aquelas com p até 0,20.

Variáveis	P
Grau de diferenciação tumoral	0,001

No modelo multivariado, a presença de tumor de alto grau foi fator preditor independente para risco de recidiva neoplásica (RR 1,44; IC 95% [1,12 - 1,73]) (Tabela 15).

Tabela 15 - Risco de recidiva neoplásica no grupo cN0. Modelo multivariado.

Variável	Categoria	RR	IC 95%
Grau de diferenciação tumoral	Baixo	1	Ref
	Intermediário	0,97	0,71 - 1,132
	Alto	1,44	1,12 - 1,73

4.1.2 Grupo pN0

- **Sobrevida global (SG)**

Durante o seguimento ocorreram 44 óbitos. A SG em 10 anos foi de 52,7%.

A Figura 10 ilustra a curva de SG do grupo pN0.

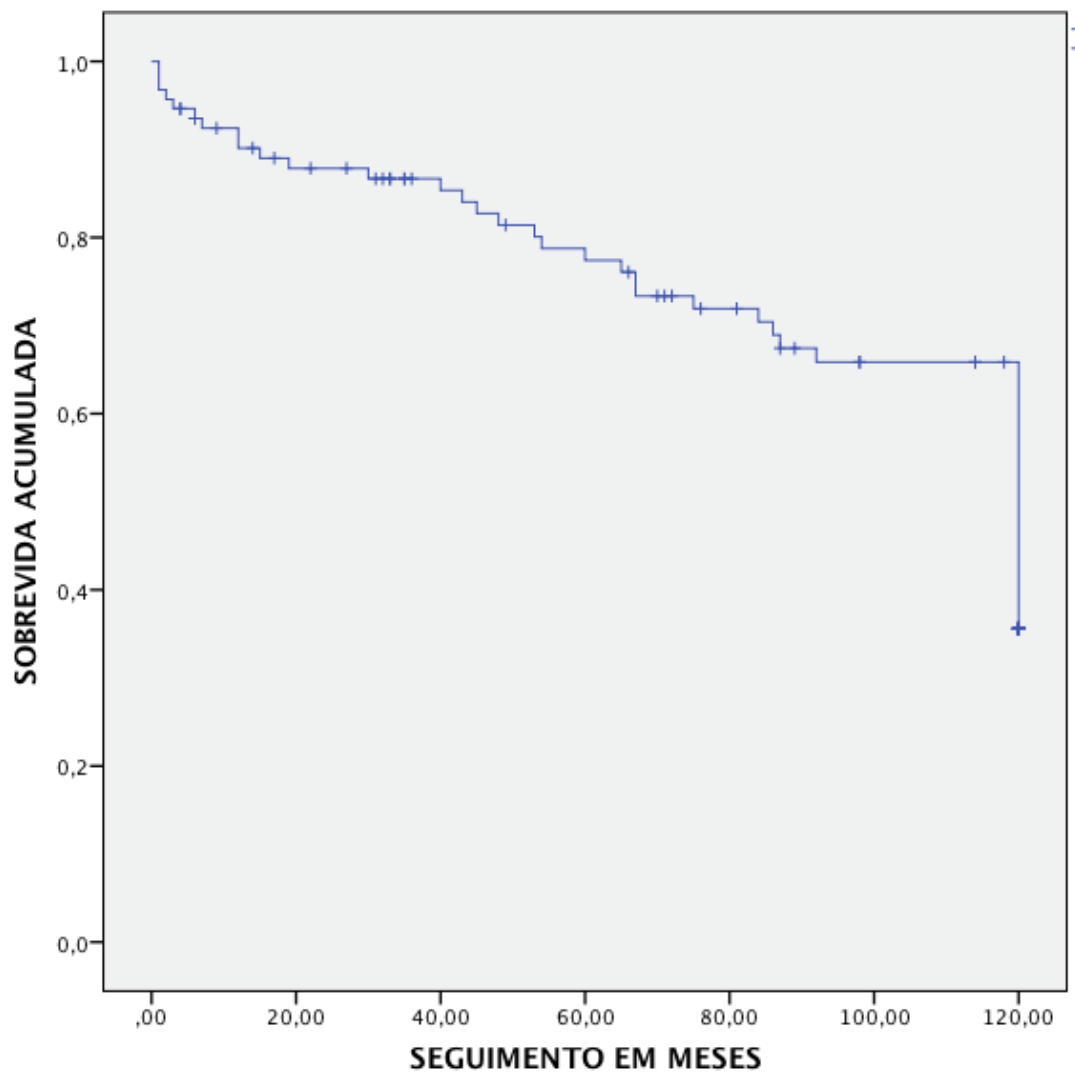


Figura 10 – Curva de sobrevivência global para os pacientes do grupo pN0 em seguimento de 120 meses.

Dentre as variáveis epidemiológicas e clinicopatológicas, as que influenciaram a SG foram a idade ($p=0,026$), a não circuncisão prévia ao diagnóstico ($p=0,03$), estágio clínico T ($p<0,001$), a invasão de uretra ($p=0,046$) e o estágio patológico T estratificado ($pT1-T2$ e $pT3-T4$; $p=0,014$). Estes dados são apresentados nas Tabelas 16 e 17. As Figuras 11, 12 e 13 ilustram respectivamente as curvas de SG em 10 anos no grupo pN0 estratificado de acordo com idade, realização de circuncisão prévia ao diagnóstico de CP e de acordo com o estágio clínico T. As Figuras 14 e 15 apresentam as curvas de SG em 10 anos no grupo pN0 de acordo com o critério de invasão uretral e estádios patológicos T agrupados, respectivamente.

Tabela 16 - Probabilidade de sobrevida global acumulada em 10 anos de acordo com as variáveis epidemiológicas e clínicas no grupo pN0.

Variável	Categoria	n	SG em 10 anos (%)	p (log rank)
Idade	Até 60 anos	68	58,8	0,026
	> 60 anos	25	36	
Tempo de evolução da doença	Até 12 meses	69	52,2	0,799
	> 12 meses	72	50	
Postectomia prévia	Não	74	44,6	0,03
	Sim	16	81,3	
	Ta	3	66,7	
	T1a	11	81,8	
	T1b	4	100	
Estádio T	T2	32	56,3	<0,001
	T3	37	40,5	
	T4	4	25	
	Tx	2	0	
	N0	27	63	
	N1	14	71,4	
Estádio N	N2	47	42,6	0,263
	N3	5	40	
	Não	47	43,5	
Antecedentes venéreos	Não	47	43,5	0,402
	Sim	30	67,9	

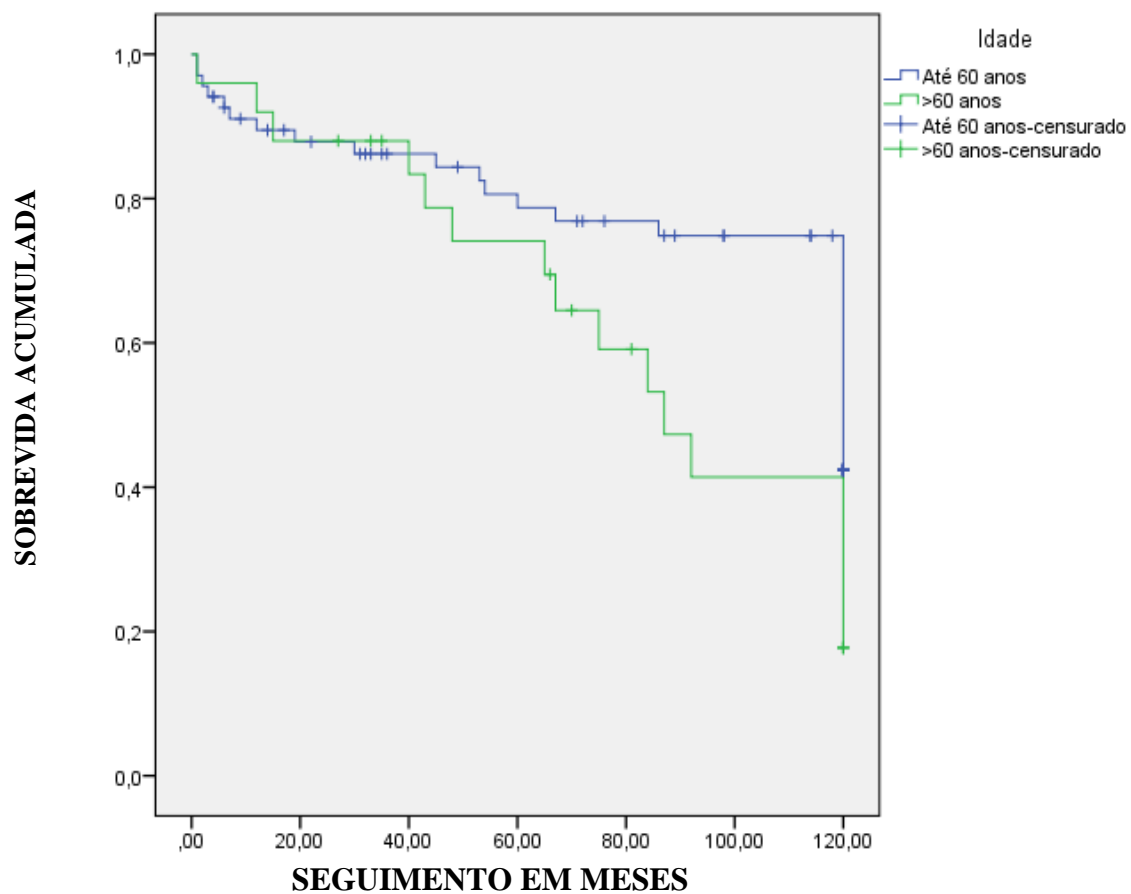


Figura 11 - Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo pN0 estratificado pela idade (log rank $p=0,026$).

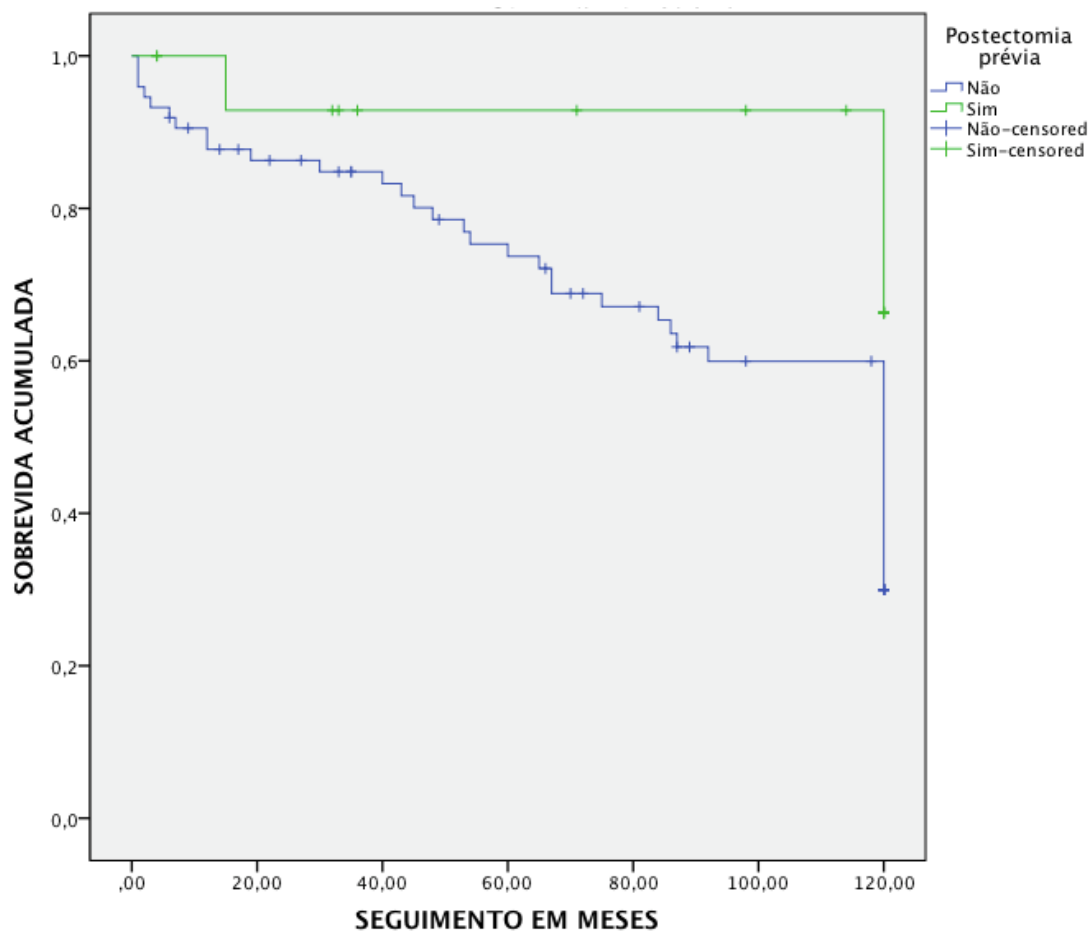


Figura 12 - Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo pN0 estratificado pela realização de postectomia previamente ao diagnóstico (log rank $p=0,03$).

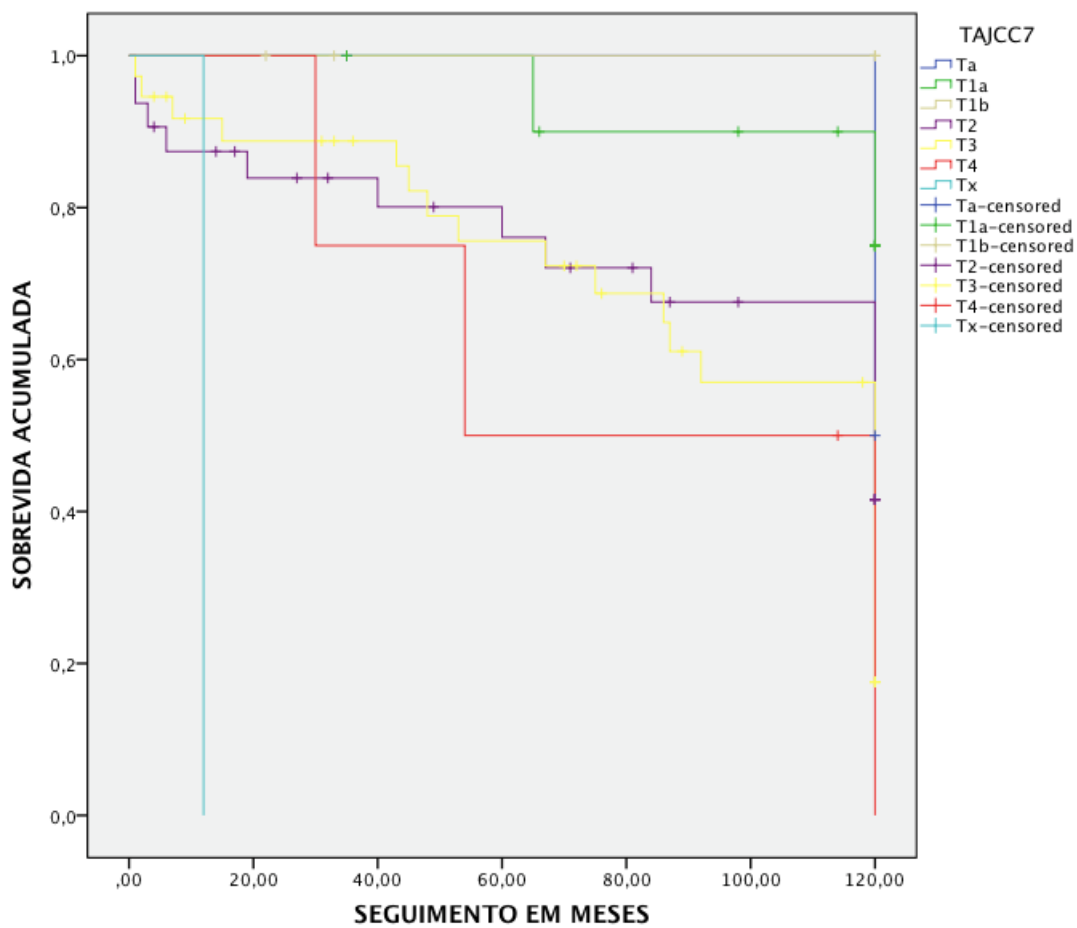


Figura 13 - Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo pN0 estratificado de acordo com o estágio clínico T (log rank $p < 0,001$).

