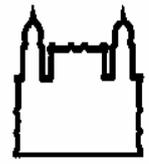




**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**



FIOCRUZ

Curso de Pós-graduação em Patologia Humana

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**CARCINOMA DE PÊNIS: PANORAMA DA DOENÇA NO ESTADO
DA BAHIA.**

Considerações epidemiológicas e histopatológicas.

GEISE REZENDE PAIVA

**Salvador – Bahia
2010**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**

Curso de Pós-Graduação em Patologia

**CARCINOMA DE PÊNIS: PANORAMA DA DOENÇA NO ESTADO
DA BAHIA.**

Considerações epidemiológicas e histopatológicas.

GEISE REZENDE PAIVA

Orientador: Luiz Antônio Rodrigues de Freitas

Co-orientador: Iguaracyra Barreto de Araújo

Dissertação apresentada
para obtenção do grau de
Mestre em Patologia.

**Salvador – Bahia
2010**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

Paiva, Geise Rezende
P149c Carcinoma de pênis: panorama da doença no estado da Bahia: considerações
epidemiológicas e histopatológicas [manuscrito] / Geise Rezende Paiva. - 2010.
70f. : il. ; 30 cm.

Datilografado (fotocópia).

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Centro de Pesquisas

Gonçalo Moniz, 2010.

Orientador: Prof. Dr. Luis Antonio Rodrigues de Freitas, Laboratório de
Patologia e Biointervenção.

1. Neoplasias Penianas. 2. Patologia. 3. Papilomavírus Humano. I. Título.

CDU 616.006.6-66(8133.8)

CARCINOMA DE PÊNIS: PANORAMA DA DOENÇA NO ESTADO DA BAHIA.

Considerações epidemiológicas e histopatológicas.

GEISE REZENDE PAIVA

COMISSÃO EXAMINADORA

Dr. Luis Antônio Rodrigues de Freitas
Doutor em Patologia Humana pela
Universidade Federal da Bahia
Pesquisador Titular da Fundação
Oswaldo Cruz , Brasil

Dr. Fernando Augusto Soares
Doutor em Patologia Humana pela
Universidade de São Paulo
Professor titular FOUSP São Paulo , Brasil

Dr. Eduardo Antônio Gonçalves Ramos
Doutor em Patologia Humana pela
Universidade Federal da Bahia
Pesquisador Titular da Fundação Oswaldo
Cruz , Brasil

AGRADECIMENTOS:

Ao Prof. Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas, meu orientador, pelo estímulo, compreensão, paciência e disponibilidade em todas as fases do curso e que possibilitaram a conclusão desta dissertação.

A Dra. Iguaracyra Barreto de Araújo, minha co-orientadora, pela ajuda e disponibilidade.

A Rodrigo Andrade, meu marido, pela amizade, carinho e cumplicidade em todas as fases desta jornada.

A meus pais, Geraldo Paiva e Maria Aparecida Paiva, pelo amor e incentivo constante, mesmo que à distância.

A minha irmã Geruza Paiva e Sampaio Rocha pelo incentivo nos primeiros passos na pesquisa, que me ajudaram muito nesta nova etapa.

A biblioteca, em especial à Ana Maria Fiscina, pela colaboração e boa vontade na revisão das normas.

Aos funcionários do SAME do Hospital Aristides Maltez, em especial à Derneval e Cristina, pela ajuda, disponibilidade e colaboração intensa no levantamento dos prontuários dos pacientes.

Aos funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Aristides Maltez, em especial à Nadjane, Conceição, Edson e Antônio, pela ajuda na coleta das lâminas e ótima convivência que tornaram o trabalho mais prazeroso.

Aos colegas e amigos do Laboratório Imagepat, Rosella Santos, Vitor Corrêa, Tânia Corrêa, Nathanael Pinheiro, Paulo Athanázio e Glória Sweet, pela convivência e incentivo.

A Juliana Freitas, pela amizade, incentivo e ajuda com o trabalho.

Aos colegas do mestrado, que proporcionaram momentos importantes e felizes.

À minha filha, ainda no ventre, que me deu o incentivo final.

E a Deus que me permitiu que tudo isso fosse possível.

RESUMO

PAIVA, GR. Carcinoma de pênis: panorama da doença no estado da Bahia: considerações epidemiológicas e histopatológicas. 2010, 70 f Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia/ Fundação Oswaldo Cruz/Salvador/BA, 2010.

O câncer de pênis é um problema de saúde pública principalmente em países em desenvolvimento. No Brasil, a incidência é alta e as regiões Nordeste e Sudeste são as mais afetadas, concentrando, respectivamente, 41,9% e 40,4% dos casos, segundo dados da Sociedade Brasileira de Urologia. Com o objetivo de conhecer melhor as características da doença no Estado, procedemos a revisão de prontuários e lâminas histológicas dos pacientes com a doença, atendidos do Hospital Aristides Maltez, Bahia, entre janeiro de 1997 a dezembro de 2007. Foram estudados 314 pacientes, a média de idade foi de 57 anos, 45% dos pacientes eram analfabetos e pacientes pardos representaram 83,8% da amostra. Amputação foi o procedimento mais comum, realizado em 288 casos (74,1%), linfadenectomias foram realizadas em 77 pacientes. Alterações histológicas sugestivas de infecção por HPV foram observadas em 239 (75,9%) pacientes. Segundo a classificação da OMS de 2004, o carcinoma usual foi o mais freqüente, com 241 (76,8%) casos e os subtipos representaram 23,2% da amostra. Dentre os subtipos, o misto e o Warty foram os mais observados, 29 (9,2%) e 26 (8,2%) e sarcomatóides e verrucosos foram os menos freqüentes, 1 (0,3%) e 2 (0,6%) dos casos, respectivamente. Observamos características clínicas semelhantes: baixo nível econômico e social, baixíssimo nível de instrução, predominância de pardos e negros, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, tempo arrastado de sintomatologia, média de idade de 57 anos, além de altas taxas de infecção por HPV. Aspectos clínico-patológicos de mais de 300 pacientes foram apresentados e revistos segundo nova classificação da OMS de 2004. Nossa série é uma das primeiras a rever os casos segundo esta nova classificação, importante para prever a evolução destes tumores e auxiliar a clínicos e cirurgiões a estabelecer a melhor estratégia no tratamento. Conhecer o perfil da doença no Estado possibilita a criação de medidas voltadas à prevenção, diagnóstico e tratamento precoce para diminuir a incidência e morbidade desta triste realidade da doença em nosso país. Assim como permite a longo prazo a continuidade de um trabalho de investigação que possa responder a questões ainda não entendidas sobre a doença.

Palavras Chaves: 1. Neoplasias penianas 2. Patologia 3. Papiloma vírus Humano.

ABSTRACT

PAIVA, GR. Penile cancer: overview of the disease in the state of Bahia: epidemiological and histological considerations. 2010, 70 f Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia/ Fundação Oswaldo Cruz/Salvador/BA, 2010.

Penile Cancer is a public health problem mainly in developing countries. In Brazil, the incidence is higher in the Northeast and Southeast regions, respectively responsible for 41.9% and 40.4% of the cases, according to the Sociedade Brasileira de Urologia. Aiming to better understand the characteristics of this disease in our state, we proceeded reviewing medical records and histological slides of patients with the disease who were treated at the Hospital Aristides Maltez, Bahia, between January 1997 and December 2007. We studied 314 patients, with average age of 57 years, 45% were illiterate and mulatto patients accounted for 83.8% of the sample. Amputation was the most commonly procedure performed in 288 cases (74.1%), lymphadenectomy was performed in 77 patients. Histological changes suggestive of HPV infection were observed in 239 (75,9%) patients. According to the WHO classification of 2004, the usual carcinoma was the most frequent, with 241 (76.8%) cases and the other subtypes accounted for 23.2% of the sample. Among the subtypes, warty and mixed were the most frequently observed, 29 (9.2%) and 26 (8.2%) and sarcomatoid and verrucous were the least frequent, 1 (0.3%) and 2 (0.6%) of the cases, respectively. We observed similar characteristics: low economic and social, very low level of education, a predominance of brown and black skin, limited access to health services, time dragged symptoms, average age of 57 years and high rates of HPV infection. Clinical and pathological aspects of more than 300 patients were presented and reviewed following the new WHO classification of 2004. Our series is one of the first to review the cases under this new classification, important to predict the evolution of these tumors and help clinicians and surgeons to establish the best strategy for treatment. Knowing the profile of the disease in the state allows the creation of measures aiming prevention, early diagnosis and treatment to reduce the incidence and morbidity of this sad reality in our country. Allowing also long-term continuation of a research study that can answer questions not yet understood about the disease.

Keywords: 1. Penile neoplasms 2. Pathology 3. Human papilloma virus.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1	EPIDEMIOLOGIA	11
2.2	ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO	12
2.3	CO-FATORES	14
2.4	LESÕES ASSOCIADAS	14
2.5	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	15
2.5.1	Idade	15
2.5.2	Apresentação Clínica	15
2.6	NOMENCLATURA E CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA	17
2.7	DIAGNÓSTICO	18
2.8	TRATAMENTO	19
2.9	PROGNÓSTICO	19
2.9.1	Grau Histológico	20
2.9.2	Metástases para Linfonodos	21
2.9.3	Espessura de Infiltração	21
2.9.4	Padrão de Invasão	22
2.9.5	Invasão Angiolinfática e Perineural	22
2.10	Estadiamento	23
3	OBJETIVOS	24
3.1	GERAL	24
3.2	ESPECÍFICOS	24
4	CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	25
4.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	26
4.3	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE SEGUIMENTO CLÍNICO	26
4.4	REVISÃO E AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA	27
4.4.1	Classificação do Subtipo do Tumor Segundo OMS de 2004	27
4.4.2	Grau de Diferenciação do Tumor	28
4.4.3	Espessura do Tumor	29
4.4.4	Embolização Angiolinfática	29
4.4.5	Invasão Perineural	29
4.4.6	Infiltração de Corpos Cavernosos e Esponjoso	29
4.4.7	Infiltração de Uretra	29
4.4.8	Infecção por HPV	30
4.4.9	Lesões Associadas	30
4.4.10	Padrão de Invasão	30
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	30

5	RESULTADOS	31
5.1	CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA	31
5.2	PROCEDIMENTOS REALIZADOS	33
5.3	CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA	33
5.4	CARACTERIZAÇÃO HISTOLÓGICA	36
5.5	CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO OMS	40
5.6	TRATAMENTO E SEGUIMENTO	44
5.7	CARACTERIZAÇÃO POR IDADE	46
5.7	SOBREVIDA	49
6	DISCUSSÃO	50
7	CONCLUSÃO	59
8	REFERÊNCIAS	60

ANEXO 1: FICHA DE COLETA DE DADOS.

LISTA DE ABREVIATURAS

CACON	Centro de alta complexidade em oncologia
CaPe	Carcinoma de pênis
CEC	Carcinoma epidermóide
DNA	Desoxiribonucleic acid
EUA	Estados Unidos
HAM	Hospital Aristides Maltez
H&E	Hematoxilina e Eosina
HPV	Human papilomavirus
OMS	Organização Mundial de Saúde
SAME	Serviço de Arquivo Médico
SBU	Sociedade Brasileira de Urologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TNM	Classificação de tumores malignos
UICC	União Internacional contra o câncer

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pênis (CaPe) é uma doença agressiva localmente e muitas vezes mutilante, que afeta intensamente na auto-estima, vida sexual e afetiva dos pacientes (BARROS *et al.*, 2009). Tratável em estágios iniciais, a perda do órgão é inevitável em casos avançados.

A doença é um problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento, sendo rara e com incidência decrescente em países desenvolvidos, o que diminui o interesse pela doença e limita estudos amplos de epidemiologia e da compreensão de fatores de risco.

No Brasil a frequência da doença ainda é alta e as regiões Nordeste e Sudeste são as mais afetadas, concentrando, respectivamente, 41,9% e 40,4% dos casos, segundo dados do primeiro estudo epidemiológico da doença no país, realizado pela Sociedade Brasileira de Urologia (SBU). Este levantamento pela primeira vez permite avaliar a doença de forma ampla, localizando os Estados que mais contribuem para a estatística da doença no país.

No entanto, ainda são poucos os dados epidemiológicos sobre a doença. Conhecer melhor os aspectos dos pacientes como procedência, duração de sinais e sintomas, principais queixas, nível de instrução e tempo médio de seguimento pode fornecer importantes dados para aprimoramento de medidas educativas, preventivas e permitir diagnóstico mais precoce. Por outro lado, conhecer os fatores histopatológicos que influenciam no prognóstico podem melhor prever a evolução dos pacientes e permitir que a conduta e tratamento adequados sejam realizados. Outro aspecto recentemente explorado na doença é a possibilidade do uso da biologia celular e molecular, para esclarecer questões ainda pouco compreendidas, principalmente sobre a etiologia e o prognóstico.