Tabela 17 - Probabilidade de sobrevida global acumulada em 10 anos de acordo com as variáveis patológicas no grupo pN0.

Variável	Categoria	n	SG em 10 anos (%)	p (log rank)
Bordas tumorais	<i>Pushing</i>	27	63	0,154
	<i>Infiltrating</i>	59	47,5	
Grau de diferenciação tumoral	Baixo	31	38,7	0,39
	Intermediário	26	57,7	
	Alto	27	48,1	
Invasão de corpo esponjoso	Ausente	19	57,9	0,79
	Presente	63	50,8	
Invasão de corpo cavernoso	Ausente	44	52,3	0,965
	Presente	38	55,3	
Invasão uretral	Ausente	50	60	0,046
	Presente	24	41,7	
IVM	Ausente	62	56,5	0,15
	Presente	18	38,9	
IVP	Ausente	55	56,4	0,383
	Presente	22	40,9	
Estádio T	pT1a	6	66,7	0,166
	pT1b	5	40	
	pT2	53	56,6	
	pT3	24	37,5	
Estádios T agrupados	pT1-pT2	64	56,3	0,014
	pT3-pT4	24	37,5	
Espessura tumoral	< 5 mm	21	40,0	0,413
	> 5 mm	41	46,2	

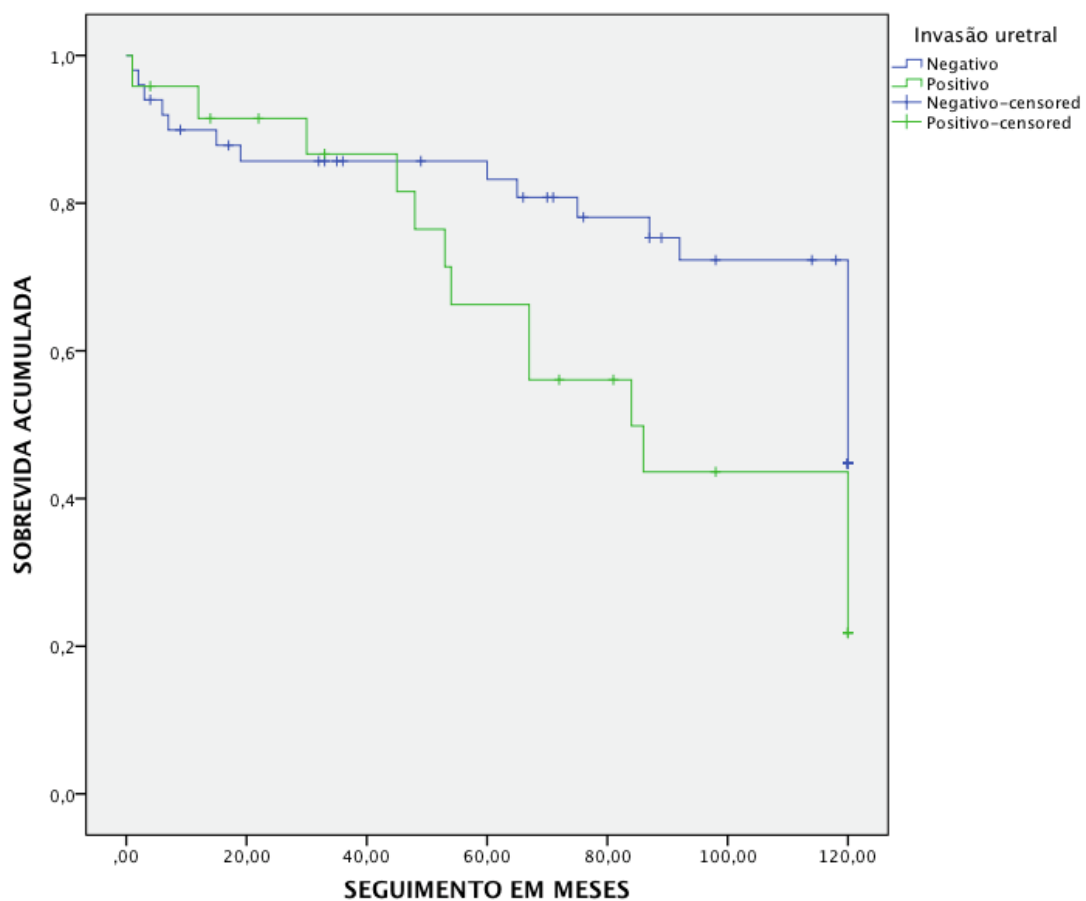


Figura 14 - Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo pN0 estratificado pelo critério de invasão uretral no tumor primário (log rank $p=0,046$).

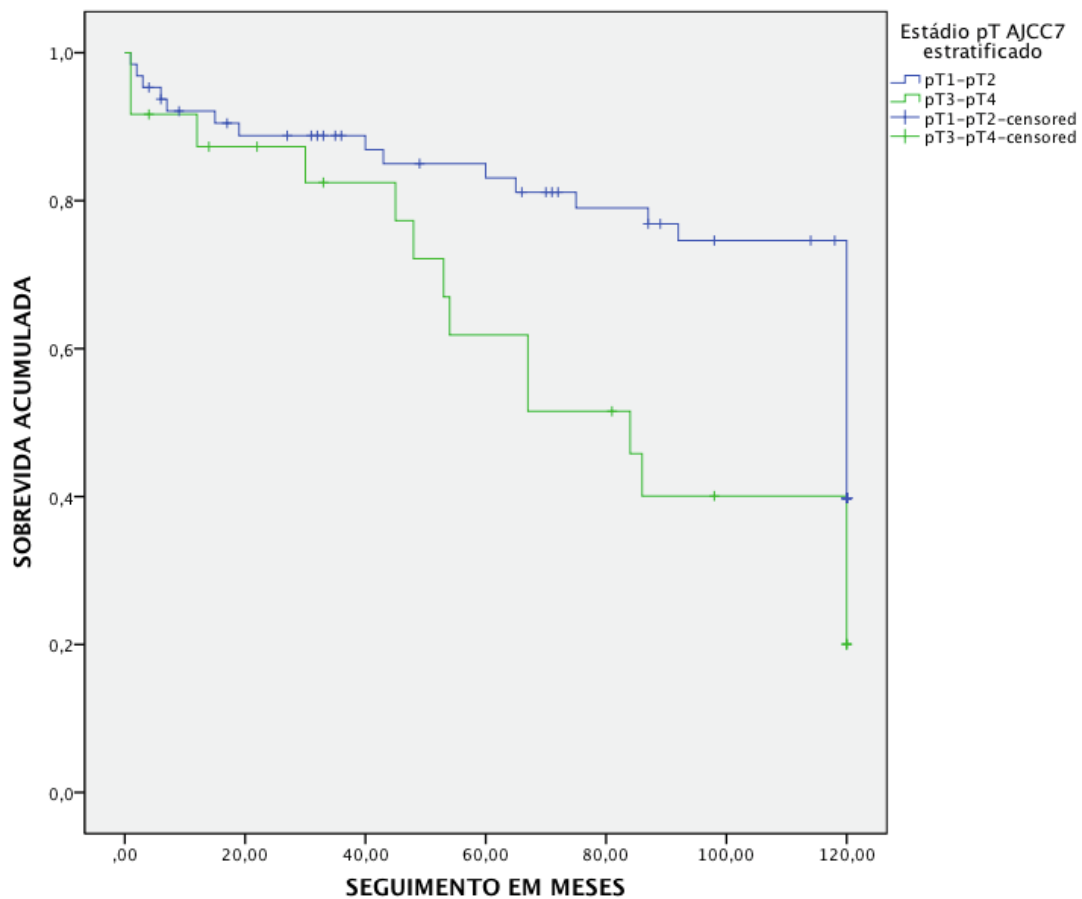


Figura 15 - Curva de sobrevida global em 120 meses para o grupo pN0 estratificado pelo estágio patológico T (log rank $p=0,014$).

✓ ANÁLISE MULTIVARIADA

As variáveis que atingiram significância estatística na análise univariada para SG foram selecionadas para análise multivariada, acrescidas das variáveis que atingiram valores de p até 0,20 (Tabela 18).

Tabela 18 - Lista das variáveis de acordo com a ordem de entrada para análise multivariada de sobrevida global, grupo pN0.

Variável	P
Idade	0,026
Estádio T (pT1-pT2; pT3-pT4)	0,014
Postectomia prévia	0,030
Invasão uretral	0,046
Bordas tumorais	0,154

No modelo multivariado com as variáveis selecionadas, a idade maior que 60 anos (RR 1,84; IC 95% [1,14 - 2,53]), a invasão uretral (RR 42,61; IC 95% [2,60 – 683,31]) e o estágio patológico T3-T4 (RR 75,42; IC 95% [4,27 – 1217,33]) foram fatores preditores independentes de risco de óbito (Tabela 19).

Tabela 19 - Risco de óbito em pacientes portadores de CP pertencentes ao grupo pN0. Modelo multivariado por variáveis selecionadas.

Variável	Categoria	RR	IC 95%
Idade	Até 60 anos	1	Ref
	> 60 anos	1,84	1,14 - 2,53
Invasão uretral	Ausente	1	Ref
	Presente	42,61	2,60 – 683,31
Estádio T	pT1-pT2	1	Ref
	pT3-pT4	75,42	4,27 - 1217,33

- **Sobrevida câncer específica (SCE)**

Durante o seguimento de 10 anos ocorreram 12 óbitos por câncer. A SCE no grupo pN0 foi de 87,1%, como ilustrado na Figura 16.

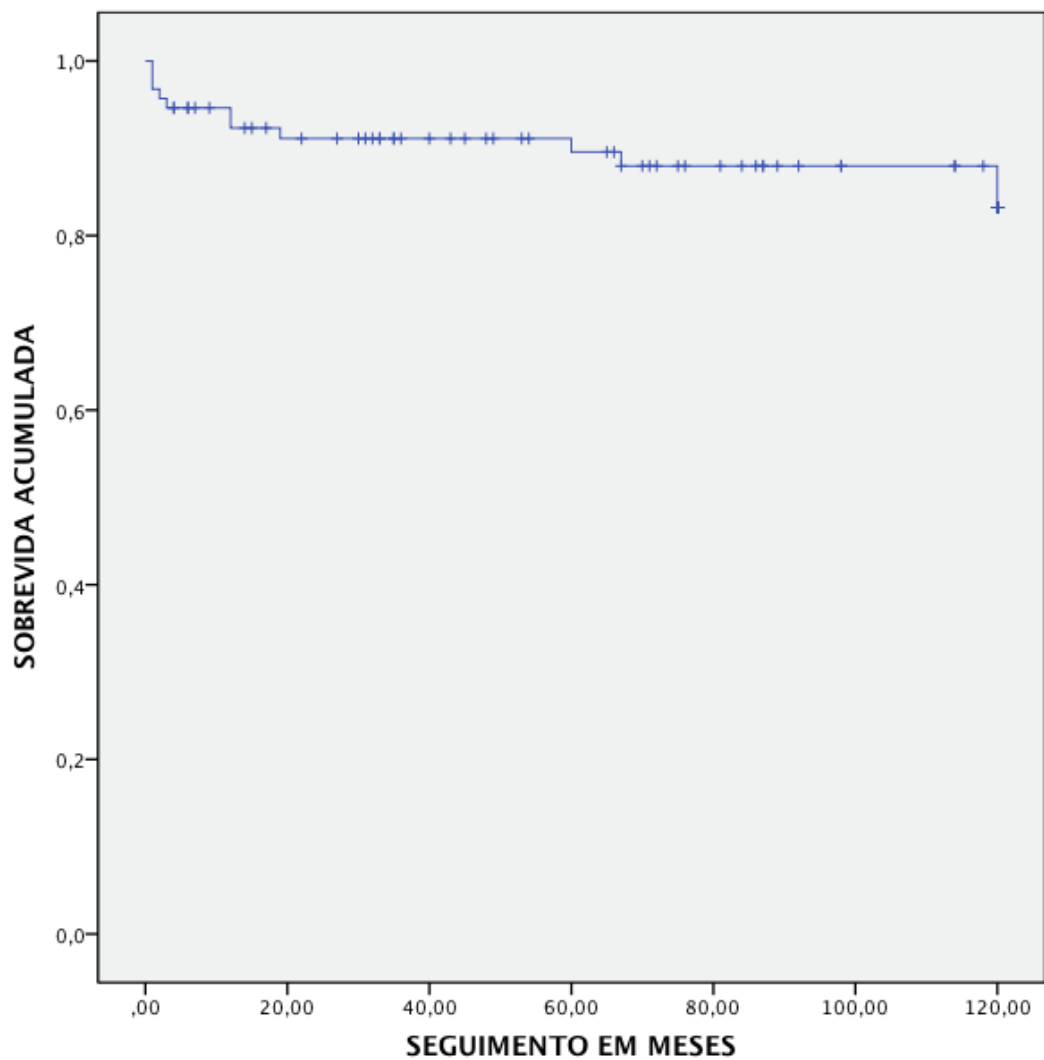


Figura 16 - Curva de sobrevida câncer específica para o grupo pN0 em seguimento de 120 meses.

Dentre as variáveis epidemiológicas e clinicopatológicas, apenas o padrão microscópico das bordas tumorais esteve associado de forma significativa com o risco de óbito por câncer (log rank $p=0,027$) (Tabelas 20 e 21). Os pacientes com padrão "*infiltrating*" obtiveram SCE de 83,1% em 10 anos, enquanto que a SCE para aqueles com padrão "*pushing*" foi de 100% no seguimento descrito. A Figura 17 ilustra a curva de SCE do grupo pN0 de acordo com a padrão microscópico das bordas tumorais.

Tabela 20 - Probabilidade de sobrevida câncer específica em 10 anos do grupo pN0 de acordo com as variáveis epidemiológicas e clínicas.

Variável	Categoria	n	SCE em 10 anos (%)	p (log rank)
Idade	Até 60 anos	68	86,8	0,940
	> 60 anos	25	88	
Tempo de evolução da doença	Até 12 meses	69	88,4	0,449
	> 12meses	22	81,8	
Estádio T	Ta	3	100	0,061
	T1a	11	100	
	T1b	4	100	
	T2	32	78,1	
	T3	37	91,9	
	T4	4	100	
	Tx	2	0	
Estádio N	N0	27	88,9	0,813
	N1	14	85,7	
	N2	47	87,2	
	N3	5	80	
Estádio agrupado	I	1	100	0,73
	II	25	88	
	IIIa	15	86,7	
	IIIb	42	88,1	
	IV	9	77,8	
Antecedentes venéreos	Não	47	87,2	0,799
	Sim	30	86,7	
Postectomia prévia	Não	77	81,8	0,274
	Sim	16	93,8	

Tabela 21 - Probabilidade de sobrevida câncer específica em 10 anos do grupo pN0 de acordo com as variáveis patológicas.

Variável	Categoria	n	SCE em 10 anos (%)	p (log rank)
Bordas tumorais	<i>Pushing</i>	27	100	0,027
	<i>Infiltrating</i>	59	83,1	
Grau de diferenciação	Baixo	31	77,4	0,096
	Intermediário	26	88,5	
	Alto	27	92,6	
Invasão de corpo esponjoso	Ausente	19	89,5	0,799
	Presente	63	85,7	
Invasão de corpo cavernoso	Ausente	44	86,4	0,967
	Presente	38	86,8	
Invasão uretral	Ausente	50	86	0,979
	Presente	24	87,5	
IVM	Ausente	62	88,7	0,516
	Presente	18	83,3	
IVP	Ausente	55	92,7	0,083
	Presente	22	77,3	
Estádio T	pT1a	6	100	0,165
	pT1b	5	100	
	pT2	53	86,8	
	pT3	24	83,3	
Estádio T	pT1-pT2	64	89,1	0,335
	pT3-pT4	24	83,3	
Espessura tumoral	Até 5 mm	21	94,7	0,597
	> 5 mm	41	91,5	

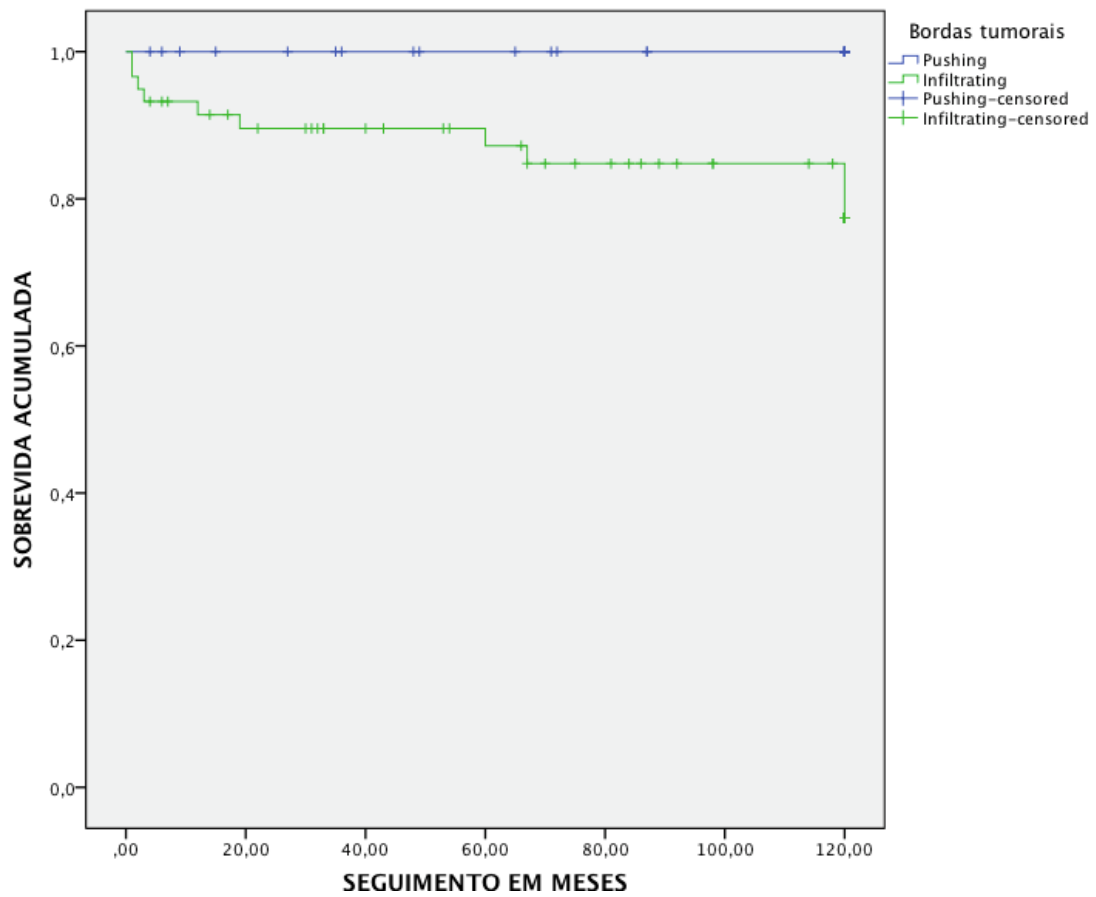


Figura 17 - Curva de sobrevida câncer específica em 120 meses de seguimento para o grupo pN0 de acordo com o padrão microscópico das bordas tumorais ($p=0,027$).

✓ ANÁLISE MULTIVARIADA

O padrão microscópico das bordas tumorais, que atingiu significância estatística na análise univariada para SCE foi selecionado para a análise multivariada, bem como aquelas variáveis que atingiram valores de p de até 0,20 (Tabela 22).

Tabela 22 - Lista das variáveis de acordo com a ordem de entrada para análise multivariada de sobrevida câncer específica, grupo pN0.

Variável	P
Bordas tumorais	0,027
Estádio cT	0,061
IVP	0,083
Grau de diferenciação	0,096
Estádio pT	0,165

No modelo multivariado não foram identificados preditores independentes de risco de óbito por câncer na população estudada.

- **Sobrevida livre de doença (SLD)**

A SLD em 120 meses de seguimento foi de 86%, como ilustrado na Figura 18.

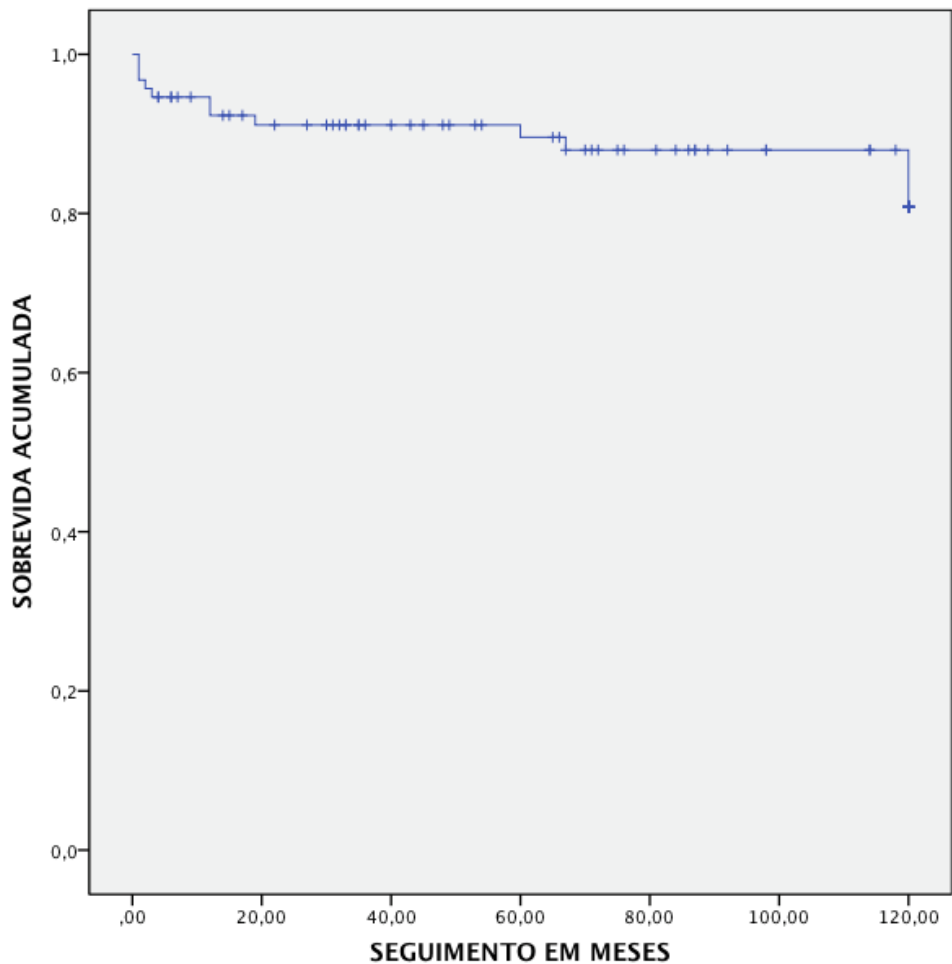


Figura 18 – Curva de sobrevida livre de doença para os pacientes do grupo pN0 em seguimento de 120 meses.

Dentre as variáveis epidemiológicas e clinicopatológicas, a SLD foi influenciada na análise univariada apenas pelo padrão microscópico das bordas tumorais ($p=0,019$). Observou-se menores taxas de SLD para os pacientes que apresentaram padrão "*infiltrating*" (Tabelas 23 e 24). A curva de SLD em 120 meses para o grupo pN0 estratificado pelas bordas tumorais é apresentada na Figura 19.

Tabela 23 - Probabilidade de sobrevida livre de doença em 10 anos do grupo pN0 de acordo com as variáveis epidemiológicas e clínicas.

Variável	Categoria	n	SLD em 10 anos (%)	p (log rank)
Idade	Até 60 anos	68	85,3	0,845
	> 60 anos	25	88	
Tempo de evolução da doença	Até 12meses	69	87	0,569
	> 12meses	22	81,8	
Estádio T	T1-T2	46	82,6	0,177
	T3-T4	45	93,3	
Postectomia prévia	Não	74	83,8	0,322
	Sim	16	93,8	

Tabela 24 - Probabilidade de sobrevida livre de doença em 10 anos do grupo pN0 de acordo com as variáveis clinicopatológicas.

Variável	Categoria	n	SLD em 10 anos (%)	p (log rank)
Bordas tumorais	<i>Pushing</i>	27	100	0,019
	<i>Infiltrating</i>	59	81,4	
	Baixo	31	77,4	
Grau de diferenciação	Intermediário	26	88,5	0,096
	Alto	27	92,6	
Invasão de corpo esponjoso	Ausente	19	89,5	0,734
	Presente	63	84,1	
Invasão de corpo cavernoso	Ausente	44	84,1	0,829
	Presente	38	86,8	
Invasão uretral	Ausente	50	86	0,979
	Presente	24	87,5	
IVM	Ausente	62	87,1	0,621
	Presente	18	83,3	
IVP	Ausente	55	90,9	0,148
	Presente	22	77,3	
Estádio T	pT1a	6	100	0,183
	pT1b	5	100	
	pT2	53	84,9	
Estádio T	pT3	24	83,3	0,412
	pT1-pT2	64	87,5	
	pT3-pT4	24	83,3	
Espessura tumoral	Até 5 mm	23	92,6	0,411
	> 5 mm	47	87,2	

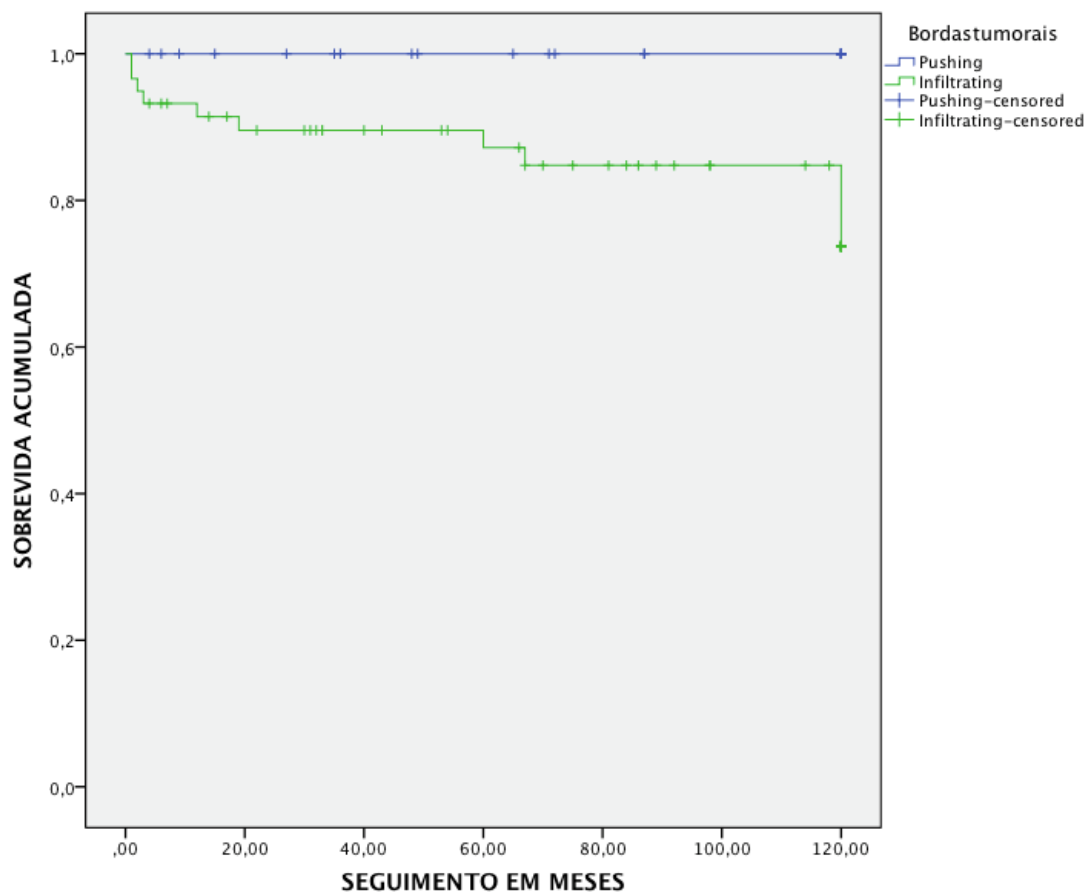


Figura 19- Curva de sobrevida livre de doença para os pacientes do grupo pN0 estratificado pelo padrão microscópico das bordas tumorais em seguimento de 120 meses.

✓ ANÁLISE MULTIVARIADA

Foram selecionados para análise multivariada o padrão microscópico das bordas tumorais, que atingiu significância estatística na análise univariada para SLD, bem como aquelas variáveis que atingiram valores de p de até 0,20 (Tabela 25).

Tabela 25 - Lista das variáveis de acordo com a ordem de entrada para análise multivariada de sobrevida livre de doença.

Variáveis	P
Bordas tumorais	0,019
IVP	0,148
Grau de diferenciação	0,096
Estádio Clínico T1-T2 /T3-T4	0,177

No modelo multivariado não foram identificados fatores preditores independentes de SLD na população estudada.

4.1.3 Grupo cN0 x Grupo pN0

As probabilidades de sobrevida dos grupos cN0 e pN0 em 10 anos de seguimento foram significativamente distintas, conforme demonstrado na Tabela 26. No grupo pN0 observamos menor SG (52,7% x 59,7%), menor SCE (87,1% x 96,4%) e menor SLD (86,0% x 95,2%) em relação ao grupo cN0 em seguimento de 10 anos. As Figuras 20, 21 e 22 ilustram comparativamente as respectivas probabilidades de SG, SCE e SLD em seguimento de 120 meses.

Tabela 26 – Probabilidade de sobrevida global (SG), câncer específica (SCE) e livre de doença (SLD) em 10 anos de seguimento nos grupos cN0 e pN0.

Sobrevida em 10 anos de seguimento	cN0	pN0	P
SG (%)	59,7	52,7	0,049
SCE (%)	96,4	87,1	0,001
SLD (%)	95,2	86,0	0,025

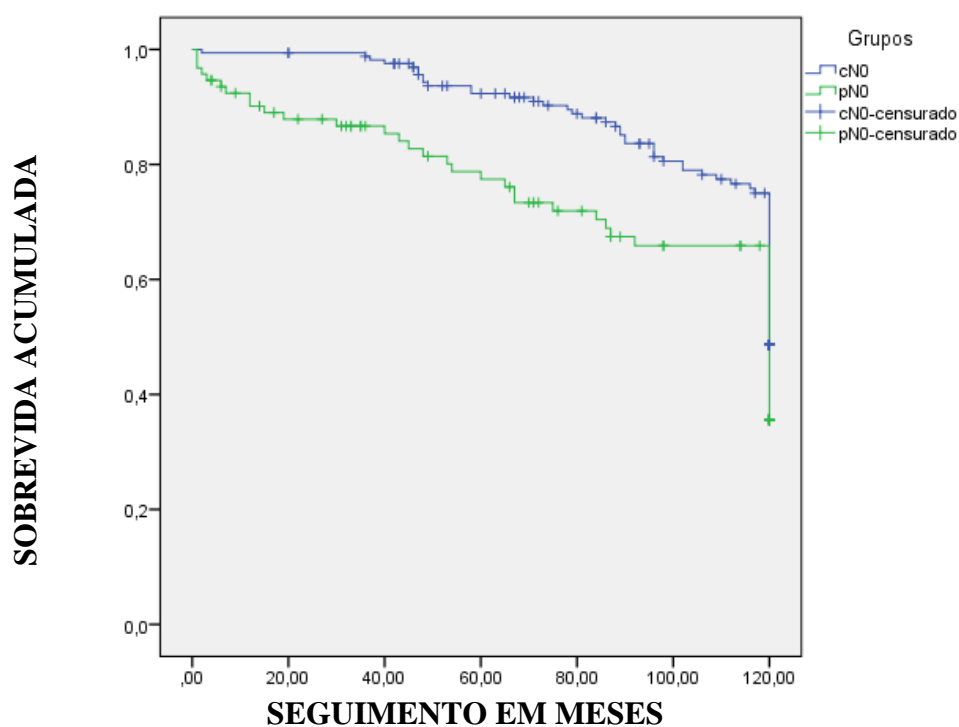


Figura 20 – Curvas de sobrevida global em 10 anos de seguimento para os pacientes classificados nos grupos cN0 e pN0 (p=0,049).