A Bahia é um dos estados com maior número de casos da doença no Brasil. Embora o carcinoma epidermóide seja o tipo histológico mais freqüente, a doença é muito heterogênea e apresenta evoluções distintas a depender principalmente do tipo histológico e estadiamento.

A escassez de dados e a presença de questões ainda não respondidas sobre a doença, aliados ao grande número de casos no Estado foram os fatos que instigaram a conhecer melhor a doença. Foi escolhida uma amostra de conveniência proveniente do Hospital Aristides Maltez (HAM) em Salvador, referência no Estado para tratamento oncológico e único centro de alta complexidade em oncologia (CACON) da Bahia que atende pacientes de todo o estado pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A doença apresenta-se irregularmente distribuída no mundo, representando menos que 1% de todas as neoplasias malignas em países desenvolvidos. Nos EUA a incidência é de 0,2/100.000 habitantes e permaneceu estável nos últimos 25 anos (WATERHOUSE *et al.*, 1982). No entanto, em algumas regiões da África, Ásia e América do Sul pode representar até 20% das neoplasias em homens (RAJU *et al.*, 1985). As maiores incidências estão na Índia, 3,32/100.000, e as menores em judeus nascidos em Israel e nos Estados Unidos (EUA), 0/100.000 e 0,07/100.000 habitantes, respectivamente (VATANASAPT *et al.*, 1995).

No Brasil, a doença representa menos de 2% de todas as neoplasias malignas em homens, no entanto, casos graves aumentam 10% ao ano segundo dados do Ministério da Saúde. É mais freqüente nas regiões Norte e Nordeste, representando o quarto tipo de câncer mais comum, com taxas de 5,7 e 5,3 % respectivamente. Na região Centro-Oeste representa o oitavo tumor mais freqüente, mas não está entre as dez neoplasias malignas mais comuns nas regiões Sul e Sudeste (BARROS *et al.*, 2009).

Segundo dados do Ministério da Saúde (DATASUS, 2008) no período de dezembro de 2006 e novembro de 2007, foram realizadas 407 penectomias no Brasil. A região Nordeste foi a que apresentou maior número de procedimentos, totalizando 163 cirurgias, o que representa 40% de todas as amputações no período (BARROS *et al.*, 2009)

2.2 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO:

Diante da raridade da neoplasia peniana em países desenvolvidos, são poucos os estudos com casuística suficiente para estabelecer com segurança, a causa e fatores de risco associados à doença. Acredita-se que algumas características são comuns e possam exercer alguma influência no desenvolvimento do CaPe, no entanto, muitos aspectos permanecem pouco esclarecidos.

Presença de fimose, ou seja, alongamento do prepúcio com dificuldade ou impossibilidade de expor a glândula, tem sido descrito como um dos fatores mais importantes no desenvolvimento da doença. Homens circuncidados ao nascimento raramente desenvolvem CaPe. Nos EUA, o risco da doença é três vezes maior em homens não circuncidados. Maden *et al.*, 1993, corroborando com este dado, encontraram um risco 3,2 vezes maior em pacientes não circuncidados comparados com circuncidados ao nascimento e de 3,0 vezes maior em pacientes circuncidados em outros momentos. No entanto, a circuncisão após o período neonatal é discutível e parece não promover tanto efeito protetor (POW SANG *et al.*, 2002).

O efeito protetor na cirurgia decorreria da remoção de acúmulo de esmegma, células epiteliais descamadas e gorduras, com efeito carcinogênico comprovado em ratos. No entanto, dados recentes mostram que o esmegma não tem papel fundamental e nem é um co-fator importante na gênese da doença (HOWE *et al.*, 2006).

Em populações com boa higiene e não circuncidados, a incidência de câncer de pênis se aproxima da de homens circuncidados (POW SANG *et al.*, 2002). Na Dinamarca que tem taxa de postectomia de apenas 1,6%, houve queda na incidência da doença de 1,15/100.000 para 0,82/100.000 homens. Este fato é atribuído às melhorias das condições de higiene, com acesso a água encanada (FRISCH *et al.*, 1995). Baixas escolaridade e renda constituem outros importantes fatores de risco associados à doença (BARBOSA *et al.*, 1984).

O papilomavírus humano (HPV, do inglês human papillomavirus) tem sido associado como um agente infeccioso associado a vários tipos de câncer, classicamente o câncer de colo uterino, no qual as taxas de associação podem chegar a 98%. A associação viral com o CaPe foi recentemente descrita e o mecanismo exato e relação com o prognóstico ainda permanecem pouco elucidados.

As taxas de associação entre o CaPe e o HPV são variáveis na literatura, podendo oscilar de 10% a 80% (SCHEINER *et al.*, 2008). Estas variações poderiam ser explicadas pela variação de métodos de detecção utilizados (PCR, hibridização *in situ* e Southern blotting) ou ainda, pela variação regional na frequência de infecção de HPV. Estudos com casuísticas nacionais mostram taxas semelhantes, com frequências de 49% (MCCANCE *et al.*, 1986), 30,5% (BEZERRA *et al.*, 2001) e 75% (SCHEINER *et al.*, 2008). Genótipos de alto risco para o desenvolvimento de câncer, entre eles os subtipos 16 e 18, também foram associados à doença (MCCANCE *et al.*, 1986) (SCHEINER *et al.*, 2008).

Embora associação viral com neoplasias genitais seja comprovada, o significado prognóstico é controverso. Em grandes séries de carcinomas cervicais, Burger *et al.*, 1992, não mostraram relação entre a presença de DNA HPV e sobrevida. No entanto, a presença de HPV 18 se correlacionou com pior prognóstico em estágios iniciais. Outros estudos, por outro lado, não mostram associação de HPV com pior prognóstico (BEZERRA *et al.*, 2001). Em CaPe a associação viral com o prognóstico também não é clara. Gregoire *et al.* mostraram presença de DNA viral em tumores com padrão de crescimento vertical e de alto grau histológico ou seja tumores agressivos. Entretanto, Bezerra *et al.*, 2001, estudando 82 pacientes não mostraram relação entre a presença de vírus com ocorrência de metástases, nem com o prognóstico geral dos pacientes.

2.3 CO-FATORES

Alguns co-fatores incluindo o tabaco, agentes microbianos e imunossupressão têm sido implicados como fatores de risco para a doença. O tabaco é fator de risco conhecido em carcinomas de pulmão, de boca, bexiga e colo uterino. Em CaPe o risco é de até 4,5 vezes em algumas séries (HARISH *et al.*, 1995) (DALING *et al.*, 2005).

O acúmulo de nicotina e substâncias cancerígenas, em muco cervical de mulheres fumantes, assim como em secreções penianas, indica que a ação carcinogênica do tabaco em células epiteliais não é promovida somente por contato direto, mas também por via circulatória (WINKELSTEIN *et al.*, 1977).

Acredita-se que o processo de carcinogênese promovido pelo cigarro seja tardio, ou seja, iniciado através de infecção viral por HPV e promovido por agentes carcinogênicos principalmente a nicotina. Redução de função de sistema imune, com diminuição do número de células de Langerhans em carcinomas de colo uterino, foi observada em pacientes tabagistas, o que favoreceria maior reativação e replicação viral e conseqüente promoção neoplásica. (TSENG *et al.*, 2001).

2.4 LESÕES ASSOCIADAS

Dermatoses comuns em regiões extragenitais podem afetar o pênis e estar relacionadas ao carcinoma, incluindo leucoplasia e líquen escleroso e atrófico (balanite xerótica obliterativa).

A leucoplasia é um termo amplo que clinicamente significa uma lesão esbranquiçada e espessada, rara em pênis e mais comumente observada em pacientes diabéticos. Acredita-se que 7% a 13% das lesões leucoplásicas não tratadas evoluam para

carcinoma epidermóide (ELDER *et al.*,1997). Atualmente, o termo leucoplasia é usado apenas clinicamente em virtude da “inespecificidade” do seu significado e pouca representação histológica.

Outras alterações associadas ao CaPe são líquen escleroso, dermatose inflamatória crônica e balanite xerótica obliterativa (equivalente ao Líquen escleroatrófico) limitado ao prepúcio e à glândula. Clinicamente, os principais achados são: hipocromia, atrofia e xerose com ou sem descamação. Em 80% dessas lesões, o exame histopatológico mostra alterações reacionais benignas. Displasia é observada em até 17% e em somente 3% dos casos, podem ser encontradas características de carcinoma epidermóide invasivo (ELDER *et al.*,1997). Outros autores referem até 6% de associação de líquen escleroso e CaPe (NASCA *et al.*, 1999).

2.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

2.5.1 Idade

Apesar da literatura mundial indicar que o câncer de pênis tem incidência aumentada a partir da sexta década de vida (NARAYAMA *et al.*, 1981) (POW SANG *et al.*, 2002) (MOSCONI *et al.*, 2005) (GOODMAN *et al.*, 2007) (SVATEK *et al.*, 2009), estudos no Brasil mostram ocorrência principalmente a partir da quarta década (BARBOSA *et al.*, 1984) (GUIMARÃES *et al.*, 2006) (FAVORITO *et al.*, 2008).

2.5.2 Apresentação clínica:

A maioria das neoplasias malignas do pênis são carcinomas escamosos originados no epitélio escamoso que recobre a glândula, sulco coronal e prepúcio (YOUNG *et al.*, 2000) (GUIMARÃES *et al.*, 2009). A variedade no padrão de crescimento resulta em diferentes

aspectos macro e microscópicos, influenciados principalmente pelo sítio de origem e compartimentos anatómicos envolvidos.

Os sinais mais freqüentes são úlceras, nódulos e secreção com odor fétido, sendo dor e disúria sintomas menos freqüentes. Em raros casos o primeiro sinal mais é a presença de metástases para linfonodos inguinais. Em casos extremos e dramáticos a dificuldade de deambulação pode advir de grandes metástases coalescentes e ulceradas em região inguinal.

Apesar de poder ocorrer em qualquer local do epitélio escamoso peniano, freqüentemente ocorre na glândula e prepúcio, sendo o sulco coronal e corpo menos comumente acometidos (MOSCONI *et al.*, 2005).

O tamanho médio da lesão no momento do diagnóstico é de 4 a 5 cm, mas pode chegar à 12 cm. Casos extremos de auto amputação são raros (RAJAIAN *et al.*, 2010).

O tempo entre o início da sintomatologia e procura de assistência médica é bastante variável, em média de 8 meses, podendo chegar a 12 meses ou mais (NARAYAMA *et al.*, 1981). Soria *et al.*, 1996, mostrou que 13,7% dos pacientes de sua série procuraram assistência médica após um ano da percepção da lesão. Sentimento de medo, ignorância, vergonha, negligência e culpa foram explicações para a demora na procura à assistência médica.

A progressão da doença é caracterizada por extensão e invasão de corpos cavernosos e esponjoso, uretra, assim como invasão de estruturas vasculares, linfáticas e perineuro. Metástases para linfonodos inguinais é a principal via de disseminação da doença (BEZERRA *et al.*, 1994). Metástases à distância para pulmão, fígado e ossos são infreqüentes.

2.6 NOMENCLATURA E CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

A nomenclatura referente aos carcinomas epidermóides do pênis, especialmente aos carcinomas “*in situ*”, é controversa.

Eritroplasia de Queyrat e doença de Bowen são termos usados para carcinoma epidermóide “*in situ*”. Histologicamente, ambas têm aspecto semelhante, podendo a doença de Bowen acometer a região genital. Apesar dos dois termos se referirem a carcinomas escamosos “*in situ*”, dados da literatura apontam que 5% a 10% dos casos de Doença de Bowen evoluem para carcinomas invasivos enquanto que 10% a 33% dos casos de Eritroplasia de Queyrat podem se transformar em neoplasias invasivas (MOSCONI *et al.*, 2005).

Em 2004 a OMS publicou a classificação de carcinomas penianos, destacando a presença de sete subtipos e de uma categoria mista. De acordo com esta classificação os tumores foram divididos em: usual, basalóide, verrucoso, “warty” (condilomatoso), papilífero sem outras especificações, sarcomatóide, adenoescamoso e misto. A designação de misto é usada, quando mais de um dos padrões estiver presente no tumor (CUBILLA *et al.*, 2004).

Carcinomas epidermóides usuais perfazem o maior número de casos, representando de 35% a 41% de todos os tumores em algumas séries (GUIMARÃES *et al.*, 2009) (CUBILLA *et al.*, 2004). A morfologia é semelhante aos carcinomas epidermóides de outras localizações.

Carcinomas basalóides são variantes agressivas, geralmente associadas ao HPV, com caráter infiltrativo, perfazendo aproximadamente 10% dos tumores penianos. Acometem homens principalmente na sexta década de vida, com alta frequência de recorrência, metástases para linfonodos e prognóstico ruim.

Carcinomas condilomatosos ou “Warty” são variantes caracterizadas por tumores grandes, de crescimento lento por vários anos, associados ao HPV. Acometem preferencialmente o epitélio da glândula e têm baixas taxas de metástase para linfonodos.

Carcinomas verrucosos são variantes que acometem principalmente glânde e prepúcio, caracterizadas histologicamente por acantose, hiperqueratose, presença de papilas largas e com escasso eixo fibrovascular, raras atipias celulares e bordas bem delimitadas. Não associados ao HPV.

Carcinomas papilares são tumores de crescimento exofítico, não associados ao HPV, frequentemente acometendo epitélio da glânde e prepúcio com raras metástases para linfonodos.

Carcinomas sarcomatóides são raros, agressivos, com altas taxas de metástases para linfonodos e à distância e prognóstico ruim.

Carcinomas adenoescamosos são extremamente raros.

Carcinomas mistos são tumores no qual não há um padrão único, ou seja, tumores com áreas de subtipos diferentes. A adequada representação do tumor é essencial para o reconhecimento destes tumores.

2.7 DIAGNÓSTICO

O exame clínico é fundamental no diagnóstico e estadiamento da doença e depende da avaliação criteriosa do tamanho do tumor, localização, mobilidade, grau de infiltração, envolvimento de corpos cavernosos e presença de metástases inguinais (MOSCONI *et al.*, 2005).

Exames de imagem como tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e ultra-sonografia também podem auxiliar. Biópsia e exame histopatológico são necessários para o diagnóstico definitivo.

2.8 TRATAMENTO

O tratamento da lesão primária do CaPe depende da avaliação clínica e estadiamento inicial. Lesões pequenas e aparentemente não aderidas às estruturas adjacentes são tratadas com ressecção local, ablação por laser ou aplicação tópica de 5-Fluorouracil (MOSCONI *et al.*, 2005).

A perda do órgão em casos avançados muitas vezes é inevitável, apesar dos esforços feitos para minimizar suas conseqüências. A técnica de Mohs tem esta finalidade, mais apresenta altos índices de recorrência local. Para casos avançados amputações parciais e totais são quase sempre indicadas. Casos extremos são tratados com amputação total associada à ressecção de testículos e bolsa escrotal, assim como hemipelvectomias e desarticulações.

Tratamentos quimioterápicos e radioterápicos também são utilizados em associação com tratamento cirúrgico, ou isoladamente, com taxas variáveis de resposta (POW-SANG *et al.* 2002) (SOLSONA *et al.*, 2004).

2.9 PROGNÓSTICO

O CEC é o tumor peniano mais freqüente, no entanto, muito distante desta homogeneidade são múltiplos e diversos os fatores que influenciam a evolução e prognóstico dos pacientes.

O grau de diferenciação, presença de metástases para linfonodos, espessura tumoral, estadiamento, embolização linfática e vascular são os fatores prognósticos mais bem estabelecidos na literatura (ORNELLAS *et al.*, 2008) (CUBILLA, 2008). Outros fatores como subtipo do tumor, associação com o HPV, infiltrado inflamatório e padrão de invasão tem sido recentemente estudados (CUBILLA, 2009).

2.9.1 Grau histológico

Aparentemente bastante simples a graduação do tumor tem sido considerado um fator prognóstico pouco reprodutível (CUBILLA, 2009). Assim como tumores epidermóides de outros sítios, os tumores penianos podem ser separados em três grandes grupos: bem, moderadamente e pouco diferenciados.

Os bem diferenciados são assim denominados quando sua arquitetura tecidual se assemelha a um padrão normal de epitélio escamoso. Já os pouco diferenciados, caracterizam-se pelo predomínio de células imaturas, numerosas mitoses típicas e atípicas, bem como presença de mínima queratinização. E por fim os carcinomas moderadamente diferenciados apresentam certo grau de pleomorfismo nuclear, atividade mitótica e pouca ceratinização.

No entanto, distante desta simplicidade a reprodutibilidade do grau de diferenciação é pobre, podendo atingir somente 67% de concordância em alguns estudos (NAUMAM *et al*, 2009).

Em CaPe o grau histológico é preditivo para o envolvimento de linfonodos. De acordo com McDougal, 45% dos pacientes com tumores bem diferenciados (grau I) não apresentam metástases, enquanto a quase totalidade dos pacientes de sua série com tumor grau II ou III evoluíram com metástases para linfonodos.

2.9.2 Metástase para linfonodos

Presença de metástases em linfonodos inguinais é um dos principais fatores preditores do prognóstico da doença (MOSCONI *et al.*, 2005). Muitos estudos mostram sobrevida livre de doença em cinco anos de 95-100% dos pacientes com linfonodos negativos; caindo para 80% quando um único linfonodo é comprometido e 50% quando o acometimento envolve múltiplos linfonodos e finalmente para 0% quando há extensão perinodal ou linfonodos pélvicos positivos (RAVI *et al.*, 1993).

Apesar de 20% a 96% dos pacientes se apresentarem com linfonodos clinicamente palpáveis ao diagnóstico, somente 50% destes apresentam acometimento neoplásico. Por outro lado, 20% dos pacientes clinicamente negativos, apresentam metástases microscópicas. Estes dados mostram que o exame clínico não tem boa acurácia na determinação de metástases.

A dissecação de linfonodos inguinais é hoje parte importante no tratamento dos pacientes, porém o procedimento não é desprovido de riscos. As principais complicações observadas são necrose de retalhos em 14% a 16%, infecção de ferida operatória em 10% e seroma e linfedema em 19% a 50% dos casos (HERR *et al.*, 2001). Portanto, devido à grande morbidade, uma seleção adequada de pacientes que realmente se beneficiem com o procedimento é uma questão fundamental.

Na tentativa de aumentar a acurácia e selecionar adequadamente os pacientes com indicação de linfadenectomias, alguns métodos foram desenvolvidos. Punção por agulha fina de linfonodos clinicamente suspeitos pode ser realizada, no entanto, devido à baixa sensibilidade do método, somente casos positivos devem ser valorizados (HORENBLAS *et al.*, 1991) (BURGERS *et al.*, 1992) (KROON *et al.*, 2005b). Biópsia de linfonodo sentinela descrita por Cabanas em 1977, também não é método confiável devido à grande quantidade de casos falso-negativos. Outro método recente é a linfocintilografia com utilização de sonda gama-intra-operatório, mas também apresenta altos índices de falsos negativos. (TANIS *et al.*, 2002) (KROON *et al.*, 2004).

2.9.3 Espessura de infiltração:

De acordo com a literatura, há correlação entre a profundidade de infiltração do tumor, grau histológico e presença de metástases para linfonodos.

Neoplasias superficiais, infiltrando menos que 5 mm, têm risco mínimo de disseminação. No entanto, o risco aumenta quando a infiltração é maior que 5 mm (LOPES *et al.*, 1996), especialmente quando o corpo cavernoso é afetado (VELAZQUEZ *et al.*, 2008).

2.9.4 Padrão de invasão:

Em 1976 Jakobsson *et al.* iniciaram a investigação da relação do tumor com o hospedeiro. Uma das interações identificadas foi o padrão de invasão, ou seja, como o tumor e o estroma interagem e como se dá a progressão do tumor. Classificada em infiltrativa, quando há invasão de células neoplásicas em pequenos blocos ou em células isoladas com reação do estroma; e em padrão expansivo, quando há boa delimitação entre o tumor e a interface com o estroma do hospedeiro. Estudos recentes em CaPe mostram que tumores com padrão expansivo têm melhor prognóstico, enquanto que tumores com padrão invasivo têm maiores taxas de metástase para linfonodos (GUIMARÃES *et al.*, 2006).

2.9.5 Invasão angiolinfática e perineural:

Invasões vasculares linfáticas, sanguíneas e perineurais são marcadores biológicos que predizem prognóstico adverso. Lopes *et al.*, 1996, estudando 146 pacientes com tumor de pênis mostraram relação entre embolização linfática e vascular com a presença de linfonodos positivos. Velazques *et al.*, 2008, demonstraram correlação entre invasão perineural e mortalidade em CaPe, assim como com associação com metástases para linfonodos.

2.10 ESTADIAMENTO

O estadiamento do CaPe é baseado no exame da lesão primária, dos linfonodos regionais e pesquisa de metástases à distância. A classificação utilizada de acordo com a Union International Contre le cancer (UICC)/ TNM é de 2004.

TABELA 1: Estadiamento de acordo com a UICC/ 2009 (TNM).

*UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER –
Sétima edição- 2009 (TNM).*

- Tx** O tumor primário não pode ser avaliado
- T0** Não há evidência de tumor primário
- Tis** Carcinoma *in situ*
- Ta** Carcinoma verrucoso não invasivo
- T1a** Tumor invade tecido conjuntivo sub-epitelial sem invasão angiolinfática e não é pouco diferenciado
- T1b** Tumor invade o tecido conjuntivo sub-epitelia com invasão angiolinfática ou é pouco diferenciado
- T2** Tumor que invade o corpo esponjoso ou cavernoso
- T3** Tumor que invade a uretra ou a próstrata
- T4** Tumor que invade outras estruturas adjacentes
- Nx** Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0** Ausência de metástases em linfonodos regionais
- N1** Metástase em um único linfonodo inguinal superficial
- N2** Metástase em linfonodos inguinais superficiais múltiplos/ bilaterais
- N3** Metástase em linfonodo(s) inguinal(ais) profundo(s) ou pélvico(s), uni- ou bilateral(ais)
- M0** A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M1** Ausência de metástases distantes
- M2** Metástase à distância

3 OBJETIVOS:

3.1 GERAL:

Delinear as características clínico-patológicas dos casos de CaPe procedentes do Hospital Aristides Maltez (HAM), Bahia, entre janeiro de 1997 a dezembro de 2007.

3.2 ESPECÍFICOS:

Caracterizar os casos de carcinoma de pênis quanto às seguintes variáveis:

3.2.1 Procedência dos pacientes, grau de instrução, residência urbana ou rural, tempo de sintomatologia, segmento, assim como lesões associadas e co-fatores ligados à doença

3.2.2 Características anatomopatológicas e clínicas: tipo e diferenciação do tumor, espessura, embolização linfática, vascular e perineural, padrão de invasão do tumor, presença ou não de metástases, estadiamento-TNM e prognóstico. Correlacionar essas variáveis com os subtipos de tumor segundo a classificação de CaPe, OMS de 2004.

3.2.3. Presença de alterações sugestivas de infecção viral por HPV, observadas no tecido perineoplásico e neoplásico.

4 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HAM, registrado sob número 224/08.

O estudo é uma corte transversal, retrospectivo, descritivo, clínico-epidemiológico e histológico. Realizado no Hospital Aristides Maltez, único Cacon da Bahia e centro de referência em atendimento oncológico, que atende 351 municípios Bahianos e de Estados próximos.

Foram incluídos no estudo pacientes admitidos na divisão de Urologia do HAM, Salvador- Bahia, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2007, com diagnóstico de carcinoma epidermóide (CEC) do pênis que realizaram biópsias e/ou cirurgias com ou sem realização de linfadenectomias inguinais. Dados clínicos e epidemiológicos destes pacientes foram obtidos dos prontuários médicos arquivados no Serviço de Arquivo Médico do Hospital (SAME) e coletados em fichas de levantamento de dados previamente definidas (Anexo 1).

4.1 OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO ADOTADOS FORAM:

4.1.1 Pacientes com CEC do pênis, submetidos à biópsia ou a tratamento cirúrgico do tumor primário no HAM, com ou sem linfadenectomias em qualquer momento do seguimento.

4.1.2 Pacientes com estadiamento registrado no prontuário (UICC/2004 – TNM).

4.1.3 Pacientes cujas lâminas histológicas constavam nos arquivos no Serviço de Anatomia Patológica do HAM e permitiram confirmação do diagnóstico e avaliação dos critérios propostos neste trabalho.

4.2 OS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO FORAM:

4.2.1 Pacientes cujos tumores primários foram operados fora do HAM.

4.2.2 Pacientes submetidos somente à linfadenectomia no HAM.

4.2.3 Pacientes sem estadiamento registrado no prontuário (UICC/2004 – TNM).

4.2.4 Pacientes cujas lâminas histológicas não constaram nos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica do HAM.

4.2.5 Pacientes cujas lâminas não permitiram confirmação do diagnóstico por falta de condições técnicas.

4.3 OS CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DO SEGUIMENTO CLÍNICO:

Os pacientes foram classificados de acordo com o seguimento em:

4.3.1 Vivos sem doença: todos os pacientes que se encontravam vivos, sem evidência clínica ou nos exames de imagem de recorrência de tumor na última consulta.