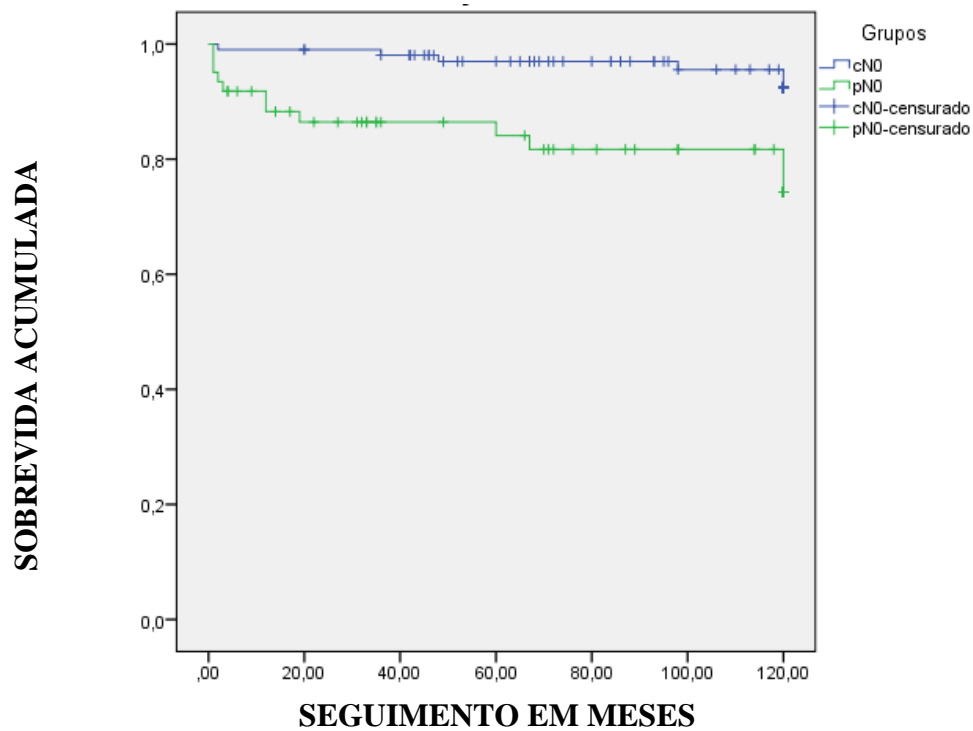


Figura 21 – Curvas de sobrevida câncer específica em 10 anos de seguimento para os pacientes pertencentes aos grupos cN0 e pN0 ($p=0,001$).

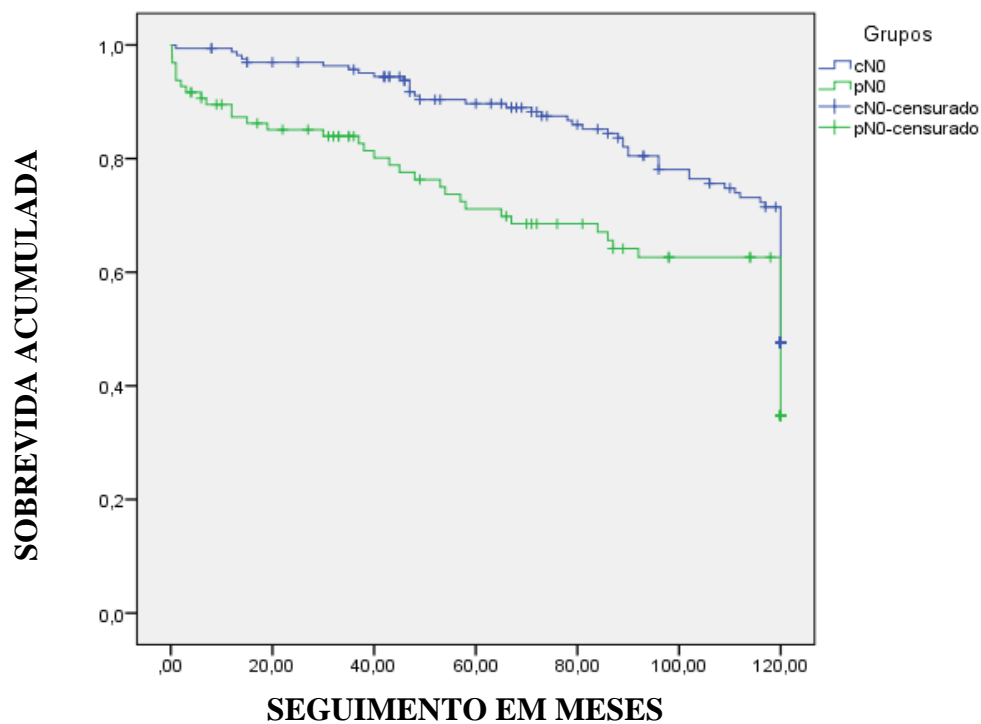


Figura 22 – Curvas de sobrevida livre de doença em 10 anos de seguimento para os pacientes do grupo cN0 e pN0 ($p=0,025$).

5 DISCUSSÃO

5.1 ASPECTOS GERAIS

O carcinoma epidermóide de pênis é considerado uma doença locorreional com um padrão presumível de disseminação, que ocorre essencialmente por via linfática, atingindo sequencialmente os LNFDs inguinais e pélvicos. A presença e a extensão de metástases linfonodais é determinante para a evolução e sobrevida dos pacientes, sobrepondo-se a qualquer critério clínico ou patológico do tumor primário (ORNELLAS et al. 2008a). Entretanto, a ausência de metástase linfonodal não é garantia absoluta de sucesso terapêutico. Fatores relacionados ao tumor primário podem determinar evoluções distintas neste grupo de pacientes.

A recorrência local, definida como a presença de tumor após o tratamento primário, ocorre em até 30% dos pacientes e aumenta o risco de metástases linfonodais inguinais e pélvicas (CHAUX et al. 2009b).

A importância da embolização angiolímfática como variável preditiva de metástases linfonodais foi descrita em 1996a por LOPES et al. em análise multivariada de 145 pacientes submetidos a penectomia parcial. Os autores observaram envolvimento linfonodal em 63,5% e 30,6% nos tumores com e sem invasão linfática, respectivamente, e de 77,8% e 44% em pacientes com e sem embolização venosa, respectivamente. Outros estudos confirmaram a importância da invasão angiolímfática como fator prognóstico no CP (SLATON et al. 2001; FICARRA et al. 2006, ORNELLAS et al. 2008b).

A invasão perineural foi recentemente enfatizada como marcador biológico de mau prognóstico em CP (VELAZQUEZ et al. 2008). Em estudo multicêntrico, os autores estudaram 134 pacientes com CP e concluíram que o grau histológico e a invasão perineural foram os fatores prognósticos de maior impacto para a ocorrência de metástases linfonodais.

A subdivisão histológica, de acordo com a classificação atualizada da World Health Organization Classification of Tumors (WHO) (EPSTEIN et al. 2011; CHAUX et al. 2012) guarda correlação com diferentes riscos de disseminação regional ou sistêmica (CUBILLA et al. 2001). Alguns estudos diferenciam 3 grupos de risco para progressão linfonodal ou morte específica de acordo com o subtipo histológico, a saber: baixo risco, formado pelos tumores verrucoso, papilífero, cunilatum, warty e CEC misto; risco intermediário, constituído pelo CEC usual e pseudoglandular e o grupo de alto risco, formado pelos tumores basalóide, sarcomatóide e adenoescamoso (CUBILLA 2009; GUIMARÃES et al. 2009). A partir desta divisão em diferentes grupos de risco pode-se adotar protocolos de conduta e seguimento particularizados (CHAUX et al. 2009a; GUIMARÃES et al. 2009).

Evidências recentes em outras neoplasias sólidas (câncer de bexiga, pâncreas, estômago e de testículo) mostram que um maior o número de LNFDs dissecados, mesmo que negativos histologicamente, associam-se a maiores as taxas de sobrevida e de controle local. Em várias séries tenta-se inclusive determinar qual o “número ideal” de LNFDs a serem dissecados para atingir-se maiores taxas de sobrevida conferindo uma maior qualidade às linfadenectomias (LEISSNER et al. 2004; HERR et al. 2007; CARVER et al. 2010; TAMURA et al. 2011).

JOHNSON et al. (2010) analisaram retrospectivamente 593 pacientes com CP estágio cN0 associado a um dos seguintes critérios: presença de tumor G3 ou pT2-4. Deste total, 107 (26,5%) foram submetidos a LI. Em apenas 17,9% dos que submeteram a dissecação inguinal houve a remoção de 8 ou mais LNFDs. Em análise multivariada, a ressecção de 8 ou mais LNFDs foi fator prognóstico independente para risco de óbito em 5 anos (RR 1,86; IC 95% [1,26 - 2,76]). Com base nestes achados os autores recomendam um mínimo de 8 LNFDs para obtenção de uma LI adequada e, adicionalmente, possível ganho de sobrevida.

No nosso estudo, dentre os pacientes submetidos a LI, não encontramos um número de LNFDs removidos que estivesse associado a maiores taxas de SG, SCE ou SLD. Por outro lado, os pacientes submetidos a LI (grupo designado pN0) apresentaram pior evolução quando comparados ao grupo que manteve LNFDs inguinais impalpáveis por período igual ou superior a 3 anos e que não foi operado (designado cN0). Uma possível explicação para isto é a maior prevalência de fatores relacionados ao tumor primário determinantes de impacto na recidiva ou morte específica nestes pacientes (pN0). É importante ressaltar que na atualidade os conhecimentos adquiridos sobre os fatores prognósticos em CP levam à indicação de LI nos pacientes que apresentam ao menos um fator de risco para metástase linfonodal e, não raro, estes pacientes apresentam fatores associados (por exemplo, estágio avançado e alto grau histológico). Por outro lado, para não receberem a indicação de exploração inguinal, os pacientes com LNFDs clinicamente negativos precisam ser enquadrados como de baixo estágio (pTa, pTis ou pT1a) e adicionalmente devem ter ausência absoluta de fatores de risco. Assim, parece claro que estes últimos tenham melhores taxas de sobrevida quando comparados aos

operados (pN0), que têm ao menos um fator desfavorável. Destacamos que em nossa casuística uma parcela de pacientes do grupo cN0 apresentava fatores de risco para metástases linfonodais e não foi submetida a LI, o que pode ser atribuído ao fato de tratar-se de série histórica com longo período de evolução.

5.2 GRUPO cN0

A análise dos desfechos clínicos do grupo cN0 levou à constatação de que idade maior que 60 anos, alto grau de diferenciação tumoral, estágio clínico T avançado e invasão uretral foram fatores prognósticos de SG na amostra estudada. Entretanto, em análise multivariada, apenas a idade foi fator preditor independente de SG (RR 2,04; IC 95% [1,62 - 2,53]).

A associação da idade com o risco de óbito é compreensível, uma vez que o CP é mais comum em indivíduos idosos (mediana de idade no grupo cN0 = 57 anos) e em séries com longo seguimento, como a nossa, 91% dos óbitos foram de causas não relacionadas ao câncer. Este achado é semelhante ao descrito por LOPES et al. (2002), que analisaram o papel do p53 como fator prognóstico em CP e em análise multivariada identificaram a idade superior a 50 anos como fator preditor de SG.

JOHNSON et al. (2010) também descrevem a idade (maior que 65 anos) como fator preditor independente do risco de óbito (RR 1,33; IC 95% [1,02 - 1,74]; p=0,037) em série retrospectiva de 593 pacientes com LNFDs clinicamente negativos.

Em nosso estudo, a SG em 10 anos foi 59,7%, superior ao descrito por SORIA et al. (1997), que encontraram SG de 50% para o mesmo período em uma série de 102 pacientes com seguimento mediano de 111 meses.

DJAJADININGRAT et al. (2014) descrevem o aumento de SCE nos pacientes com CP e LNFDs clinicamente negativos (cN0) a partir de 1994, devido principalmente à introdução da linfocintilografia dinâmica para pesquisa do LNFD sentinela, que permitiu a detecção de doença linfonodal microscópica. Ainda considerando-se que este método não foi usado em nossa casuística, admite-se que o tratamento do CP evoluiu ao longo dos anos. Além disso, a expectativa de vida aumentou progressivamente no Brasil. Estes fatores certamente contribuíram para maior taxa de SG observada em nosso estudo.

5.2.1 Grau de Diferenciação Tumoral

A presença de tumor de alto grau associou-se a menor SG quando comparada com a SG dos pacientes com tumores de baixo ou moderado grau de diferenciação ($p=0,024$) e mostrou-se fator preditor independente de risco para recidiva neoplásica ou óbito específico.

A ausência de correlação entre o grau e a sobrevida é apontada por alguns pesquisadores (JOHNSON et al. 1973), enquanto outra série publicada mostra menor sobrevida nos pacientes com tumores anaplásicos (PURAS et al. 1978).

Um levantamento retrospectivo da base de dados americana SEER que envolveu 593 pacientes com CP e estágio cN0 reconheceu o alto grau de diferenciação como fator preditor independente de risco de óbito (RR 3,22; IC 95% [2,0 - 5,3]) (JOHNSON et al. 2010).

Os estudos envolvendo grau histológico em CP concentram-se na busca de correlação entre tumores de alto grau e metástases regionais e linfonodais (FRALEY et al. 1989; MCDOUGAL 1995; THEODORESCU et al. 1996), tendo em vista que esta é a rota inicial de disseminação da doença. As metástases linfonodais por sua vez, representam o fator prognóstico mais importante de sobrevida nestes pacientes.

Evidenciamos em nosso estudo que a presença de tumor de alto grau foi fator preditor independente de risco de morte por câncer (RR 2,05; IC 95% [1,37 – 3,01]) e de recidiva tumoral (RR 1,44; IC 95% [1,12 – 1,73]). Este achado é concordante com o de GUNIA et al. (2012) que analisaram o papel da expressão do p16^{INK4a} como fator prognóstico no CP e, adicionalmente, identificaram, em análise multivariada o grau histológico (p=0,049; RR 2,47; IC 95% [1,00 - 6,09]) como fator preditor independente para óbito por câncer em 5 anos.

Em 2009a, CHAUX et al. conduziram estudo multicêntrico retrospectivo que constou da análise de fatores clínicos e patológicos de 193 pacientes e resultou na criação de um índice prognóstico baseado em valores numéricos atribuídos ao nível anatômico de invasão, ao grau histológico e à presença de invasão perineural. O índice prognóstico foi o parâmetro de maior impacto na sobrevida dos pacientes estudados. Além disso, em análise univariada observou-se influência significativa do grau histológico na sobrevida (p=0,0018).