4.3.2 Vivos com doença: todos os pacientes que apresentavam sinais clínicos ou de imagem de doença no último retorno.

4.3.3 Mortos pela doença ou por complicação do tratamento, incluindo óbito pós-operatório, compreendendo 30 dias após a cirurgia.

4.3.4 Mortos por outras causas: pacientes cujo óbito foi atribuído a outras causas.

4.3.5 Perdidos de seguimento: todos os pacientes que não retornaram às consultas e/ou não responderam ao chamado do Serviço Social da Instituição.

4. 4 REVISÃO E AVALIAÇÃO HISTOLÓGICAS:

As lâminas dos pacientes selecionados coradas por Hematoxilina e Eosina (H&E) foram recuperadas e reexaminadas. Lâminas de má qualidade foram submetidas a novas colorações e examinadas. Um patologista (GRP) revisou todas as lâminas. Os casos duvidosos e de subtipo especial, segundo classificação da OMS de 2004 foram revisados e discutidos com o orientador (LARF) do projeto para classificação final.

Os critérios usados para definição das variáveis Anátomo-Patológicas foram:

4.4.1 Classificação do subtipo do tumor segundo OMS de 2004.

Carcinoma Epidermóide usual: Caracterizado por neoplasia epitelial maligna composta por células escamosas atípicas, com presença ou não de pontes intercelulares e formação de pérolas córneas.

Carcinoma Basalóide: Caracterizado por neoplasia com padrão predominantemente sólido com presença de necrose central (comedonecrose), composta por células basofílicas, pequenas e uniformes, com nucléolo inconspícuo e numerosas figuras de mitose típicas e atípicas, presença de paliçada periférica.

Carcinoma condilomatoso- Warty: Caracterizado pela presença de papilas longas e irregulares com eixo conjuntivo vascularizado, moderada hiperkeratose e parakeratose, revestidas por células epiteliais escamosas moderadamente irregulares a atípicas. Presença de alterações virais (coilocitose).

Carcinoma Verrucoso: Neoplasia caracterizada por intensa papilomatose, hiperkeratose e acantose. Papilas largas usualmente desprovidas de eixo conjuntivo vascularizado. Células epiteliais bem diferenciadas, com presença de pontes intercelulares e atipias mínimas. Presença de blocos celulares coesos com bordas de invasão regulares e bem delimitadas, além de raras figuras de mitose.

Carcinoma Papilar: Padrão caracterizado por formação de papilas irregulares, pequenas ou alongadas, com eixos conjuntivos vascularizados, acantose e hiperqueratose. As estruturas papilares são revestidas por células escamosas bem a moderadamente diferenciadas. Ausência de alterações virais.

Carcinoma Sarcomatóide: Neoplasia caracterizada por presença de células isoladas, alongadas a fusiformes, atípicas e pleomórficas, exibindo numerosas figuras de mitose típicas e atípicas, arranjadas em feixes e fascículos. Presença de áreas de necrose.

Carcinoma Adenoescamoso: Padrão caracterizado pela presença de carcinoma epidermóide usual associado à componente glandular, representado por glândulas delimitadas por epitélio cuboidal ou cilíndrico com mucina intra ou extracelular.

Carcinomas Mistos: Caracterizado pela presença de mais de um padrão morfológico na mesma neoplasia.

4.4.2 Grau de diferenciação do tumor:

Bem diferenciado (grau I): Caracterizado por células poligonais estratificadas, numerosas e visíveis pontes intercelulares, raras figuras de mitose, pequeno grau de anaplasia e evidente ceratinização com presença de pérolas córneas em grande ou maior parte do tumor.

Moderadamente diferenciado (grau II): Células poligonais estratificadas, escassas pontes intercelulares, presença de numerosas figuras de mitose típicas ou atípicas, evidência de pleomorfismo e raras pérolas córneas.

Pouco diferenciado (grau III): Presença de raras células poligonais (mais de 5%), com raríssimas ou nenhuma ponte intercelular, predominantemente pequenas, alongadas e indiferenciadas, além de acentuado pleomorfismo, hiperchromasia, presença de numerosas figuras de mitose típicas e atípicas. Ausência de formação de pérolas córneas.

4.4.3 Espessura do tumor:

Medida a partir da superfície mucosa não ceratinizada até o ponto mais profundo de invasão, com auxílio de escala milimétrica acoplada à lente do microscópio. Considerados em escalas menor que 1 mm, de 1 a 5 mm e maior que 5 mm.

4.4.4 Embolização angiolinfática:

Caracterizadas pela presença de células ou blocos celulares no interior de vasos linfáticos e venosos, aderidos ou não à parede. Somente consideradas invasões inequívocas. Casos de dúvidas, ou seja no qual não se caracterizou com certeza a presença de endotélio revestindo o vaso, foi considerado como artefato de processamento e descosiderado como invasão.

4.4.5 Invasão perineural:

Presença de células ou blocos de células neoplásicos infiltrando a bainha nervosa. Somente considerada invasão inequívoca. Desconsiderada permeação de células neoplásicas ao redor de nervos, sem infiltração de bainha neural.

4.4.6 Infiltração de corpos cavernosos e esponjoso:

Caracterizada pela presença de células isoladas ou blocos celulares coesos infiltrando estas estruturas, parcial ou totalmente.

4.4.7 Infiltração de uretra:

Caracterizada pela presença de células isoladas ou blocos celulares coesos invadindo o epitélio e /ou lâmina própria incluindo glândulas periuretrais.

4.4.8 Infecção por HPV:

Presença inequívoca de alterações celulares características como núcleo retraído, multinucleação, disceratose e halos claros perinucleares (coilocitose)

4.4.9 Lesões associadas:

Presença de líquen escleroso e atrófico associado, caracterizado por afinamento da epiderme com denso infiltrado inflamatório liquenóide no córion, com ou sem presença de derrame pigmentar.

Displasia epitelial de baixo ou alto grau presente na mucosa adjacente ao tumor, caracterizada por despolarização da camada basal ou dois terços ou mais da espessura do epitélio, com atipias, pleomorfismo e hiper cromasia associadas.

4.4.10 Padrão de invasão (Fronte de invasão):

Padrão invasivo: Presença de invasão da lâmina própria e/ou estruturas adjacentes por células isoladas e pequenos blocos irregulares, sem delimitação nítida.

Padrão expansivo: Presença de grandes blocos coesos e bem delimitados rechaçando a lâmina própria e estruturas adjacentes.

4. 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística (cálculo de média, análise de sobrevida e comparação de grupos) foi feita utilizando-se o programa SPSS 17.0

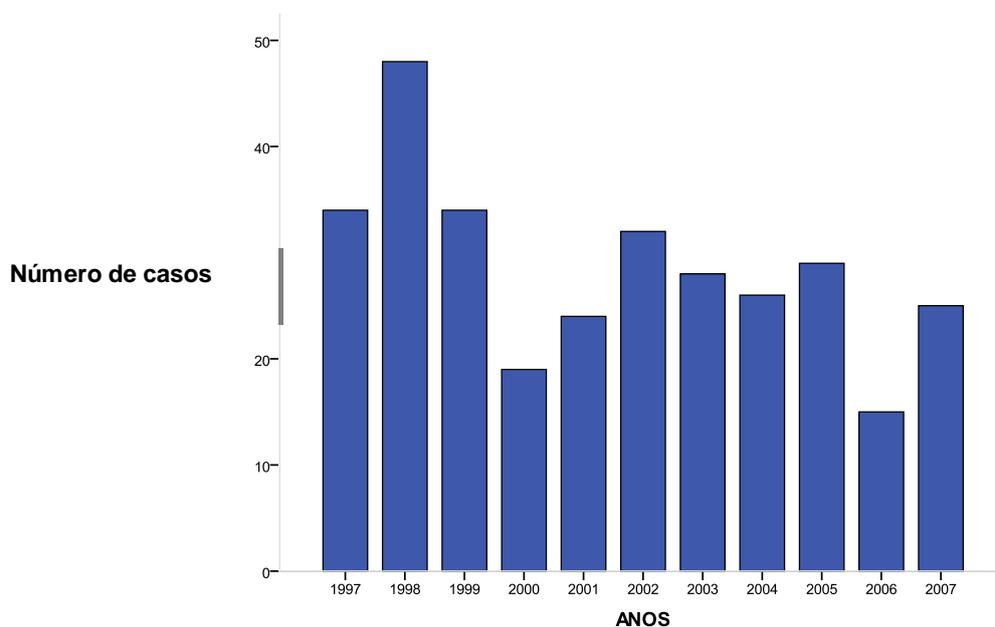
5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA:

Foram identificados 378 pacientes com diagnóstico de CaPe nos arquivos do HAM, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2007. Trinta pacientes foram excluídos, restando 348 pacientes para estudo. Dos excluídos, oito realizaram apenas linfadenectomia, em três não foi possível avaliação dos prontuários e em 19 as lâminas não estavam disponíveis ou não apresentavam condições técnicas para confirmação do diagnóstico.

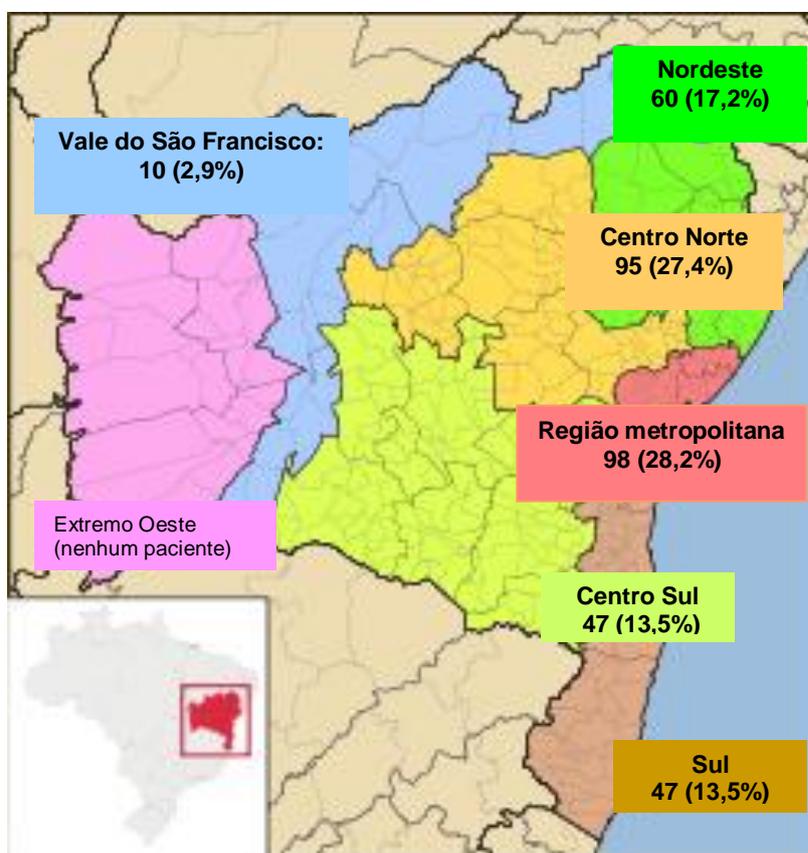
O maior número de casos ocorreu nos três primeiros anos. A frequência dos casos foi oscilante no período estudado, mas não mostrou tendência à queda. (Gráfico 1).

Gráfico 1: Distribuição dos 348 casos de carcinoma de pênis atendidos no Hospital Aristides Maltez entre os anos de 1997 a 2007.



A análise dos prontuários permitiu a avaliação da procedência dos pacientes, que foi considerada de acordo com a divisão de mesorregiões da Bahia; 98 (28,2%) dos pacientes eram da Região Metropolitana, a segunda região que mais contribuiu com pacientes foi a Centro-Norte com 95 (27,3%) pacientes. Da região do Vale do São Francisco procederam 10 (2,9%) pacientes. Somente 11 pacientes eram originados de outros estados ou com origem desconhecida (gráfico 2). A maioria dos pacientes, 228 (65,5%) residia na zona urbana.

Gráfico 2: Procedência dos 348 pacientes com diagnóstico de carcinoma de pênis no período de Janeiro de 1997 a Dezembro de 2007, atendidos no Hospital Aristides Maltez-Bahia.



Comentários: Pacientes procedentes de outros estados: Cinco pacientes (1,4%) provinham da região Nordeste do Brasil, 4 (1,1%) da Sudeste, 1 (0,3%) da região Norte e 1 (0,3%) da Sul e em um (0,3) a origem era desconhecida.

5.2 TIPO DE PROCEDIMENTO REALIZADO:

Da amostra total de 348 pacientes inicialmente identificados, 32 realizaram apenas biópsias. Ressecção de lesão e postectomia foram realizadas em 28 pacientes (8,0%). A amputação foi o procedimento mais comum, realizado em 288 casos (74,1%); amputações totais foram realizadas em oito pacientes (2,7%) e procedimentos mais agressivos como amputação total, ressecção de bolsa escrotal e testículos foram feitas em 18 casos (5,2%). Linfadenectomia foi realizada em 77 pacientes.

Dos 32 pacientes submetidos apenas a biópsias, em 12 (37,5%) o seguimento foi perdido e 11 (34,4%) pacientes morreram devido a doença. Três pacientes fizeram ressecção em outra Instituição e seis (18,8%) não aceitaram tratamento cirúrgico.

Para melhor caracterização clínica e patológica, somente os 314 casos que realizaram ressecções, penectomias parciais ou totais, com ou sem linfadenectomias, foram avaliados, sendo excluídos os 32 pacientes que realizaram exclusivamente biópsias.

5.3 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA:

A média de idade foi de 57 anos, variando de 25 a 91 anos. Cinquenta e três pacientes (16,9%) tinham menos de 40 anos. Pacientes referidos como de cor parda foram os mais comuns, representando 83,8% da amostra, sendo raros os casos em pacientes referidos como brancos (3,8%). Não houve diferença significativa no número de pacientes casados e solteiros, 141 e 140, respectivamente. O nível de instrução foi baixo, 42,4% da amostra tinha ensino fundamental incompleto e 45,2% de pacientes eram analfabetos. As características dos pacientes são mostradas na tabela 2.

Falta de informações nos prontuários dificultaram a análise de dados como fimose e postectomia prévias. Fimose foi referida por 41 pacientes (13,1%) e postectomias foi realizada por 29 pacientes (9,2%).

História sexual, incluindo a presença de doenças sexualmente transmissíveis e número de parceiras, foi raramente descrita nos prontuário e desconsiderada na análise. Tabagismo foi referido por 137 (43,6%) pacientes e etilismo por 127 (40,4%) pacientes.

As manifestações clínicas mais observadas foram dor e presença de ferida, sendo comum a presença de mais de um sintoma. Casos extremos com presença de grande tumoração em região inguinal e dificuldade de deambulação foram encontradas em dois pacientes. O tempo decorrido do início da sintomatologia até a procura à assistência médica foi bastante variável, com intervalos de 1 a 84 meses, média de $9,83 \pm 11,19$ meses.

Tabela 2: Características dos 314 pacientes estudados com diagnóstico de carcinoma de pênis, atendidos no Hospital Aristides Maltez entre os anos de 1997 a 2007.

	Número total	(%)
Idade	57,40±15,55 (25-91)	
Instrução:		
Analfabeto	142	45,2
Fundamental incompleto	133	42,4
Fundamental completo	4	1,3
Médio completo	3	1,0
Médio incompleto	1	0,3
Ignorada	31	9,9
Procedência		
Urbana	211	67,2
Rural	103	32,8
Profissão		
Lavrador	140	44,6
Pedreiro	29	9,2
Ignorada	71	22,6
Estado civil		
Solteiro	141	44,9
Casado	140	44,6
Separado	8	2,5
Viúvo	16	5
Ignorado	9	2,8
Cor da pele		
Parda	263	83,8
Negra	27	8,6
Branca	12	3,8
Ignorada	12	3,8
Fimose		
Sim	41	13,1
Não	166	52,9
Ignorado	107	34
Postectomia		
Sim	29	9,2
Não	190	60,6
Ignorado	95	30,2
Tabagismo		
Sim	137	43,6
Não	140	44,6
ignorado	37	11,8
Etilismo		
Sim	127	40,4
Não	176	56,1
Ignorado	11	3,5

5.4 CARACTERIZAÇÃO HISTOLÓGICA

O tamanho médio dos tumores foi de $4,2 \pm 2,0$ cm, variando de 0,5 a 13 cm. A glândula foi o local mais acometido, 250 (79,6%) casos. As características histopatológicas dos 314 pacientes estão listadas na tabela 3.

A análise histológica dos casos mostrou tumores moderadamente diferenciados em 183 (58,3%) pacientes e tumores pouco diferenciados em 29 (9,2%) pacientes (Fig.1). Espessura maior que 5 mm foi observada em 210 (66,9%) casos. Invasão de corpo esponjoso estava presente em 243 casos (77,4%) e de corpos cavernosos em 121 (38,5%) casos, notando-se acometimento da uretra em 47 (15%) casos.

Invasão perineural foi observada em 61 (19,4%) pacientes e angiolinfática em 56 (17,8%) (Fig. 2 A e B).

Outro dado analisado foi o fronte de invasão do tumor, em 168 (53,5%) casos o padrão era infiltrativo e em 145 (47,2%) era expansivo (Fig.2 C e D).

Presença de alterações histológicas sugestivas de infecção por HPV foram observadas em 239 (75,9%) pacientes (Fig. 4). Detecção clínica de metástases para linfonodos inguinais, independente da realização de linfadenectomia, foi descrita no prontuário de 98 (31,2%) pacientes e metástases à distância em 7 (2,2%), sendo pulmão, fígado e osso os sítios referidos.

Tabela 3: Achados histopatológicos, estadiamento, metástases em linfonodos e à distância dos 314 pacientes estudados com diagnóstico de carcinoma de pênis, provenientes do Hospital Aristides Maltez entre os anos de 1997 a 2007.

	Número de casos	(%)
Tamanho do tumor:	4,2 ± 2,0 cm (0,5 – 13,0)	
Espessura:		
<1 mm	10	3,2
1 a 5 mm	94	30
> 5 mm	210	66,8
Grau de diferenciação		
I	102	32,5
II	183	58,3
III	29	9,2
Padrão		
Expansivo	145	47,2
Infiltrativo	168	53,5
Infiltração de:		
Corpo esponjoso		
Sim	243	77,4
Não	71	22,6
Corpo cavernoso		
Sim	121	38,5
Não	193	61,5
Uretra		
Sim	47	15
Não	267	85
TNM (T)		
T1	64	20,4
T2	199	63,4
T3	49	15,6
Tis	2	0,6
Metástase p/linfonodo (N)		
Sim	98	31,2
Metástase à distância (M)		
Sim	7	2,2
Invasão Angiolinfática		
Sim	50	16
Invasão Perineural		
Sim	61	19,4
HPV	239	75,9

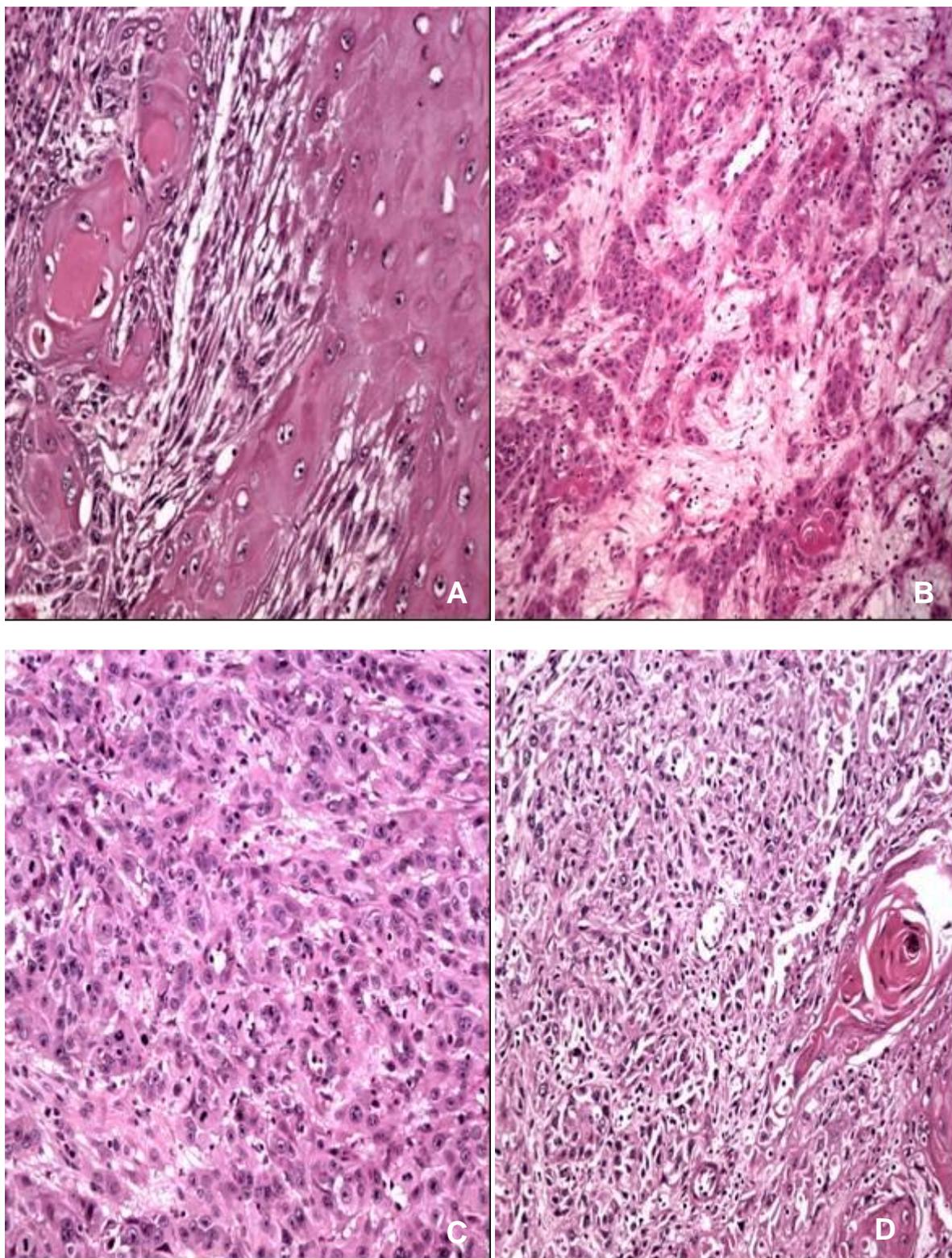


Figura 1: A- CEC bem diferenciado, HE 200x, B- CEC moderadamente diferenciado, HE 100x, C- CEC pouco diferenciado, HE 200x, D- CEC pouco diferenciado com áreas bem diferenciadas, HE 100x.

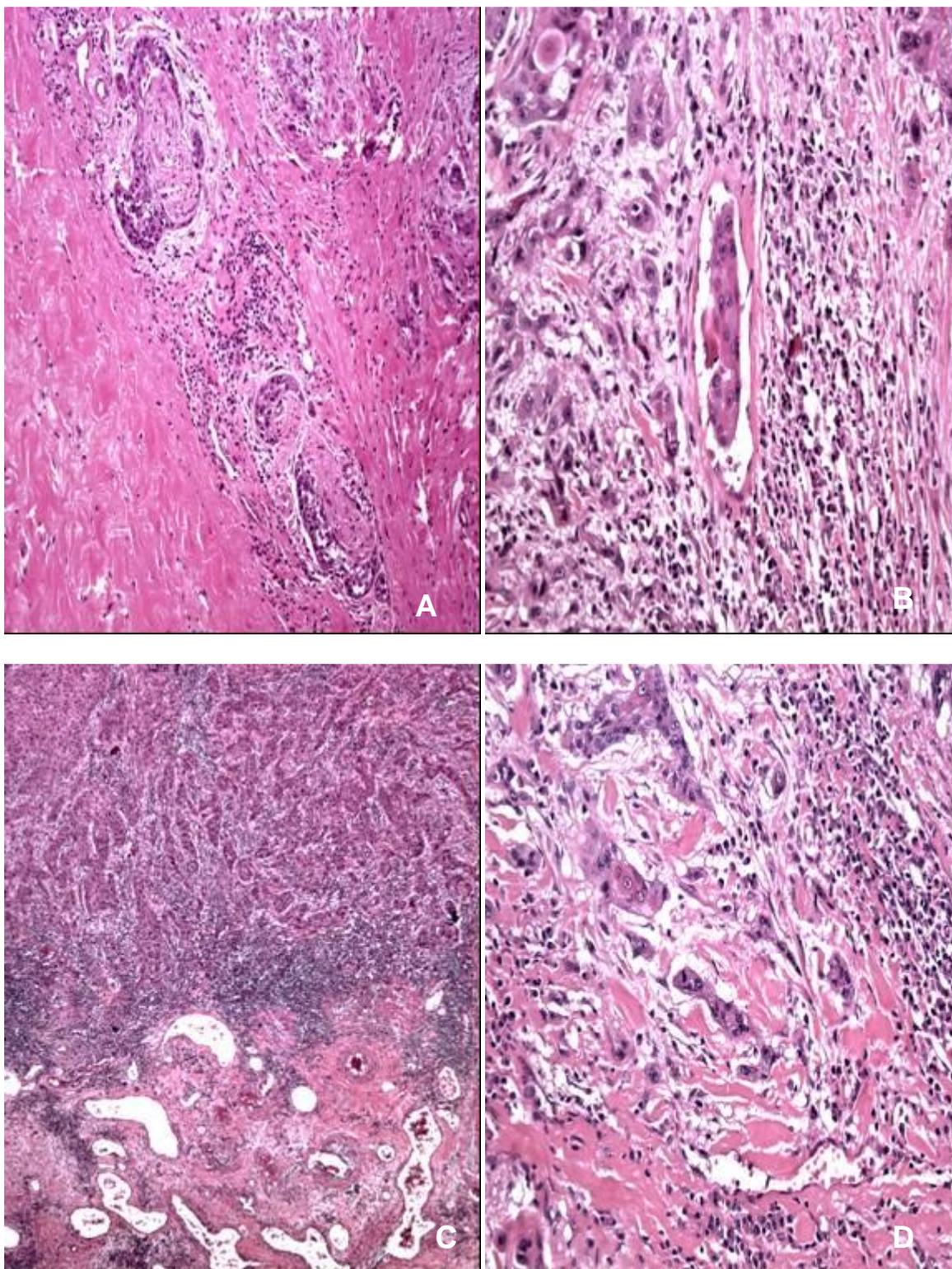


Figura 2: A- Invasão perineural, HE 100x, B- Invasão linfática, HE 200x, C- Padrão de invasão expansivo, HE, 40x, D- Padrão infiltrativo, HE 200x