O impacto do grau histológico na SCE é enfatizado por LEIJTE et al. (2008a), que, em análise retrospectiva de 513 pacientes com seguimento mediano de 58,7 meses (3-303) identificaram diferenças significativas nas respectivas sobrevidas. Para os tumores de baixo grau, a SCE em 5 anos foi de 86% e de 78% e

65% para os tumores moderadamente diferenciados e de alto grau, respectivamente ($p < 0,001$).

Em 2001, estudo desenvolvido por SOLSONA et al. concluiu que a associação do estágio patológico T e do grau de diferenciação tumoral é fator preditivo da presença de micrometástases em LNFDs inguinais.

Em uma série nacional de 196 pacientes com CP seguidos por tempo mediano de 74 meses (1-93 meses), o grau histológico associou-se de forma significativa ao risco de metástases regionais em análise univariada ($p = 0,0112$), fato não observado na análise multivariada (ORNELLAS et al. 2008b).

ORNELLAS et al. (2008a) acompanharam 648 pacientes por período mediano de 11 meses (1-304 meses) e observaram maior SCE em 10 anos naqueles com tumores bem diferenciados, quando comparados aos que tinham tumores moderadamente ou indiferenciados, independente do tratamento cirúrgico específico (log rank $p < 0,0001$ e $p = 0,006$, respectivamente).

FICARRA et al. 2005 analisaram 175 pacientes com CP em 11 centros italianos e constataram LNFDs histologicamente positivos em 4-24% dos tumores bem diferenciados (grau 1), em 46-79% dos moderadamente diferenciados (grau 2) e em 82-100% dos tumores indiferenciados (grau 3). No modelo multivariado a presença de tumor grau 2 ou 3 foi fator preditor independente de risco para metástases linfonodais (RR 4,268; IC 95% [1,278 - 14,364]; $p = 0,01$).

Estudo multicêntrico realizado em 2008 reconheceu o grau histológico ($p = 0,0001$) e a invasão perineural ($p = 0,001$) como fatores preditores mais importantes de metástases linfonodais em 134 pacientes com CP. Não foi identificada outra variável clinicopatológica (idade, tamanho ou espessura tumoral,

subtipo histológico ou invasão vascular) associada à ocorrência de metástases linfonodais (VELAZQUEZ et al. 2008).

Em uma série retrospectiva, 42 pacientes com CP estágio clínico T1-3N0M0 foram seguidos e submetidos a LI no momento em que desenvolveram recorrência linfonodal inguinal. Não houve associação de parâmetros clínicos ou patológicos do tumor primário com a SCE. Entretanto, a presença de tumor grau 2 ou 3 foi fator preditor independente para recorrência inguinal ($p=0,02$; RR 3,173; IC 95% [1,229 - 11,219]). A partir destes achados, os autores recomendam a LI profilática no tratamento dos pacientes com CP graus 2 ou 3. No estudo citado, 10% dos pacientes (4/42) apresentaram metástases à distância sem recorrência nodal, indicando, portanto, o limite terapêutico, acima do qual a cirurgia inguinal não é capaz de trazer benefício (THEODORESCU et al. 1996).

GRAAFLAND et al. (2010) analisaram retrospectivamente 342 pacientes com LNFDs clinicamente negativos, dos quais 68 (20%) apresentaram metástases linfonodais ocultas, e em seguimento mediano de 32 meses identificaram o grau histológico como fator prognóstico independente para a ocorrência de metástases linfonodais. Os tumores G2 (RR 3,3; IC 95% [1,2 - 8,9]) ou G3 (RR 4,9; IC 95% [1,7 - 13,7]; $p=0,011$) foram associados a maior taxa de acometimento linfonodal quando comparados com os tumores de baixo grau.

JAYARATNA et al. (2014) citam diferentes taxas de SG em 5 anos de acordo com o grau de diferenciação tumoral em série americana de 89 pacientes com seguimento mediano de 23 meses (1-188). Os pacientes com tumor de alto grau obtiveram SG em 5 anos inferior aos que apresentavam tumores moderadamente

diferenciados ou de baixo grau (53% x 29%, respectivamente; $p=0,01$). No modelo multivariado este dado não foi confirmado.

Série retrospectiva de 72 pacientes evidenciou que a presença de metástases linfonodais associou-se aos tumores moderadamente diferenciados (RR 26,52; IC 95% [2,29 - 306,86]) em relação aos tumores bem diferenciados e aos tumores indiferenciados quando comparados aos bem diferenciados (RR 44,92; IC 95% [3,34- 604,66]) (ALKATOUT et al. 2011).

Adicionalmente, a importância do grau de diferenciação tumoral em CP é destacada pela EAU, que lista o grau histológico e o estágio do tumor primário como critérios mais relevantes para a seleção de pacientes candidatos a LI (PIZZOCARO et al. 2010).

A proporção tumoral de baixo ou moderado grau já foi apresentada em estudos prévios como menos relevante que a presença relativa de tumor de alto grau, o qual está invariavelmente associado a mau prognóstico (FICARRA et al. 2002; CUBILLA et al. 2005).

Dada a importância do grau de diferenciação tumoral no prognóstico do CP, extensamente demonstrada na literatura e ratificada em nosso estudo em análise uni e multivariada, consideramos que a estratificação em diferentes graus histológicos é de grande relevância e deve ser uniforme e consistente. Apesar do grau histológico não fazer parte do estadiamento, deve ser considerado na conduta terapêutica dos pacientes com CP. Entretanto, sabe-se que os tumores de pênis são frequentemente heterogêneos e podem exibir mais de um grau, tornando a avaliação difícil. Além disso, a ausência de critérios morfológicos padronizados para a classificação nos diferentes graus concorre para a baixa reprodutibilidade entre os patologistas. A

gradação em extremos de diferenciação, sendo o grau 1 aquele em que há mínimas diferenças em relação ao epitélio escamoso normal e grau 3 os tumores formados por células anaplásicas, como utilizada pelo nosso grupo, facilita a classificação e fornece informação prognóstica mais consistente. O grau 2, mais suscetível a interpretação subjetiva de acordo com o patologista, corresponde a todos os casos não classificados como 1 ou 3 (CHAUX et al. 2009a).

No nosso estudo, a avaliação patológica do tumor foi feita somente a partir da coloração com hematoxilina-eosina, refletindo a padrão usual no mundo inteiro. São necessários mais estudos envolvendo a validação e reprodutibilidade deste critério de grande importância prognóstica no CP. O valor adicional da imunohistoquímica na avaliação do grau histológico pode ser alvo de pesquisas futuras.

5.2.2 Estádio Clínico T

A incidência de metástases regionais em CP está relacionada ao nível de invasão tumoral. O CP tem um padrão presumível de disseminação local, regional e sistêmica. A invasão inicial da lesão primária ocorre a partir da lâmina própria e sequencialmente para a túnica dartos, porção superficial e profunda do corpo esponjoso, túnica albugínea, corpo cavernoso e pele prepucial (CUBILLA 2009).

O sistema TNM é baseado na invasão progressiva de diferentes níveis anatômicos no pênis. Nos tumores superficiais (Ta, T1) o índice de metastatização é menor quando comparado aos tumores que invadem profundamente o corpo esponjoso ou corpo cavernoso peniano (CUBILLA 2009; CUBILLA et al. 2001).

No atual estudo, o estágio clínico T exerceu impacto na SG em análise univariada, fato não observado na análise de SCE ou SLD. Também não observamos impacto do estágio patológico T na SG, SCE ou SLD. Deve-se ponderar que a existência de número reduzido de representantes de alguns estádios T clínico (3 pacientes Ta, 2 com estágio T4) ou patológico (10 pacientes com estágio T1b) e a pequena quantidade de eventos de morte específica ou recidiva pode ter contribuído para estes achados. Além disso, é importante ressaltar que o acurado estadiamento clínico é difícil de ser atingido, especialmente no que se refere à categoria T, uma vez que a diferenciação entre os níveis de invasão definidas por exame clínico ou de imagem pode ser falha.

Em 1995 MCDUGAL fez uma análise retrospectiva de 76 pacientes com CP e concluiu que o grau de diferenciação tumoral e a profundidade de invasão são os aspectos mais importantes para predição da chance de disseminação para LNFDs regionais. Assim, o referido autor advoga que a realização da LI profilática nos tumores de alto grau ou com invasão de corpo cavernoso ou esponjoso pode trazer ganho de sobrevida aos pacientes.

Uma série italiana publicada por FICARRA et al. (2005) e anteriormente comentada apontou o estágio clínico do tumor primário como fator de risco para o achado de LNFDs histologicamente positivos em análise univariada ($p=0,000$).

O impacto negativo do estágio clínico do tumor peniano primário não foi confirmado em estudo nacional que envolveu 82 pacientes. Os autores descrevem SCE em 10 anos de 69,9% e 66,5% para os pacientes com estágio pT2 e pT3-T4, respectivamente (BEZERRA et al. 2001).

5.2.3 Invasão Uretral

Os estudos sobre o papel da invasão uretral como fator prognóstico no CP são conflitantes. De acordo com o TNM, este critério leva à inclusão na categoria T3. A invasão prostática, quase sempre associada a disseminação regional ou sistêmica da doença é atualmente classificada como T4 (EDGE et al. (2009).

A invasão uretral no CP pode acontecer em fase inicial ou tardia de evolução da doença, dependendo do local inicial de origem do tumor. Tumores superficiais localizados próximos ao meato podem crescer para o interior da uretra, mesmo sem a invasão do corpo esponjoso ou cavernoso e, portanto, com bom prognóstico (LEIJTE et al. 2009b).

Uma análise da via de disseminação tumoral em 14 pacientes com CP e margens cirúrgicas comprometidas verificou que o epitélio uretral é a segunda rota mais comum, seguida apenas pela fásia peniana (VELAZQUEZ et al. 2004).

Estudo retrospectivo abrangendo 110 pacientes descreve maior índice de envolvimento linfonodal em pacientes com tumores envolvendo a uretra (HORENBLAS et al. 1993).

FICARRA et al. (2005) após análise retrospectiva de 175 pacientes apontam a invasão uretral como fator de impacto negativo na evolução do CP por estar associada a maior chance de envolvimento linfonodal em análise univariada ($p < 0,001$).

LEIJTE et al. (2008a) descrevem que a sobrevida dos pacientes com CP estágio T2 é comparável ou até mesmo inferior aos pacientes com lesões T3 ($p = 0,57$). Nesta série, já citada anteriormente, foram estudados 513 pacientes com seguimento mediano de 58,7 meses (3 - 303). Os pacientes com estágio pT2 foram

subdivididos em 2 grupos; os que apresentavam invasão de corpo esponjoso e aqueles que apresentavam invasão de corpo cavernoso, e tiveram suas respectivas taxas de SCE comparadas com os pacientes com tumores pT3. Houve diferença significativa de sobrevida entre os 2 subgrupos pT2 ($p < 0,001$) e a sobrevida no grupo pT3 foi superior a do grupo de pacientes com invasão de corpo cavernoso (67,7% x 52,6%). De acordo com os autores, a túnica albugínea, pela sua natureza fibroelástica, parece funcionar como barreira contra a disseminação do CP. No nosso estudo, não identificamos diferenças estatisticamente significativas de SG, SCE ou SLD entre os pacientes categorizados de acordo com a presença ou ausência de invasão de corpo cavernoso ou esponjoso.

Na série publicada por BEZERRA et al. (2001), já descrita anteriormente, a comparação das SCE de acordo com a presença ou ausência de invasão uretral não mostrou diferenças significativas (63,9% x 80,9%, respectivamente; $p = 0,257$).

Em 2005, VELAZQUEZ examinaram o epitélio uretral de 170 produtos de penectomias parciais e identificaram metaplasia ou hiperplasia microglandular em 89 pacientes (52%) e invasão neoplásica secundária em apenas 42 casos (25%). O achado de lesões pré-cancerosas no epitélio uretral anterior de pacientes com CP indica que a uretra pode participar como via mecânica de disseminação do tumor ou, de forma independente, abrigando uma neoplasia sincrônica. Essa hipótese é sustentada pelas diferenças histológicas entre os vários segmentos uretrais e suas respectivas neoplasias. A porção distal da uretra anterior, designada fossa navicular, é formada por epitélio escamoso não queratinizado semelhante e contínuo ao epitélio glandular, enquanto que a porção posterior é revestida por urotélio, semelhante ao restante do trato urinário. Dessa forma, os carcinomas uretrais podem atingir a

superfície do epitélio glandar e, inversamente, carcinomas da glândula peniana podem ser contíguos com a uretra. Entende-se, portanto, que a invasão da uretra anterior pode não estar associada a um mau prognóstico como sugere a classificação T3 do TNM (VELAZQUEZ et al. 2005). Entretanto, a existência de lesões uretrais pré-cancerosas deve ser levada em consideração ao planejar-se cirurgias conservadoras nas neoplasias penianas. Deve-se dispensar atenção especial também nas penectomias parciais, em que o cirurgião usualmente preserva segmento uretral mais longo, aumentando o risco de margens positivas. Nestes casos, o carcinoma in situ uretral pode ser a causa de margem de ressecção positiva (VELAZQUEZ et al. 2004).

Em 2009a, CHAUX et al. em análise retrospectiva de 193 casos de CP já citada anteriormente não confirmaram impacto da invasão uretral na sobrevida ou no acometimento linfonodal inguinal ($p=0,1957$).

Em nosso estudo, observamos que a invasão uretral foi associada a menor SG em 10 anos na análise univariada ($p=0,045$), dado não confirmado em análise multivariada e também não verificado para a SCE ou SLD. Isto levanta a hipótese de que estes pacientes com invasão uretral reuniam associadamente fatores de risco adicionais, incluindo possivelmente idade maior que 60 anos ou alto grau de diferenciação tumoral. Deve-se considerar também que o atual estudo incluiu pacientes diagnosticados no período de 1953-2012 e certamente parcela significativa do grupo que foi seguido (cN0) continha fatores hoje reconhecidos como de risco para progressão, o que motivaria conduta diferente do manejo conservador de seguimento clínico adotado.

5.2.4 Demais Fatores Prognósticos

Outros fatores prognósticos citados na literatura, como a invasão perineural (CUBILLA et al. 2007), invasão vascular (LOPES et al. 1996a; SLATON et al. 2001; FICARRA et al. 2006; NOVARA et al. 2007), espessura tumoral (maior ou menor que 5 mm) (CUBILLA et al. 2001) não foram significativos na amostra estudada. Pesquisamos também se a associação de duplas ou tríades de fatores isoladamente reconhecidos como prognósticos em CP exerciam impacto na SG, SCE ou SLD na casuística apresentada, mas não verificamos impacto significativo. Atribuímos tal fenômeno ao pequeno número de eventos de óbito específico e recidiva observados, mesmo tratando-se de casuística representativa de centro especializado reconhecido mundialmente no tratamento do CP.

5.3 GRUPO pN0

O atual estudo demonstrou que idade maior que 60 anos, não circuncisão prévia ao diagnóstico de CP, estágio clínico T, invasão uretral e o estágio patológico T estratificado (pT1-T2 x pT3-T4) influenciaram de forma significativa a SG em 10 anos.

No modelo multivariado, a idade maior que 60 anos (RR 1,84; IC 95% [1,14 - 2,53]), a invasão uretral (RR 42,61; IC 95% [2,60 – 683,31]) e o estágio patológico T3-T4 (RR 75,42; IC 95% [4,27 – 1217,33]) foram fatores preditores independentes de risco de óbito.

Observamos ainda que o padrão de bordas tumorais tipo "infiltrating" esteve associado a menor SCE e menor SLD quando comparado ao padrão "pushing" em análise univariada.

5.3.1 Idade

Como discutido previamente no grupo cN0, dada a elevada idade média e mediana dos pacientes com CP, e a natureza do nosso estudo, com longo seguimento, entende-se que a idade seja um fator prognóstico de SG.

5.3.2 Invasão Uretral

A invasão de uretra foi fator de risco independente para óbito na amostra estudada. Entretanto, o longo intervalo de confiança encontrado diminui o poder de precisão desta informação. Não identificamos impacto da invasão uretral na SCE ou na SLD, o que significa dizer que estes pacientes foram curados com o tratamento cirúrgico empregado.

Conforme descrevemos em seção anterior, há estudos que destacam o impacto prognóstico negativo da invasão uretral no CP (MCDUGAL 1995; FICARRA et al. 2005) e há também publicações em que este fator não obteve importância prognóstica (BEZERRA et al. 2001; LEIJTE et al. 2008a; CHAUX et al. 2009a).

5.3.3 Estádio Clínico T

Como discutido anteriormente, o CP tem um padrão conhecido de disseminação e a incidência de metástases é, entre outros fatores, associada à profundidade de invasão do tumor primário.

Os nossos dados estão em conformidade com a maior parte dos estudos disponíveis na literatura, que retratam o estágio do tumor primário como fator prognóstico em CP (MCDUGAL 1995; CUBILLA et al. 2001; FICARRA et al. 2005; CUBILLA 2009).

Destacamos que, dada as limitações do nosso estudo, incluindo-se a escassez de eventos, não observamos impacto do estágio clínico do tumor primário na SCE ou SLD.

5.3.4 Estádio Patológico T

No nosso estudo o estágio patológico pT3-T4 foi fator preditor independente de risco de morte. A análise comparativa associando-se os estádios pT1-T2 e pT3-T4 foi motivada pela reduzida frequência de alguns estádios isoladamente (pT1a-T1b continham 11 pacientes; pT4, nenhuma ocorrência).

Série retrospectiva da base de dados SEER já citada anteriormente identificou associação entre os estádios pT2-4 e menor SG em 5 anos quando comparados ao estágio pT1 ($p=0,01$; RR 1,6; IC 95% [1,12 - 2,30]). (JOHNSON et al. 2010).

Vários estudos mostram correlação entre a extensão do tumor primário e a presença de metástases linfonodais, que variam de 0-50% naqueles com estágio pT1 e de 40-100% nos estádios pT2-T3 (LOPES et al. 1996a; THEODORESCU et al. 1996; SLATON et al. 2001; FICARRA et al. 2005; NOVARA et al. 2007).

LONT et al. (2006) identificaram o estágio patológico do tumor primário como preditor independente de SCE em 5 anos em série retrospectiva de 176 pacientes com CP. Os pacientes com estágio pT1 apresentaram SCE de 95%, enquanto os pacientes pT2-T3, 74% ($p=0,003$).

O impacto do estágio do tumor primário na evolução do CP é descrito em estudo americano que envolveu 89 homens com CP seguidos por um período mediano de 23 meses, observando-se menor SG em 5 anos naqueles com tumores pT2-T4 quando comparados aos que tinham pTa-T1 ($p=0,008$) (JAYARATNA et al. 2014). Neste mesmo estudo o estadiamento agrupado TNM 7Ed. é descrito como preditor independente do risco de morte em 5 anos ($p=0,006$). Nos pacientes com estádios I ou II a SG em 5 anos foi de 58%, ao passo que os classificados como III ou IV foi de 37%. Em nossa casuística não foi observada diferença significativa de SCE entre os diferentes estádios clínicos agrupados pela classificação TNM 7 Ed.

BETHUNE et al. (2012) constataram que o estágio patológico do tumor primário é fator preditor independente de risco de morte ($p=0,014$) e de morte específica ($p=0,01$), após análise retrospectiva de série americana com 43 pacientes com CP.

Outro estudo enfatiza que nos tumores superficiais (pTa-T1), o envolvimento linfonodal é de 5 a 11%; ao passo que, para aqueles com invasão do corpo cavernoso, esponjoso ou uretra (pT2-T3) este índice atinge 61-75% (HORENBLAS et al. 1993).

Diferentes resultados são descritos por outros autores. LOPES et al. (2002) descrevem SCE em 5 anos de 57%, 52% e 49% nos estádios pT1, pT2 e pT3, respectivamente.

Em relação ao nosso estudo, há que se considerar o longo intervalo de confiança associado ao risco de morte de acordo com o estágio patológico do tumor primário, o qual, acrescido ao reduzido número de eventos de interesse pode ter contribuído para a não confirmação deste fator como prognóstico de SCE ou SLD.

5.3.5 Circuncisão Prévia

A fimose é um estreitamento congênito ou adquirido do prepúcio que dificulta ou impede a retração do prepúcio sobre a glândula. Ao nascer, a fimose é chamada "fisiológica" e é causada por aderências naturais entre o prepúcio e a glândula (EL ACHKAR et al. 2004). A prevalência de fimose é 58% com 1 ano de vida, 10% a 35% aos 3 anos, 8% em 6 anos, e menos de 1% aos 17 anos de idade (ELDER 2007). Sua presença no CP é citada em 40-85% dos casos e, por dificultar a higiene genital adequada, contribuiu para a inflamação crônica e para a carcinogênese (RUBIN et al. 2001).

Estudo de metanálise descreve que a fimose é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento do CP, com risco relativo aumentado entre 4,9 e 37,2 vezes (LARKE et al. 2011). Nesta revisão foram incluídos 8 estudos metodologicamente adequados sobre o tema e em 3 deles a circuncisão realizada na infância ou adolescência foi fator protetor contra o CP (RR:0,33; IC 95% [0,13 - 0,83]). Em 2 estudos em que se analisou o papel protetor da postectomia no CP exclusivamente nos indivíduos sem história de fimose, o efeito não foi evidente, o que ressalta a relação entre fimose e CP. Por outro lado, a revisão mostrou evidência de que a circuncisão feita na fase adulta pode estar associada a maior chance de CP (RR 2,71 IC 95% [0,93 - 7,94]).

FICARRA et al. (2005) relatam uma frequência de 61 pacientes (34,9%) com fimose em um total de 175 pacientes com CP. Os autores não verificaram associação entre a presença de fimose no momento do diagnóstico e a ocorrência de metástases linfonodais.

Estudo epidemiológico sobre CP conduzido pela Sociedade Brasileira de Urologia-SBU incluiu 283 pacientes, dos quais 171 (60,42%) apresentavam fimose no momento do diagnóstico e apenas 37 (13,07%) eram postectomizados (FAVORITO et al. 2008). A postectomia foi realizada na infância em 1 paciente, em 4 durante a adolescência e na fase adulta em 32 pacientes. Naqueles submetidos à circuncisão na infância ou adolescência diagnosticou-se tumor de baixo grau (G1 - 3 pacientes; G2 - 2 pacientes). Dentre os que fizeram o procedimento na fase adulta, 28 apresentaram-se com tumor de baixo grau e os demais (4 pacientes), tumor de alto grau.

No nosso estudo, a análise univariada mostrou que a postectomia prévia ao diagnóstico de CP foi associada a maior SG quando comparamos aos pacientes não circuncidados no momento do diagnóstico. Este dado não obteve confirmação em análise multivariada. Entendemos que a postectomia na fase adulta usualmente é realizada em razão de lesões penianas que podem ser pré-cancerosas ou neoplásicas, ou que representam fator de risco para CP. Além disso, uma explicação adicional para o nosso achado é fato de que a circuncisão pode aumentar a chance de detecção de lesões precursoras eventualmente cobertas pelo prepúcio. O papel protetor da postectomia pode ser justificado adicionalmente pelo fato de remover parte do prepúcio, que também pode ser sede do CP. Infelizmente dispomos de poucos dados sobre a idade, frequência de fimose na amostra e sobre o motivo da postectomia, se

relacionada ao câncer ou não, o que limitou a interpretação da relação entre postectomia e SG. Por outro lado, não verificamos relação entre a realização de postectomia prévia ao diagnóstico de CP e o risco de recidiva tumoral ou morte específica.

5.3.6 Bordas Tumorais

O critério de "fronte de invasão" ou o padrão microscópico das bordas tumorais foi descrito como fator prognóstico em carcinoma escamoso da cavidade oral para predição de metástases linfonodais (ANNEROTH et al. 1987; BRYNE et al. 1989). Este padrão expressa a relação entre o tumor e o hospedeiro e pode ser classificado como "*infiltrating*", quando há invasão em blocos de pequenas ilhas tumorais infiltradas no estroma, ou "*pushing*", quando as células tumorais formam conglomerados onde é possível definir a interface tumor-hospedeiro.

Em 2006, GUIMARÃES et al. publicaram pela primeira vez a utilização do padrão "fronte de invasão" como fator de risco para metástases linfonodais em CP. A análise multivariada concluiu que o padrão "*infiltrating*" foi fator de risco independente para metástases linfonodais na amostra estudada (RR 4,18; IC 95% [1,5 - 11,3]). Nesta série, foram avaliados 112 pacientes submetidos a amputação peniana e LI. Identificou-se metástases linfonodais em 23% dos pacientes com padrão "*pushing*" e 65% dos pacientes com padrão "*infiltrating*".

Em 2011, ALKATOUT et al. estudaram retrospectivamente 72 pacientes com CP e constataram que o padrão microscópico das bordas tumorais tipo "*infiltrating*" representou fator preditor independente de risco para metástases linfonodais (RR 5,64; IC 95% [1,56 - 20,43]).

Em nosso estudo, verificamos que o padrão "*infiltrating*" exerceu impacto negativo nas taxas de SCE e SLD em análise univariada.

Poucos estudos versam sobre o padrão da "fronte de invasão" como fator prognóstico em CP. A pesquisa da associação direta entre este critério e sobrevida ainda não havia sido descrita. Apesar de não ter sido observado impacto na análise multivariada, consideramos que o critério fronte de invasão, por ser facilmente reproduzível e executável, pode ser acrescido aos demais parâmetros anatomopatológicos e clínicos para a estratificação de risco e seleção de pacientes cujos tumores apresentem evolução mais agressiva. Para os pacientes com padrão "*infiltrating*" caso novos estudos confirmem este achado, pode ser oferecida terapêutica complementar ou protocolos de seguimento mais rigorosos.

5.4 ANÁLISE COMPARATIVA: GRUPO cN0 X GRUPO pN0

A comparação dos desfechos clínicos e das taxas de sobrevida dos grupos cN0 e pN0 mostrou diferenças significativas de evolução. No grupo pN0 no seguimento estudado, 1 (1%) paciente estava vivo com câncer e outros 12 (12,5%) morreram da doença. Já no grupo cN0, 2 (1,2%) pacientes estavam vivos com câncer e apenas 6 (3,6%) foram a óbito por câncer. O grupo cN0 apresentou taxas significativamente maiores de SG, SCE e SLD quando cotejado com o grupo pN0 (59,7% x 52,7%; 96,4% x 87,1%; 95,2% x 86,0%, respectivamente).

O encontro de maior taxa de SG no grupo cN0 deve ser destacado, tendo em vista a faixa etária mais elevada quando confrontada com o grupo pN0. Embora os grupos comparados fossem homogêneos no que se refere à distribuição quanto a

diversos critérios clinicopatológicos e epidemiológicos analisados, houve diferença estatisticamente significativa quanto ao estadiamento clínico linfonodal (N) e estadiamento clínico agrupado TNM 7Ed., quanto à presença de invasão perineural e invasão de corpo esponjoso e quanto ao tratamento cirúrgico da lesão primária. Há que se considerar também que, por tratar-se de série histórica, envolvendo pacientes diagnosticados e tratados desde a década de 50, alguns pacientes com fatores de risco para metástases linfonodais foram seguidos e, por outro lado, alguns pacientes com baixo risco foram submetidos a linfadenectomia ilioinguinal. Além disso, este estudo não incluiu a descrição ou a frequência das comorbidades de cada grupo, que podem representar fatores importantes na determinação das respectivas SG.

Houve uma maior concentração de casos com estádios clínicos avançados (IIIa, IIIb e IV - TNM 7 Ed.) no grupo pN0, o que pode ter contribuído para as diferenças observadas nas taxas de SCE, SLD e até mesmo entre as respectivas probabilidades de SG. Estudo publicado por JAYARATNA et al. (2014) descrito anteriormente ratifica esta informação. Nesta série retrospectiva, a probabilidade de SG em 5 anos dos 89 pacientes foi significativamente influenciada pelo estadiamento TNM 7Ed. Na amostra publicada o estadiamento TNM 7Ed foi fator preditor independente do risco de óbito ($p=0,035$).

Estudo multicêntrico publicado por FICARRA et al. (2005) destaca o valor preditivo do estágio clínico linfonodal para o surgimento de metástases em LNFDs inguinais. Na série descrita, 75% dos pacientes cN+ desenvolveram metástases ao longo do seguimento, enquanto que apenas 21,7% dos que eram cN0 o fizeram ($p<0,001$).

Em 2010 MARCONNET et al. publicaram análise retrospectiva de 114 pacientes com CP submetidos a LI por apresentarem LNFDs clinicamente palpáveis ou fatores de risco para metástases linfonodais. Os pacientes com baixo risco de metástases linfonodais foram excluídos do estudo (LNFDs inguinais não palpáveis e pTis, pTaG1-2 ou pT1G1). Diferentemente do nosso estudo, os autores retratam SCE e SLD em 5 anos semelhante nos estádios cN0 e pN0 (93,4% x 93,4%; 74,3% x 75,3%, respectivamente). Entretanto, como citamos anteriormente, foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam LNFDs clinicamente negativos sem fatores de risco para metástases linfonodais, o que não aconteceu em nosso estudo. Além disso, os pacientes com exame inguinal negativo e risco intermediário ou alto para metástases linfonodais foram submetidos a LI modificada pela técnica de CATALONA (1988), com uma média de 3,2 (2-5) LNFDs removidos, o que pode ser considerado insuficiente para o tratamento destes pacientes e pode ter contribuído para a maior taxa de recorrência quando comparada com o nosso estudo. Outros autores (LOPES et al. 1996b; D'ANCONA et al. 2004) citam uma média de 6 a 9 nodos inguinais removidos a partir de cada LI modificada. Em nossa série obtivemos uma média e mediana de 26 LNFDs por paciente. Considerando-se o procedimento bilateral, o número de nodos por procedimento seria, em média, 13 e portanto bem superior ao descrito por MARCONNET et al. (2010).

De acordo com HORENBLAS et al. (1993), o estágio patológico linfonodal é o principal preditor de SCE em pacientes com CP. O autor descreve uma probabilidade de SCE em 5 anos de 93% nos pacientes pN0.

A evolução distinta do grupo pN0 comparativamente ao cN0 mostra que fatores relacionados ao tumor primário podem ser responsáveis pela recorrência

tumoral regional ou à distância, mesmo na ausência de metástases linfonodais inguinais no momento do diagnóstico do tumor primário.

A ocorrência de morte específica em pacientes com alto grau de diferenciação tumoral 3 anos após o tratamento do tumor primário no grupo cN0 pode sugerir a necessidade de um acompanhamento mais prolongado neste grupo de pacientes ou até mesmo alguma forma de tratamento adjuvante.

Há limitações no nosso estudo. Uma delas é o fato do estadiamento inicial TNM ter sido considerado para o cálculo de sobrevida. Nos casos de recorrência ou progressão tumoral a sobrevida foi calculada baseada no estadiamento inicial do tumor, apesar da morte ter sido atribuída a um estágio superior. Além disso, apesar da nossa série conter número significativo de pacientes com CP tratados em instituição reconhecida internacionalmente, os dados obtidos necessitam ser validados em estudos multicêntricos e prospectivos.

Por fim, o critério utilizado para as disseções regionais (LNFDs inguinais persistentemente palpáveis após antibioticoterapia, alto grau de diferenciação, invasão angiolinfática, pT2 ou maior) não foi uniforme em toda a série. Dispomos de pacientes em seguimento por 40 anos, época em que pouco se conhecia sobre os fatores prognósticos em CP.