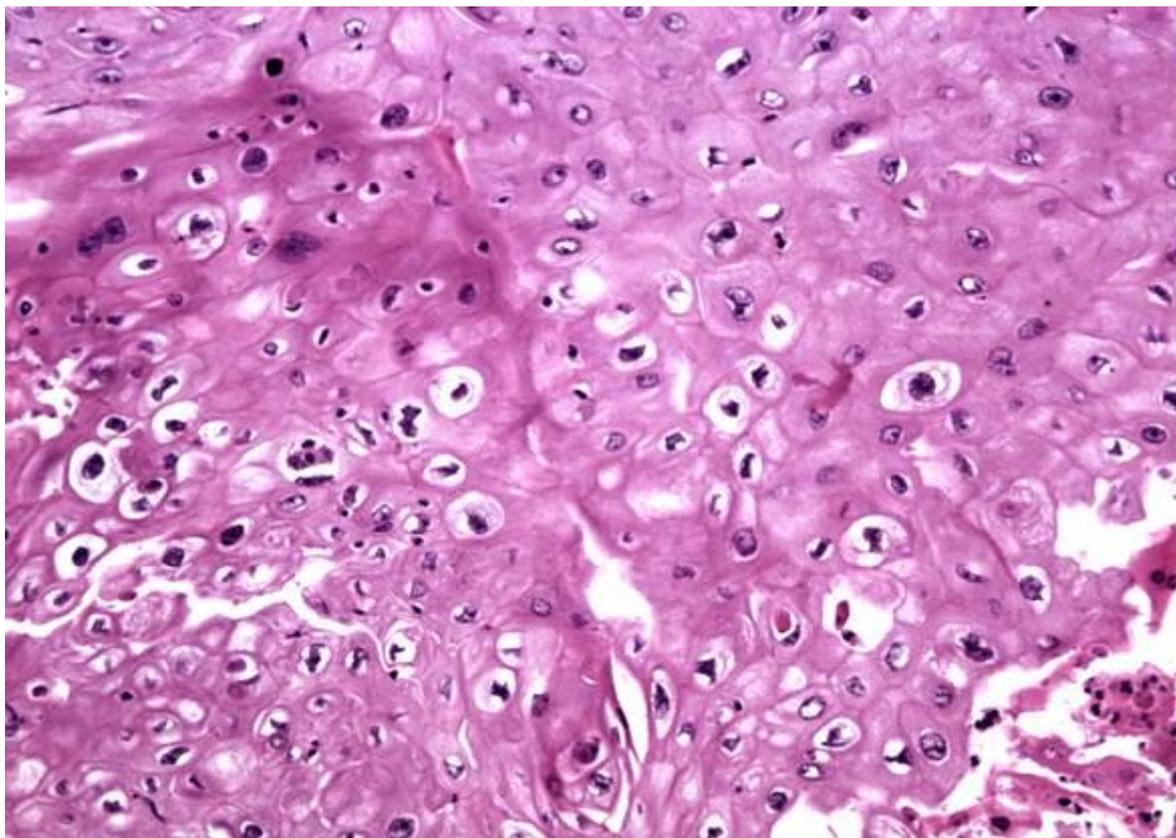


Figura 4: Alterações coilocíticas , HE 400x.

5.5 CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS SEGUNDO A OMS:

Os casos foram reclassificados segundo critérios preconizados pela OMS de 2004 (Fig. 3). O carcinoma usual foi o mais freqüente e observado em 241 (76,8%) casos e subtipos especiais representaram 23,2% da amostra. Subtipos mistos e “Warty” foram as variantes mais observadas, 29 (9,2%) e 26(8,2%) dos casos, respectivamente. Os tumores sarcomatóides e verrucosos foram os menos freqüentes, 0,3% e 0,6% dos casos, respectivamente (tabela 4). Os achados patológicos dos subtipos histológicos estão listados na tabela 5.

Tabela 4: Distribuição dos 314 pacientes estudados com diagnóstico de carcinoma de pênis, provenientes do Hospital Aristides Maltez entre os anos de 1997 a 2007, segundo classificação da OMS de 2004.

Variante	Total de de casos	(%)
Usual	241	76,8
“Warty”	26	8,3
Basalóide	11	3,5
Verrucoso	2	0,6
Papilífero	4	1,3
Sarcomatóide	1	0,3
Mistos	29	9,2
Usual/sarcomatóide	11	
Usual/Warty	7	
Usual/basalóide	3	
Usual/verrucoso	2	
Usual/papilífero	2	
Total	314	100

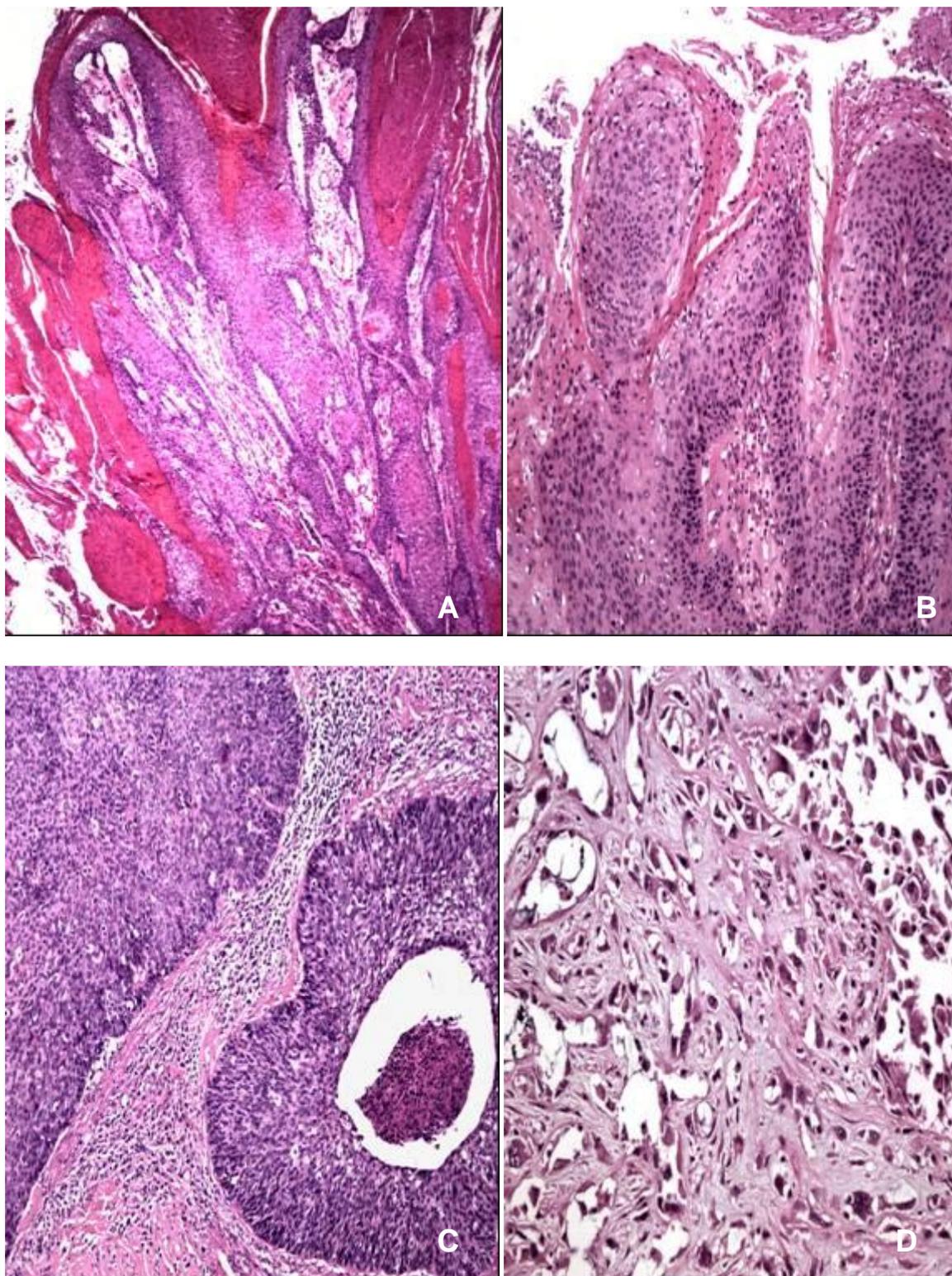


Figura 3: A- Subtipo Papilar SOE, HE 40x, B- Subtipo Condilomatoso – “Warty”, HE 100x, C- Subtipo basalóide, HE 100x, D- Subtipo sarcomatóide, HE 200x.

Tabela 5: Achados patológicos, estadiamento, metástases em linfonodos e à distância e seguimento por subtipos histológicos, nos 314 pacientes com diagnóstico de carcinoma de pênis atendidos no Hospital Aristides Maltez entre os anos de 1997 a 2007.

Subtipos	Usual Número (%)	Misto	Verrucoso	Papilífero	“Warty”	Basalóide	Sarcomatóide
Total	241(76,7)	29(9,2)	2(0,6)	4(1,3)	26(8,2)	11(3,5)	1(0,3)
Espessura							
< 1mm	8(3,3)	0	0	0	1(3,8)	1(9,1)	0
1 a 5 mm	76(31,6)	6(20,7)	1(50)	1(25)	8(30,8)	3(27,3)	0
> 5 mm	157(65,1)	23(79,3)	1(50)	3(75)	17(65,4)	7(63,6)	1(100)
Infiltração de:							
Corpo esponjoso	189(78,4)	26(89,7)	0	2(50)	16(61,5)	9(81,8)	1(100)
Corpo cavernoso	98(40,6)	14(48,3)	0	0	3(11,5)	5(45,5)	1(100)
Uretra	33(13,7)	9(31)	0	0	2(7,7)	4(36,6)	1(100)
Grau de diferenciação							
I	74(30,7)	8(27,6)	2(100)	1(25)	17(65,4)	0	0
II	149(61,8)	13(44,8)	3(75)	9(34,6)	9(81,8)		
III	18(7,5)	8(27,6)	0	0	0	2(18,2)	1(100)
Invasão Perineural	39(16,2)	8(65,5)	0	0	0	2(18,2)	1(100)
Invasão Angiolinfática	38(15,7)	10(34,5)	0	0	0	2(18,2)	1(100)
Recorrência	41(17)	3(10,3)	0	0	3(11,5)	4(36,4)	0
TNM							
T1	46(19)	3(10,3)	2(100)	2(50)	9(34,6)	2(18,2)	0
T2	160(66,4)	17(58,7)	0	2(50)	15(57,7)	5(45,5)	0
T3	33(13,7)	9(31)	0	0	2(7,7)	4(36,3)	1(100)
Tis	2(0,9)						
Metástase para linfonodo (N)	77(31,9)	15(51,7)	0	0	2(7,7)	3(27,3)	1(100)
Metástase à distância (M1)	5(2)	1(3,4)	0	0	1(3,8)	1(9,1)	0
Seguimento							
Vivo sem doença	124(51,5)	8(27,6)	1(50)	4(100)	16(61,5)	7(63,6)	0
Vivo com doença	47(19,5)	11(37,9)	1(50)	0	5(19,2)	1(9,1)	1(100)
Óbito por doença	35(14,5)	4(13,8)	0	0	1(3,8)	2(18,2)	0
Óbito por outras causas	2(0,8)	1(3,4)	0	0	0	0	0
Perda de seguimento	32(13,3)	5(17,2)	0	0	4(15,4)	1(9,1)	0

5.6 CARACTERIZAÇÃO DE TRATAMENTO E SEGUIMENTO:

Linfadenomegalia inguinal foi observada em 109 (34,7%) pacientes, metástases clínicas foram consideradas em 98 (31,2%) sendo realizada linfadenectomia em 77 (24,5%). Destes, a presença de metástase inguinal foi confirmada em 66 (85,7%) e em 11 (14,3%) os linfonodos eram reacionais.