O melhor conhecimento da citogenética e dos marcadores biomoleculares no CP associado à validação prospectiva dos fatores prognósticos obtidos em análise multivariada poderão apontar quais pacientes poderão ser poupados das disseções linfonodais regionais, evitando a morbidade associada ao procedimento, além de orientar quais pacientes poderão ser beneficiados por alguma espécie de tratamento adjuvante. Estes estudos devem ser conduzidos através de cooperação multicêntrica para a obtenção de amostra populacional adequada.

6 CONCLUSÕES

- Os pacientes cN0 obtiveram taxas de sobrevida global, câncer específica e livre de doença superiores aos pN0 e apresentaram menor ocorrência de invasão vascular ou perineural no tumor primário, além de estádios clínicos mais precoces.
- O alto grau de diferenciação tumoral foi fator preditor independente de risco de recidiva tumoral ou morte específica em pacientes com carcinoma peniano e linfonodos clinicamente negativos seguidos por período maior ou igual a 3 anos (grupo cN0).
- A invasão uretral e o estágio patológico do tumor primário foram associados a menor probabilidade de SG em análise multivariada nos pacientes submetidos a linfadenectomia e com linfonodos histologicamente negativos (pN0).
- O padrão microscópico fronte de invasão tipo "*infiltrating*" associou-se a menor probabilidade de SLD e de SCE na análise univariada nos pacientes pN0. Porém, em análise multivariada não se observou impacto deste critério anatomopatológico nas referidas taxas de sobrevida.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alkatout I, Naumann CM, Hedderich J, et al. Squamous cell carcinoma of the penis: predicting nodal metastases by histologic grade, pattern of invasion and clinical examination. **Urol Oncol** 2011; 29:774-81.

Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. **Scand J Dent Res** 1987; 95:229-49.

Barmejo C, Busby JK, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. **J Urol** 2007; 177:1335-8.

Bassett JW. Carcinoma of the penis. **Cancer** 1952; 5:530-8.

Bethune G, Campbell J, Rucker A, Bell D, Rendon R, Merrimen J. Clinical and pathologic factors of prognostic significance in penile squamous cell carcinoma in a North American population. **Urology** 2012; 79:1092-7.

Bevan-Thomas, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. **J Urol** 2002; 167:1638-42.

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; 91:2315-21.

Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. **Eur Urol** 2004; 45:761-6.

Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, et al. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. **J Oral Pathol Med** 1989; 18:432-7.

Burkhard FC, Studer UE. Regional lymph node staging in prostate cancer: prognostic and therapeutic implications. **Surg Oncol** 2009; 18:213-8.

Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. **Cancer** 1977; 39:456.

Carver BS, Cronin AM, Eggner S, et al. The total number of retroperitoneal lymph nodes resected impacts clinical outcome after chemotherapy for metastatic testicular cancer. **Urology** 2010; 75:1431-5.

Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. **J Urol** 1988; 140:306-10.

Chaux A, Caballero C, Soares F, et al. The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. **Am J Surg Pathol** 2009a; 33:1049-57.

Chaux A, Reuter V, Lezcano C, Velazquez EF, Torres J, Cubilla AL. Comparison of morphologic features and outcome of resected recurrent and nonrecurrent squamous cell carcinoma of the penis: a study of 81 cases. **Am J Surg Pathol** 2009b; 33:1299-306.

Chaux A, Torres J, Pfannl R, et al. Histologic grade in penile squamous cell carcinoma: visual estimation versus digital measurement of proportions of grades, adverse prognosis with any proportion of grade 3 and correlation of a Gleason-like system with nodal metastasis. **Am J Surg Pathol** 2009c; 33:1042-8.

Chaux A, Velazquez EF, Barreto JE, Ayala E, Cubilla AL. New pathologic entities in penile carcinomas: an update of the 2004 world health organization classification. **Semin Diagn Pathol** 2012; 29:59-66.

Coblentz TR, Theodorescu D. Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. **J Urol** 2002; 168:1386-9.

Cox DR. Regression models and life tables. **J Royal Stat Society Ser B** 1972; 34:187-220.

Crawshaw JW, Hadway P, Hoffland D, et al. Sentinel lymph node biopsy using dynamic lymphoscintigraphy combined with ultrasound-guided fine needle aspiration in penile carcinoma. **Br J Radiol** 2009; 82:41-8.

Cubilla AL, Reuter V, Velazquez EF, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. **Int J Surg Pathol** 2001; 9:111-20.

Cubilla AL, Chaux A, Pfannl R, et al. Any proportion of histological grade 3 is related to metastasis in SCC of the penis: an electronically quantified study of proportions of grades. **Mod Pathol** 2005; 18 suppl 1:135.

Cubilla AL, Ayala G, Lopez A, et al. Perineural invasion (PNI) predicts mortality in penile squamous cell carcinoma: a long term outcome study comparing clinico-pathologic features. **Lab Invest** 2007; 87 suppl 1:142A.

Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. **World J Urol** 2009; 27:169-77.

Dai B, Ye DW, Kong YY, Yao XD, Zhang HL, Shen YJ. Predicting regional lymph node metastasis in Chinese patients with penile squamous cell carcinoma: the role of histopathologic classification, tumor stage and depth of invasion. **J Urol** 2006; 176:1431-5.

Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking for in situ and invasive disease. **Int J Cancer** 2005; 116:606-16.

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; 172:498-501.

Daseler EH, Anson BJ, Reimann AF. Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands; a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. **Surg Gynecol Obstet** 1948; 87:679-94.

Dexeus F, Logothetis C, Sella A, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. **J Urol** 1991; 146:1284-7.

Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. **J Urol** 2008; 179:873-8.

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.

Djajadiningrat RS, Graafland NM, van Werkhoven E, et al. Contemporary management of regional nodes in penile cancer-improvement of survival? **J Urol** 2014; 191:68-73.

Dorin RP, Daneshmand S, Eisenberg MS, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. **Eur Urol** 2011; 60:946-52.

Edge SB, Byrd DR, Compton C, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. **AJCC cancer staging manual**. New York: Springer; 2009. Penis; p.447-56.

El Achkar ME, Machado AB, Pereima MJ, Bastos JC. Clinical analysis and anatomopathologic research on patient prepuces referred to postectomy. **An Bras Dermatol** 2004; 79:29-37.

Elder JS. Abnormalities of the genitalia in boys and their surgical management. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. **Campbell-Walsh urology**. 9th ed. Philadelphia: W B Saunders Elsevier; 2007. p.3745-60.

Epstein JH, Cubilla AL, Humphrey PA. **Atlas of tumor pathology: tumors of the prostate gland, seminal vesicles, penis, and scrotum**. Washington, D.C. Armed Forces Institute of Pathology; 2011. p.405-612.

Favorito LA, Nardi AC, Ronalsa M, Zequi SC, Sampaio FJ, Glina S. Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. **Int Braz J Urol** 2008; 34:587-9.

Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, et al. Predictive pathological factors of lymph nodes involvement in the squamous cell carcinoma of the penis. **Int Urol Nephrol** 2002; 34:245-50.

Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, et al. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. **Cancer** 2005; 103:2507-16.

Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, et al. Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. **J Urol** 2006; 175:1700-4.

Ficarra V, Galfano A. Should the dynamic sentinel node biopsy(DSNB) be considered the gold standard in the evaluation of lymph node status in patients with penile carcinoma? **Eur Urol** 2007; 52:17-21.

Fraley EE, Zhang G, Manivel C, Niehans GA. The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. **J Urol** 1989; 142:1478-82.

Gonzaga-Silva LF, Tavares JM, Freitas FC, Tomas Filho ME, Oliveira VP, Lima MV. The isolated gamma probe technique for sentinel node penile carcinoma detection is unreliable. **Int Braz J Urol** 2007; 33:58-63.

Graafland NM, Leijte JA, Valde's Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Repeat dynamic sentinel node biopsy in patients with locally recurrent penile carcinoma. **Eur Urol Suppl** 2009; 8:368.

Guimarães AR, Tabatabei S, Dahl D, et al. Pilot study evaluating use of lymphotropic nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging for assessing lymph nodes in renal cell cancer. **Urology** 2008; 71:708-12.

Guimarães GC, Lopes A, Campos RS, 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; 68:148-53.

Guimarães GC, Cunha IW, Soares FA, et al. Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. **J Urol** 2009; 182:528-34.

Guimarães GC, Rocha RM, Zequi SC, Cunha IW, Soares FA. Penile cancer: epidemiology and treatment. **Curr Oncol Rep** 2011; 13:231-9.

Gunia S, Erbersdobler A, Hakenberg OW, Koch S, May M. p16(INK4a) is a marker of good prognosis for primary invasive penile squamous cell carcinoma: a multi-institutional study. **J Urol** 2012; 187:899-907.

Haas G, Blumenstein B, Gagliano R, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. **J Urol** 1999; 161:1823-5.

Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, Christopher N, Ralph DJ, Minhas S. A prospective study of 100 cases of penile cancer managed according to European Association of Urology guidelines. **BJU Int** 2006; 98:526-31.

Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. **J Urol** 2002; 167:1295-8.

Herr HW, Dotan Z, Donat SM, Bajorin DF. Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer. **J Urol** 2007; 177:437-43.

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; 149:492-7.

Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, et al. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. **J Urol** 2000; 163:100-4.

Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. **BJU Int** 2001; 88:473-83.

Horenblas S. Lymphadenectomy in penile cancer. **Urol Clin North Am** 2011; 38:459-69.

Hughes BE, Leijte JA, Kroon BK, et al. Lymph node metastasis in intermediate-risk penile squamous cell cancer: a two-centre experience. **Eur Urol** 2010; 57:688-92.

Hungerhuber E, Schlenker B, Frimberger D, et al. Lymphoscintigraphy in penile cancer: limited value of sentinel node biopsy in patients with clinically suspicious lymph nodes. **World J Urol** 2006; 24:319-24.

Izawa J, Kedar D, Wong F, Pettaway CA. Sentinel lymph node biopsy in penile cancer: evolution and insights. **Can J Urol** 2005; 12 Suppl 1:24-9.

Jayaratna IS, Mitra AP, Schwartz RL, Dorff TB, Schuckman AK. Clinicopathologic characteristics and outcomes of penile cancer treated at tertiary care centers in the Western United States. **Clin Genitourin Cancer** 2014; 12:138-42.

Johnson DE, Fuerst DE, Ayala AG. Carcinoma of the penis: experience with 153 cases. **Urology** 1973; 1:404-8.

Johnson TV, Hsiao W, Delman KA, Jani AB, Brawley OW, Master VA. Extensive inguinal lymphadenectomy improves overall 5-year survival in penile cancer patients: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. **Cancer** 2010; 116:2960-6.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Am Statist Assoc** 1958; 53:457-81.

Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. **Eur Urol** 2009; 55:826-35.

Kassouf W, Leibovici D, Munsell MF, et al. Evaluation of the relevance of lymph node density in a contemporary series of patients undergoing radical cystectomy. **J Urol** 2006; 176:53-7.

Kattan MW, Ficarra V, Artibani W, et al. GUONE Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. **J Urol** 2006; 175:2103-8.

Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Molecular and genetic pathways in penile cancer. **Lancet Oncol** 2007; 8:420-9.

Koifman L, Hampl D, Koifman N, Vides AJ, Ornellas AA. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. **J Urol** 2013; 190:2086-92.

Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. **J Urol** 2005a; 173:816-9.

Kroon BK, Horenblas S, Nieweg OE. Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. **J Surg Oncol** 2005b; 89:43-50.

Larke NL, Thomas SL, dos Santos Silva I, Weiss HA. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Causes Control** 2011; 22:1097-110.

Leijte JAP, Kerst JM, Bais E, Antonini N, Horenblas S. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. **Eur Urol** 2007a; 52:488-94.

Leijte JAP, Kroon BK, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. **Eur Urol** 2007b; 52:170-7.

Leijte JAP, Gallee M, Antonini N, Horenblas S. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. **J Urol** 2008a; 180:933-8.

Leijte JAP, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. **Eur Urol** 2008b; 54:161-9.

Leijte JAP, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. **Eur Urol** 2008c; 54:885-90.

Leijte JAP, Graafland NM, Valdes Olmos RA, et al. Prospective evaluation of hybrid (18) F-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. **BJU Int** 2009a; 104:640-4.

Leijte JAP, Horenblas S. Shortcomings of the current TNM classification for penile carcinoma: time for a change? **World J Urol** 2009b; 27:151-4.

Leijte JAP, Hughes B, Graafland NM, et al. Two-center evaluation of dynamic sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. **J Clin Oncol** 2009c; 27:3325-9.

Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. **J Urol** 2004; 171:139-44.

Letendre J, Saad F, Lattouf JB. Penile Cancer: what's new? **Curr Opin Support Palliat Care** 2011; 5:185-91.

Levi JE, Rahal P, Sarkis AS, Villa L. Human papillomavirus DNA and p53 status in penile carcinomas. **Int J Cancer** 1998; 76:779-83.

Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. **Int J Cancer** 2006; 119:1078-81.

Lont AP, Kroon BK, Gallee MPW et al. Pelvic Lymph Node Dissection for Penile Carcinoma: Extent of Inguinal Lymph Node Involvement as an Indicator for Pelvic Lymph Node Involvement and Survival. **J Urol** 2007; 177:947-52.

Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. **J Urol** 1996a; 156:1637-42.

Lopes A, Rossi BM, Fonseca FP, Morini S. Unreliability of modified inguinal lymphadenectomy for clinical staging of penile carcinoma. **Cancer** 1996b; 77:2099-102.

Lopes A, Bezerra AL, Pinto CA, Serrano SV, de Mello CA, Villa LL. p53 as a new prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. **J Urol** 2002; 168:81-6.

Lynch BF, Pettaway CA. Tumors of the penis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, Kavoussi LR, editors. **Campbell's urology**. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.2945-82.

Marconnet L, Rigaud J, Bouchot O. Long-term followup of penile carcinoma with high risk for lymph node invasion treated with inguinal lymphadenectomy. **J Urol** 2010; 183:2227-32.

Martins AC, Faria SM, Cologna AJ, Suaid HJ, Tucci S Jr. Immunoexpression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen in penile carcinoma. **J Urol** 2002; 167:89-92.

McDougal WS. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. **J Urol** 1995; 154:1364-6.

Morettin PA, Bussab WO. **Estatística básica**. 2^a ed. São Paulo: Atual; 2005.

Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. **Arch Surg** 1992; 127:392-9.

Naumann CM, Alkatout I, Al-Najar A, et al. Lymph node metastases in intermediate-risk squamous cell carcinoma of the penis. **BJU Int** 2008; 102:1102-6.

Neto AS, Tobias-Machado M, Ficarra V, et al. Dynamic sentinel node biopsy for inguinal lymph node staging in patients with penile cancer: a systematic review and cumulative analysis of the literature. **Ann Surg Oncol** 2011; 18:2026-34.

Novara G, Galfano A, De Marco V, Artibani W, Ficarra V. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. **Nat Clin Pract Urol** 2007; 4:140-6.

Ooki A, Yamashita K, Kobayashi N et al. Lymph node metastasis density and growth pattern as independent prognostic factors in advanced esophageal squamous cell carcinoma. **World J Surg** 2007; 31:2184-91.

Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, Wisnescky A, Koifman N, Quirino R. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. **J Surg Oncol** 2008a; 97:487-95.

Ornellas AA, Nóbrega BL, Wei Kin Chin E, Wisnescky A, da Silva PC, de Santos Schwindt AB. Prognostic factors in invasive squamous cell carcinoma of the penis: analysis of 196 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. **J Urol** 2008b; 180:1354-9.

Pagliari 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.

Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. **Eur Urol** 1997; 32:5-15.

Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. **Eur Urol** 2009; 55:546–51.

Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, et al. EAU penile cancer guidelines 2009. **Eur Urol** 2010; 57:1002-12.

Pompeo ACL, Bretas FFH, Sadi MV, et al. **Urologia oncológica: melhores evidências para a decisão clínica**. São Paulo: PlanMark; 2007. Carcinoma do pênis; p.299-319.

Poulson AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. **J Urol** 1998; 160:2015-9.

Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. **Eur Urol** 2009; 55:1075-88.

Puras A, Gonzales-Flores B, Rodriguez R. Treatment of carcinoma of the penis. **Proc Kimbrough Urol Semin** 1978; 12:143-9.

Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. **Am J Pathol** 2001; 159:1211-8.

Schoen EJ, Oehrli M, Colby Cd, Machin G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. **Pediatrics** 2000; 105:E36.

Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, 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; 165:1138-42.

Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricós 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; 165:1506-9.

Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. European Association of Urology. EAU Guidelines on Penile Cancer. **Eur Urol** 2004; 46:1-8.

Soria JC, Fizazi K, Piron D et al. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. **Ann Oncol** 1997; 8:1089-98.

Sotelo R, Sanchez-Salas R, Clavijo R. Endoscopic inguinal lymph node dissection for penile carcinoma: the developing of a novel technique. **World J Urol** 2009; 27:213-9.

Stein JP, Penson DF, Cai J, et al. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer. **J Urol** 2007; 177:876-81.

Sufrin G, Huben R. Benign and malignant lesions of the penis. In: Gillenwater JY, editor. **Adult and pediatric urology**. 4th ed. Chicago: Year Book Medical Publisher; 2002. p.1975-2010.

Svatek RS, Munsell M, Kincaid JM, et al. Association between lymph node density and disease specific survival in patients with penile cancer. **J Urol** 2009; 182:2721-7.

Tamura S, Takeno A, Miki H. Lymph node dissection in curative gastrectomy for advanced gastric cancer. **Int J Surg Oncol** 2011; 2011:748-5.

Tarin T, Carver B, Sheinfeld J. The role of lymphadenectomy for testicular cancer: indications, controversies, and complications. **Urol Clin North Am** 2011; 38:439-49.

Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, Morash C, Fair WR. Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. **J Urol** 1996; 155:1626-31.

Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, Molina Jr WR, Juliano RV, Wroclawski ER. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. **J Urol** 2007; 177:953-7.

Velazquez EF, Soskin A, Bock A, Cudas R, Barreto JE, Cubilla AL. Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. **Am J Surg Pathol** 2004; 28:384-9.

Velazquez EF, Soskin A, Bock A, Cudas R, Cai G, Barreto JE, Cubilla AL. Epithelial abnormalities and precancerous lesions of anterior urethra in patients with penile carcinoma: a report of 89 cases. **Mod Pathol** 2005; 18:917-23.

Velazquez EF, Ayala G, Liu H, et al. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. **Am J Surg Pathol** 2008; 32:974-9.

Vogel C, Kirtil T, Oellig F, Stolte M. Lymph node preparation in resected colorectal carcinoma specimens employing the acetone clearing method. **Pathol Res Pract** 2008; 204:11-5.

Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. **J Urol** 1996; 156:1969-71.

Wespes E. The management of regional lymph nodes in patients with penile carcinoma and reliability of sentinel node biopsy. **Eur Urol** 2007; 52:15-16.

Whitmore WF Jr, Marshall VF. Radical cystectomy for cancer of the bladder. **J Urol** 1962; 87:853-68.

Zhu Y, Zhou XY, Yao XD, Dai B, Ye DW. The prognostic significance of p53, Ki-67, epithelial cadherin and matrix metalloproteinase-9 in penile squamous cell carcinoma treated with surgery. **BJU Int** 2007; 100:204-8.

Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, et al. Prospectively packaged ilioinguinal lymphadenectomy for penile cancer: the disseminative pattern of lymph node metastasis. **J Urol** 2009; 181:2103-8.

Anexo 1 - Ficha de coleta de dados

Médico: _____

Nº do pront. No Hosp. De origem: _____ **Data:** ____/____/____

Dados Gerais

Nº do AP.....|_|_|_|_| **Data do AP:** ____/____/____

RGH.....|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Nome: _____

Revisto: (m) microfilme (p) prontuário|_|

Idade a Admissão (anos).....|_|_| **Data da Admissão:** ____/____/____

Data de Nascimento: ____/____/____

Cidade: _____ **UF:** ____ **Telefone:** _____

Dados Epidemiológicos

Estado Civil: (1) Solteiro (2) Casado (3) Separado (4) Divorciado (5) Outros (9) Ign.....|_|

Raça: (1) Branca (2) Amarela (3) Negro (4) Parda (9) Ign.....|_|

Orientação sexual: (1) Heterossexual (2) Homossexual (3) Bissexual (8) Não avaliável.....|_|

Hábitos sexuais: (1) Parceira(o) única(o) (2) Múltiplas(os) parceiras(os)

(8) Não avaliável. |__|

Idade do primeiro coito.....|__|

Antecedentes Venéreos: (0) Não (1) Sim (9) Ign.....|__|

Se Sim, qual(s)?: (1) Gonorréia (2) Condiloma Acuminado (3) Uretrites (4) Lues (5)

HIV+/AIDS (6)Outras _____ (9) Ign.....|__|

Sinais / Sintomas: (1) Ferida (2) Dor (3) Inflamação (4) Disúria (5) Prurido

(6) Outros _____ (8) Não se aplica (9) Ign.....|__|

Tempo de Evolução (meses): (se ignorado 9999).....|__|

Doenças prévias relacionadas: (0) Não (1) Balanite Xerotica Obliterante (2) Liquen

escleroso (3) E. Queyrat (4) D. Bowen (5) Papulose Bowenóide (6) Balanopostite

crônica (7) Condiloma (8) Fimose (9) Outros _____ (88) Não se aplica (99)

Ign.....|__|

Postectomia: (0) Não (1) Não relacionada (2) Relacionada (3) Ao nascimento

(4) Infancia/Adolesc. (5) Vida Adulta (6) Recente (8) Não se aplica (9) Ign.....|__|

Situação a 1ª consulta: (1) Biopsiado (2) Amputado (3) Esvaziado (4) Intacto (9)

Ign.....|__|

Tumor (AJCC 7): (0) Tis (1) Ta (2) T1a (3) T1b (4) T2 (5) T3 (6) T4 (9) Tx.....|__|

Linfonodos (AJCC 7): (0) N0 (1) N1 (2) N2 (3) N3 (9) Nx.....|__|

Metástases (AJCC 7): (0) M0 (1) M1 (9) Mx.....|__|

Estadiamento Clínico (AJCC 7): (0) EC0 (1) ECI (2) ECII (3) ECIIIa (4) ECIIIb

(5) EC IV|__|

Cirurgia: (1) Amp. Parcial (2) Amp. Total (3) Exérese (4) Postectomia

(5) AIIA – Inter-íleoabdominal (6) Emasculação (9) ign.....|__|

Data da amputação / ressecção....._/___/___

Complicações relacionadas a cirurgia: (0) Não (1) Infecção (2) Deiscência (3) Estenose (4) Hemorragia (5) Outras _____ (9) Ign.....|_|

Tipo de espécime: (1) Biópsia Incisional (2) Biópsia excisional (3) Penectomia Parcial (4) Penectomia Total (5) Circuncisão (6) Recorrência em coto (7) Linfonodo isolado (8) Metástase (9) Outros _____ (99) Ign.....|_|

Localização do tumor: (1) Glândula (2) Prepúcio (3) Sulco Balanoprepucial (SBP) (4) Glândula e SBP (predominantemente glândula, >70%) (5) Prepúcio e sulco SBP (predominantemente prepúcio, >70%) (6) Pele (7) Uretra Peniana (8) Múltiplos sítios Quais? _____ (9) Ign.....|_|

Padrão de Crescimento: (1) Crescimento superficial (2) Crescimento Vertical (3) Verruciforme (4) Mais de um padrão: _____ (9) Ign.....|_|

Lesões associadas: (1) Placa (2) Pápula (3) Nódulo (4) Úlcera (5) Outras (9) Ign. |_|

Macroscopia:

Tamanho do da peça cirúrgica do pênis (cm).....|_|

Tamanho do Tumor (cm)|_|

Distância do tumor à margem (cm)|_|

Localização (macroscopia): (1) Glândula (2) Prepúcio (3) Sulco bálano – prepucial (4) Corpo (5) Uretra (6) Tumor multicêntrico (7) Escroto (8) Não avaliável (9) Recidiva inguinal – interílio (10) Tu em coto recidiva (11) Outras ____ (99) Ign.....|_|

Invasão (macroscopia) : (0) Não tem (1) Corpo esponjoso (2) Corpo cavernoso (3) Uretra (4) Osso (5) Raiz pênis (6) Pele (7) Escroto (8) Não avaliável (9) Outras _ (99) Ign.. |_|

Histologia

Histologia: (1) CEC (2) Warty (3) Papilar (4) Giant condiloma (5) Sarcomatoide (6) Pseudo glandular (7) Cuniculatum (8) Basaloide (9) Verrucoso (10) Warty – basaloide (11) Uretra (12) Pseudo hiperplasia (13) Adeno – esquamoso (14) Mixed (15) Anaplásico (16) Verrucoso Invasivo (17) Warty invasivo (18) Outros _____ (99) Ign.....|_|

Bordas : (1) Pushing (2) Infiltrating (8) Nao avaliável (9) Ign.....|_|

Margem: (0) Negativa (1) Positiva (8) Não avaliável (9) Ign.....|_|

Grau (Histológico): (1) baixo grau (2) intermediário (3) alto grau (8) não avaliável (9) Ign|_|

Local anatômico-AP: (1) Lamina Própria (2) Corpo Esponjoso (3) Corpo Cavernoso (4) Dartus (5) Pele (8) Não se aplica (9) Ign.....|_|

Corpo esponjoso-AP: (0) Negativo (1) Positivo (8) Não avaliável (9) Ign...|_|

Corpo cavernoso-AP: (0) Negativo (1) Positivo (8) Não avaliável (9) Ign..|_|

Glande: (0) Negativo (1) Lâmina própria (2) Corpus spongiosum (3) Corpora Cavernosa (incluído túnica albugínea)(9)Ign.....|_|

Prepúcio: (0) Negativo (1) Lâmina Própria (2) Dartos (3) Pele (9) Ign....|_|

Sulco balanoprepucial: (0) Negativo (1) Lâmina Própria (2) Dartos (3) Fáschia de Buck (9) ign.|_|

Uretra-AP: (0) Negativo (1) Positivo (8) Não avaliável (9) Ign...|_|

Invasão vascular-AP: (0) Negativo (1) Positivo (8) Não avaliável (9) Ign...|_|

Invasão perineural-AP: (0) Negativo (1) Positivo (8) Não avaliável (9) Ign....|_|

Thickness-AP (mm).....|__|

Infiltração de órgãos adjacentes: (0) Não (1) Presente (8) Não avaliável (9)

Ign..|__|

Alteração sugestiva de HPV (coilocitose): (0) Ausente (1) Presente (9) Ign.|__|

Hiperplasia escamosa (Hiperesc): (0) Ausente (1) Presente (8) Não avaliado (9)

Ign...|__|

Tipo Hiperplasia escamosa (Thiperesc): (0) Flat (1) Papilar (2)

Pseudoepiteliomatosa (3) Verrucosa (4) Outras (8) Não avaliado (9) Ign.....|__|

Lesão Superficial In Situ (SIL): (0) Não tem (1) Baixo grau (2) Alto grau (8) Não

avaliado (9) Ign.....|__|

Tipo de Lesão Superficial In Situ (TSIL): (0) Warty (1) Escamoso (2) Basalóide

(3) Warty-basalóide (8) Não avaliado (9) Ign.....|__|

Líquen Escleroso (LS): (0) Negativo (1) Positivo (8) Não avaliado (9) Ign.....|__|

Tipo de Líquen Escleroso (TLS): (0) Típico (1) Atípico (8) Não avaliado (9)

Ign...|__|

Uretral: (0) Sil negativo (1) Sil positivo (8) Não avaliado (9) Ign.....|__|

Esvaziamento Ganglionar

Data do Esvaziamento: ____/____/____

Tipo esvaziamento ganglionar: (0) Não (1) Inguinal (2) Inguino-iliaco

(3) Outros _____ (9) Ign.....|__|

Intenção do esvaziamento: (1) Princípio (2) Necessidade (8) Não se aplica (9) Ign.....|_|

Lateralidade do esvaziamento: (1) Unilateral (2) Bilateral (8) Não se aplica (9) Ign.....|_|

Complicações relacionadas esvaziamento: (0) Não (1) Infecção (2) Deiscência (3) Hematoma (4) Necrose (5) Linfedema (6) Ruptura de vasos (7) Outras _____ (8) Não se aplica (9) Ign.....|_|

Total de Linfonodos examinados (se Ignorado 9999).....|_|_|

Adjuvância

Adjuvancia: (0) Não (1) Quimioterapia (2) Radioterapia (8) Não se aplica (9) Ign.....|_|

Recidiva / Seguimento

Data da recidiva....._/___/___

Local da recidiva: (0) Não (1) Coto (2) Regional (3) Pulmões (4) Ossos (5) Fígado (6) Outros _____ (8) Não se aplica (9) Ign.....|_|

Tratamento da recorrência; (0) Não (1) Amputação (2) Linfadenectomia (3) Rxt (4) Qt (5) Cirurgia meta (6) Outros _____ (8) Não se aplica (9) Ign.....|_|

Data do ultimo seguimento....._/___/___

Situação no seguimento: (1) Vivo s/ doença (2) Vivo com doença (3) Óbito por Câncer (4) Óbito por outra causa (5) Perdido de vista (9) Ign.....|_|

Anexo 2 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP do
A.C.Camargo Cancer Center



Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

São Paulo, 30 de maio de 2012.

Ao
Dr. José Vassalo.

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1369/10-D
"O carcinoma de pênis: estudo de um problema brasileiro abordando da morfologia aos
mecanismos moleculares"

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação
Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de
08/05/2012, tomaram conhecimento e aprovaram a seguinte solicitação:

Inclusão do aluno de mestrado Giuliano Amorim Aita e solicitação de dispensa da apreciação
do estudo intitulado "Características clinicopatológicas e fatores prognósticos em portadores de
câncer de pênis submetidos a linfadenectomia inguinal com linfonodos histologicamente
negativos", em razão de este estudo estar inserido em projeto supracitado, previamente
aprovado por este comitê.

Atenciosamente,



Dr. Antônio Hugo José Fróes Marques Campos
2º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 3 - Classificação clínica TNM da "American Joint Committee on Cancer"

Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Ausência de evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Carcinoma verrucoso não invasivo
T1	Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial
T1a	Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial, ausência de invasão linfovascular ou de alto grau de diferenciação histológica
T1b	Tumor invade o tecido conjuntivo subepitelial, presença de invasão linfovascular ou de alto grau de diferenciação histológica
T2	Tumor invade o corpo esponjoso ou cavernoso
T3	Tumor invade a uretra
T4	Tumor invade estruturas adjacentes
N	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de linfonodos inguinais palpáveis ou visíveis
N1	Linfonodo inguinal palpável móvel, unilateralmente
N2	Linfonodos inguinais palpáveis móveis, múltiplos ou bilaterais
N3	Linfonodos inguinais fixos ou pélvicos, uni ou bilateralmente
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Fonte: EDGE et al. (2009)

Anexo 4 - Classificação patológica TNM da "American Joint Committee on Cancer"

pNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
pN0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
pN1	Metástase intranodal em um linfonodo inguinal
pN2	Metástase em linfonodos múltiplos ou bilaterais
pN3	Metástase em linfonodos pélvicos uni ou bilateralmente ou extensão inguinal extranodal
pM0	Ausência de metástases à distância
pM1	Presença de metástases à distância

Fonte: EDGE et al. (2009)

Anexo 5 - Estadiamento clínico da "American Joint Committee on Cancer"

Estágio clínico	T	N	M
0	Tis ou Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
II	T1b, T2 ou T3	N0	M0
IIIa	T1, T2 ou T3	N1	M0
IIIb	T1, T2 ou T3	N2	M0
IV	T4 ou	N3 ou	M1

Fonte: EDGE et al. (2009)