Tratamento quimioterápico foi realizado em 27 e radioterápico em 43 pacientes. Houve recidiva em 40 pacientes e em 34 deles a recidiva foi no coto de amputação.

Dos 314 pacientes analisados a média do acompanhamento foi de $22,43 \pm 26,48$ meses com intervalos de 0 a 135 meses. Perda do seguimento ocorreu em 42 casos (13,4%). Sessenta e seis pacientes (21%) estavam vivos com doença na última consulta e 42 pacientes (13,4%) morreram devido à doença. Em 115 pacientes (36,6%) o seguimento foi de 1 a 5 anos e em somente 38 (10,8%) o seguimento foi maior que 5 anos (Tabela 6). O status dos pacientes com seguimento de 1 a 5 anos e maior que 5 anos está na tabela 7.

Tabela 6: Seguimento e tratamento dos 314 pacientes estudados com carcinoma de Pênis atendidos no Hospital Aristides Maltez entre os anos de 1997 a 2007.

	Número de casos	(%)
Seguimento:		
Vivo c/ doença	67	21,2
Vivo s/ doença	160	51
Óbito p/ doença	42	13,4
Óbito p/ outras causas	3	1
Perda de Seguimento	42	13,4
Quimioterápico		
Sim	27	8,6
Não	287	91,4
Radioterápico		
Sim	43	13,7
Não	271	86,3
Recidiva		
Sim	49	15,6
Não	265	84,4
Total:	314	

Tabela 7: Seguimento e tratamento dos 314 pacientes com acompanhamento de 1 a 5 anos e mais de 5 anos, estudados com carcinoma de Pênis atendidos no Hospital Aristides Maltez entre os anos de 1997 a 2007.

		Vivo sem doença	Vivo com doença	Óbito por doença	Óbito outras causas	Total
Seguimento	1 a 5 anos	71	22	21	1	115
	Mais de 5 anos	28	5	4	1	38
Total		99	27	25	2	153

5.7 CARACTERIZAÇÃO SEGUNDO IDADE

A idade média dos pacientes foi de $57,40 \pm 15,55$, o paciente mais jovem tinha 23 anos e o mais idoso 95 anos. Cinquenta e três pacientes (16,9%) tinham menos de 40 anos.

Nos pacientes abaixo de 40 anos 49% tinham ensino fundamental incompleto e 35,8% eram analfabetos, 83% eram pardos e a profissão mais comum foi a de lavrador (32%). Dados semelhantes foram observados em pacientes com mais de 40 anos, predomínio de pacientes pardos (83,9%), profissão de lavrador mais comum (47,1%), notando-se maior número de pacientes analfabetos nesta faixa etária (47,1%). O tempo de evolução da doença foi semelhante (Tabela 9).

Nas duas faixas etárias estudadas características como subtipo do tumor, espessura, invasão angiolímfática e grau de diferenciação do tumor foram semelhantes.

Quando analisamos outras características como recidiva, invasão perineural e padrão de invasão do tumor, diferenças puderam ser notadas, com maiores taxas em pacientes abaixo de 40 anos (Tabela 9).

Pacientes abaixo de 40 anos apresentaram também maiores taxas de óbito, (19%) comparadas a outras faixas etárias, 11% para pacientes entre 41-59 anos e 13% para pacientes com mais de 60 anos. Além de maior taxa de metástase para linfonodos 26 pacientes (49%) dos casos, enquanto que nas outras faixas etárias as taxas foram de 34% e 21%

Tabela 8: Achados clínico-epidemiológicos dos 314 pacientes segundo idade com diagnóstico de carcinoma de pênis, provenientes do Hospital Aristides Maltez entre os anos de 1997 a 2007.

	Menos de 40 anos Número (%)	Mais de 40 anos Número (%)	Total	p
Instrução:				
Analfabeto	19 (35,8)	123 (47,1)	142	0,603
Fundamental incompleto	26 (49)	107 (41,0)	133	
Fundamental completo	3 (5,6)	1 (0,3)	4	
Médio completo	0	3 (1,1)	3	
Médio incompleto	0	1 (0,3)	1	
Ignorada	5 (9,4)	26 (9,9)	31	
Profissão				
Lavrador	17 (32,0)	123 (47,1)	140	0,593
Cor da pele				
Parda	44 (83,0)	219 (83,9)	263	0,103
Negra	6 (11,3)	21 (8,0)	27	
Branca	1 (1,9)	11 (4,2)	12	
Ignorada	2 (3,8)	10 (3,8)	12	
Tabagismo				
Sim	22 (47,2)	115 (84)	137	0,0446
Não	27 (19,3)	113 (80,7)	140	
Etilismo				
Sim	25 (19,7)	102 (39,0)	127	0,476
Não	27 (50,9)	149 (57,0)	176	
Tempo de evolução				
Menos de 6 meses	27 (50,9)	126 (48,3)	153	0,898
6 a 12 meses	11 (20,7)	54 (20,7)	65	
Mais de 12 meses	7 (13,2)	34 (13,0)	34	
Recidiva				
Sim	24 (45,3)	65 (25,0)	89	0,003
Quimioterapia				
Sim	10 (18,9)	17 (6,5)	27	0,007
Radioterapia				
Sim	11 (20,7)	32 (12,2)	43	0,820

Tabela 9: Achados histopatológicos e estadiamento dos 314 pacientes segundo idade com diagnóstico de carcinoma de pênis, provenientes do Hospital Aristides Maltez entre os anos de 1997 a 2007.

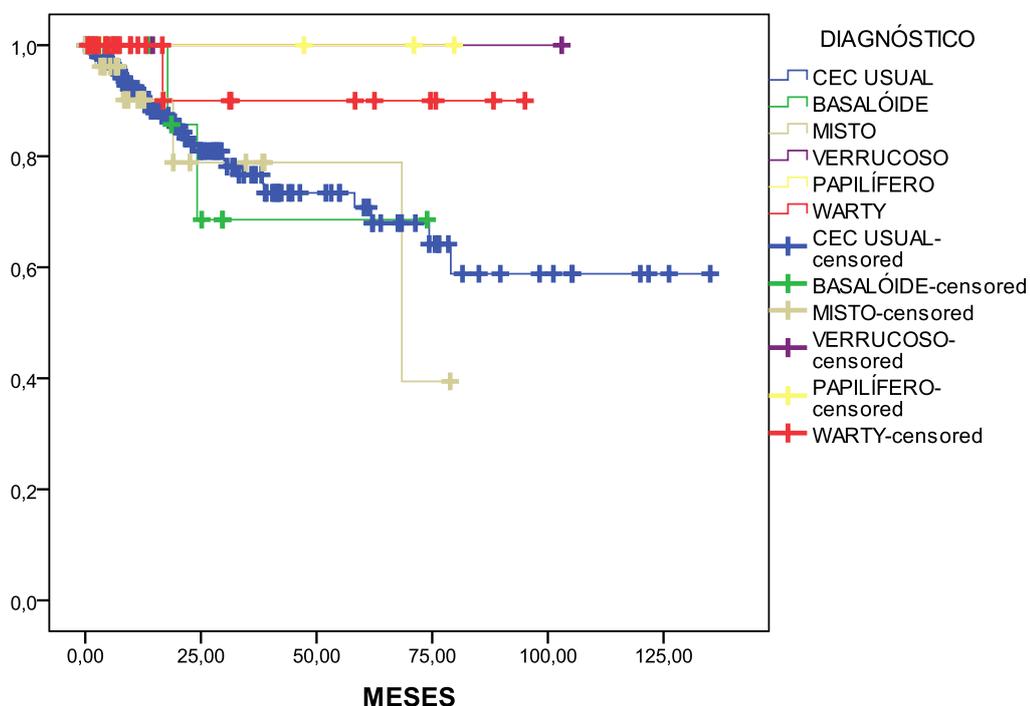
	Menos de 40 anos Número (%)	Mais de 40 anos Número (%)	Total	p
Espessura de infiltração:				
<1 mm	4 (7,5)	7 (2,7)	11	0,193
1 a 5 mm	14 (26,4)	81 (31,0)	94	
> 5 mm	35 (66)	173 (66,3)	210	
Diagnóstico				
Usual	42(79,2)	199 (76,4)	241	0,889
Basalóide	2 (3,7)	9 (3,4)	11	
Misto	6 (11,3)	23 (8,8)	29	
Verrucoso	0	2 (0,8)	2	
Papilífero	0	4 (1,5)	4	
Warty	3 (5,6)	23 (8,8)	26	
Sarcomatóide	0	1 (0,4)	1	
Grau de diferenciação				
I	13 (24,5)	35 (13,4)	102	0,386
II	35 (66)	148 (56,7)	183	
III	5 (9,4)	24 (9,2)	29	
Padrão				
Expansivo	15 (28,3)	130 (49,8)	145	0,006
Infiltrativo	37 (69,8)	131 (50,1)	168	
Infiltração de:				
Corpo esponjoso				
Sim	41 (77,3)	201 (77,0)	243	0,561
Não	12 (22,6)	59 (22,6)	71	
Corpo cavernoso				
Sim	26 (49,0)	95 (36,4)	121	0,059
Não	12 (22,6)	59 (22,6)	71	
Uretra				
Sim	6 (11,3)	42 (16,0)	47	0,257
Não	47 (88,7)	219 (84)	267	
TNM (T)				
T1	8 (15,0)	56 (21,4)	64	0,066
T2	38 (71,7)	162 (62)	200	
T3	6 (11,3)	43 (16,5)	49	
Tis	1 (1,9)	0	1	
Metástase p/linfonodo (N)				
Sim	27 (51)	71 (27,2)	98	0,001
Metástase à distância (M)				
Sim	1 (1,9)	7 (2,7)	8	0,866
Invasão Angiolinfática				
Sim	11 (20,7)	45 (17,2)	56	0,322
Invasão Perineural				
Sim	14 (26,4)	35 (13,4)	49	0,017

5.8 CARACTERIZAÇÃO DE SOBREVIDA

A análise estatística da sobrevida através do teste de Log Rank (Mantel-Cox) não mostra diferença significativa entre os subtipos ($P=0,580$) (Gráfico 3). No entanto, alguns tumores mostram curvas diferentes com melhor evolução para os subtipos papilífero, verrucoso e “Warty”. Tipos usuais e mistos apresentaram evolução intermediária e pior sobrevida foi observada para subtipo basalóide.

A sobrevida câncer específica em 60 meses para o subtipo usual foi de 85,9%, de 66,6% para o basalóide e de 88% e 88,8% para os mistos e Warty respectivamente.

Gráfico 3: Sobrevida global dos 314 pacientes com carcinoma de pênis atendidos no Hospital Aristides Maltez entre os anos de 1997 a 2007, segundo subtipo histológico.



6 DISCUSSÃO

O câncer de pênis é um problema de saúde principalmente em países em desenvolvimento. No Brasil a incidência é variável, podendo representar até 2% das neoplasias em homens. Dados do Primeiro Censo Nacional sobre a doença, realizados pelo Ministério da Saúde e SBU mostram que a região Nordeste concentra mais de 40% dos casos. Por outro lado, nos Europa, EUA, Japão e Israel a doença é rara e tem incidências decrescentes (NARAYAMA *et al.* 1982) (FRISCH *et al.* 1995) o que diminuiu o interesse na doença assim como os investimentos em pesquisa (CUBILLA, 2009).

A presença de questões ainda não bem entendidas sobre a doença, associados ao vasto campo de pesquisa serviu de motivação para o presente estudo. O HAM em Salvador, único Cacon III do Estado e hospital de referência permitiu o estudo de mais de 300 casos.

Nestes dez anos de análise retrospectiva (1997 a 2007), a maioria dos casos eram tumores invasivos, provavelmente devido ao fato de analisarmos dados de hospital de referência em atendimento terciário. Houve predomínio do número de casos nos três primeiros anos, sem tendência a queda. Casuísticas de outros países como EUA e Dinamarca que mostram diminuição na incidência da doença (NARAYAMA *et al.* 1982) (FRISCH *et al.* 1995). Maior escolaridade, acesso aos serviços de saúde, higiene, padrão socioeconômico e maior número de circuncisões neonatais são fatos que podem ter influenciado na redução do número de casos nestes países (NARAYAMA *et al.* 1982) (FRISCH *et al.* 1995). Tivemos dificuldades de avaliar a frequência e variação da doença no Brasil devido à escassez de dados e ao tipo de desenho do presente trabalho que não visava este objetivo.

Todos os 314 pacientes estudados residiam na Bahia e a grande maioria provinha das regiões Metropolitana e Centro-Norte. Casos de localidades mais distantes foram raros, refletindo, provavelmente, a dificuldade de acesso aos serviços médicos, dado também observado por Barbosa Júnior *et al.* (1984), em casuística do Estado da Bahia.

Indivíduos de cor parda perfizeram a maioria da amostra, seguidos por indivíduos de cor negra, com raros casos em pacientes brancos. Esse dado deve ser analisado com cautela já que 82,1% da população Bahia é constituída por afro descendentes, segundo dados do IBGE de 2006. Favorito *et al.* (2008) em um estudo com casuística da região Sudeste do país, mostram que 75,6% dos casos eram brancos, 22,2% negros e somente 2,1% orientais. Na literatura poucos estudos abordam a questão da cor da pele e o que se observa é que ela não parece ser um fator de risco para a ocorrência do tumor (FAVORITO *et al.*, 2008).

Não houve diferença significativa no número de pacientes solteiros e casados, 140 e 141, respectivamente. Também não se observaram diferenças no tempo de sintomatologia, estadiamento da doença e status ao final do seguimento. Ao contrário, Rippentrop *et al.* (2004) mostraram que pacientes casados tiveram doença localizada em estágios iniciais e maior sobrevida comparados com pacientes solteiros. Em nossa amostra predominaram pacientes com doença avançada e, portanto, esta diferença se presente em algum momento, não pôde mais ser observada.

A idade média dos pacientes foi de 57 anos, concordante com dados da literatura que mostram taxas aumentadas na sexta década (BARBOSA *et al.*, 1984) (FAVORITO *et al.*, 2008) (CUBILLA *et al.*, 2001) (RIPPENTROP *et al.*, 2004). No entanto, em séries brasileiras observamos maior freqüência da doença em pacientes de até 45 anos quando comparadas com algumas séries internacionais (RIPPENTROP *et al.*, 2004) (TSENG *et al.*, 2001) (NARAYAMA *et al.*, 1982) (FAVORITO *et al.*, 2008) (BARBOSA *et al.*, 1984). Esta observação pode ser reflexo de diferenças existentes nas populações, reflexo de diferenças na patogênese e causa, ou ainda, de melhor acesso ao diagnóstico e tratamento.

Foram encontrados 53 (16,9%) pacientes abaixo de 40 anos, com 19% destes evoluindo para óbito por doença. Nas faixas etárias de 41-59 anos e mais de 60 anos, as taxas de óbito foram de 11% e 13 %, respectivamente, mostrando que a doença foi mais agressiva

em pacientes mais jovens. Nestes pacientes houve também maior taxa de metástase para linfonodos, 26 (49%) dos casos, enquanto que nas outras faixas etárias as taxas foram de 34% e 21%. Estes dados sugerem um caráter mais agressivo da doença em pacientes mais jovens.

Este dado chamou atenção e quando se estratificou os pacientes em duas faixas etárias, abaixo de 40 anos e acima de 40 anos, observou-se doença mais agressiva na primeira, com maiores taxas de metástase para linfonodos ($p = 0,001$), predomínio de padrão infiltrativo ($p = 0,006$), maior permeação perineural ($p = 0,017$) e maiores taxas de recidiva ($p = 0,003$), todos fatores de mau prognóstico

Importante também ressaltar que não foi observada diferença estatística entre os dois grupos no tempo de evolução e subtipos histológicos dos tumores, que poderiam influenciar na evolução da doença. Estes dados sugerem, portanto uma doença mais agressiva nestes pacientes, sendo necessária confirmação desta observação por outras séries ou por meio de estudos de grandes séries interinstitucionais.

O nível de instrução foi um dado bastante interessante. Embora a baixa instrução seja referida por muitos autores como fator de risco, a presença de quase 50% dos pacientes analfabetos na presente série é bastante alarmante e reflete o baixíssimo nível educacional dos pacientes com a doença nesta amostra. Outras séries com casuísticas nacionais mostram dados semelhantes (BARBOSA *et al.*, 1984) (BARROS *et al.*, 2009)

O tempo de evolução da doença desde o início da sintomatologia até a primeira consulta é bastante variável. Na literatura, Pow Sang *et al.* (2002), estudando 160 casos no Peru mostraram intervalos de 1 a 96 meses. Barbosa *et al.* (1984) encontrou em média 12 meses. Nossa amostra mostrou mínimo de 1 mês e máximo de 84 meses, com média de 9,83 meses.

Os sintomas mais observados foram dor, ferida e presença de lesão vegetante. Surpreendentemente, em dois casos os pacientes chegam à primeira consulta em maca e

cadeira de rodas com grandes lesões em região inguinal bilateral que impossibilitavam a deambulação, refletindo a demora e dificuldade de acesso aos serviços médicos, aliados a sentimentos como medo e vergonha da doença.

Foi observado assim um perfil social bastante semelhante ao descrito na literatura, ou seja, pacientes com baixo nível sócio- econômico e baixíssimo nível de instrução, predominantemente afro-descendentes, com dificuldade de acesso aos serviços públicos, tempo arrastado de sintomatologia, média de idade de 57 anos e caráter mais agressivo abaixo de 40 anos.

Alguns fatores de risco e co-fatores associados à doença têm sido estudados e implicados em sua gênese. Um co-fator recentemente associado ao CaPe é o tabagismo. Nos 314 casos estudados, tabagismo foi observado em 137 (43,6%), e nestes o estadiamento e evolução foram semelhantes ao de não tabagistas. Dados de outros autores mostram o tabagismo como um fator de risco para a doença, no entanto, o impacto no curso da doença permanece pouco esclarecido (HARISH *et al.* 1995).

Outro fator implicado como fator de risco para o desenvolvimento de CaPe é a fimose. Evidências mostram que a postectomia realizada na infância tem importante efeito protetor contra a doença (SCHOEN *et al.* 2000). No entanto, o real benefício do procedimento na infância e em outras faixas etárias é ainda bastante discutível (MCKINNEY *et al.* 2008). Na presente série fimose foi observada em 41(13%) pacientes e postectomia foi realizada por 29 (9,2%) pacientes, em nenhum deles o procedimento foi realizado na infância. Barbosa *et al.* (1984) observou presença de fimose em 63% dos casos, e assim como nesta casuística, a postectomia não foi realizada na infância em nenhum dos pacientes.

A análise de dados relativos à vida sexual como número de parceiros e doenças sexualmente transmissíveis não foi possível devido à falta de dados nos prontuários. Na literatura há associação entre infecções e promiscuidade sexual com a doença (MADEN *et al.* 1993).

A revisão das lâminas nos permitiu avaliação de dados histológicos como associação viral com o HPV, realizada através da observação de alterações citológicas inequívocas. Esta série mostra 239 (75,9%) casos de carcinoma associados a evidências morfológicas de infecção viral. Casuísticas nacionais mostram associações variando de 15 a 71% (SCHEINER *et al.* 2008). Pela freqüente escassez da representação de epitélio adjacente ao tumor, foi considerada a presença do vírus no tecido peri-tumoral e no tumor.

O vírus HPV tem sido reconhecido como agente no CaPe, no entanto, seu papel na doença e correlação com o prognóstico é pouco conhecido. O mecanismo de transformação maligna em tumores de pênis e em outras neoplasias associadas ao vírus é mediado principalmente por dois genes, E6 e E7, que são ativamente transcritos em células infectadas. Através da ligação com a proteína P53 e pRb, respectivamente, promovem descontrole de crescimento e promoção tumoral. Estudos recentes mostram que a oncogênese relacionada ao HPV é complexa e que o vírus isolado não é capaz de induzir transformação maligna, mas que inúmeros fatores individuais e ambientais estão implicados em um intrincado processo (MADKAN *et al.*, 2007). Importante considerar que a despeito da alta prevalência e da persistência da infecção pelo HPV em homens, a incidência de CaPe é muito menor que a de Carcinomas de colo uterino. Isso provavelmente indica mecanismos patogênicos distintos, ou ainda maior interação com fatores individuais como imunidade, co-infecções e co-fatores associados.

A relação do vírus com o prognóstico embora ainda controverso tem sido abordado, com resultados discordantes. Bezerra *et al.* (2001) estudando 82 casos mostraram que

parece não haver influencia do vírus no prognóstico. Ao contrário, Gregoire *et al.* (1995) mostraram que o HPV foi detectado mais em tumores que apresentaram maior grau histológico e maior espessura, mas a sobrevida não foi avaliada. Estes dados ainda são escassos e controversos e necessitam de maior investigação. A presente série não mostra diferenças na evolução de pacientes com e sem infecção viral.

A glande foi o local mais acometido pelo tumor, sendo a glande e prepúcio a segunda localização mais comum, casos de tumores em corpo foram raros. Grandes séries mostram que a glande é a localização mais comum (POW SANG *et al.* 2002) (SORIA *et al.* 1998) (MADEM *et al.* 1993), no entanto, não foram encontrados muitos tumores localizados no prepúcio.

Em todas as lâminas examinadas foram observadas poucas lesões displásicas associadas aos tumores, o que pode ser devido à escassa de representação de mucosa adjacente. Portanto, este dado foi desconsiderado na análise final.

O CEC é o tumor peniano mais freqüente, no entanto, subtipos histológicos diferentes podem representar até 50% dos tumores. A partir da descrição destes subtipos e da nova classificação da OMS de 2004, novos trabalhos têm tentado identificar estas entidades assim como estabelecer a importância da nova classificação e sua relevância prognóstica (CUBILLA, 2008) (GUIMARÃES *et al.* 2009).

Cubilla *et al.* (2008) estudando 61 casos encontraram variantes em 41% da amostra, e o subtipo papilar foi o mais freqüente, presente em 15% dos pacientes, não sendo descritos subtipos mistos. Guimarães *et al.* (2009) observaram 35% de subtipos, sendo os tumores mistos os mais freqüentes, observados em 10% da amostra. A presente casuística mostrou 22,6% de subtipos especiais, sendo o subtipo misto o mais freqüente seguido pelo Warty.

Esta amostra em relação às duas séries citadas acima mostra menores freqüências de subtipos. Houve menor número de subtipos verrucosos e papilares, subtipos não associados

ao HPV. Considerando-se que mais de 75% de casos apresentaram evidências de associação viral, talvez isso possa explicar o reduzido número de tipos especiais na amostra estudada.

Características diferentes puderam ser observadas nos subtipos, tumores verrucosos e papilares não apresentaram metástases para linfonodos ou à distância, assim como recorrência ou óbito pela doença. Dados semelhantes são descritos por Cubilla (2008) que mostrou ausência de metástases em tumores verrucosos e papilares. Guimarães *et al.* (2009), também não observaram metástases em tumores verrucosos, com baixas taxas nos tumores papilares.

Boa evolução também foi observada em tumores do tipo Warty, com baixa taxa de metástase para linfonodos, dois (7,7%) pacientes; dado também observado nas duas outras séries citadas acima.

Subtipos usuais tenderam a ter características histológicas intermediárias com taxas de metástase para linfonodos de 30,4% e óbito em 35 (14,6%) pacientes. Outros autores mostraram taxas de metástases de 28% (GUIMARÃES *et al.* 2009) e 36% (CUBILLA, 2008) e óbito de 54% (CUBILLA,2008) e 20% (GUIMARÃES, 2009). Perda de seguimento e pouco tempo de acompanhamento podem ter subestimado a mortalidade por doença. Foi perdido o seguimento em 42 pacientes e o seguimento ideal de até 5 anos só foi conseguido em 38 (10,8%) pacientes. Nos pacientes com seguimento de 1 a mais de 5 anos, foi observado óbito em 20 (17,2%) dos pacientes.

Na literatura, os subtipos basalóide e sarcomatóide apresentam as piores evoluções. Na presente série os subtipos mistos e basalóides tiveram as características mais agressivas, com maiores taxas de invasão de corpos cavernosos e esponjoso, uretra, assim como maiores taxas de invasão vascular sanguínea, maior estadiamento (T), maiores taxas de recorrência e metástases para linfonodos.

Nos subtipos mistos houve dificuldade de comparação da evolução porque muitos artigos não usaram esta designação. Os dados mostraram que subtipos mistos usual/sarcomatóide, 12 casos (3,8%), tiveram a pior evolução, com 7 pacientes (58,8%) com doença no último seguimento e 25% de óbito, mostrando que estes tumores são agressivos e determinam pior prognóstico mesmo quando associados a outros subtipos. Nos subtipos usual/papilífero, usual/Warty e usual/verrucoso não houve óbito por doença.

Outra dificuldade foi a análise do subtipo sarcomatóide com caso único com pequeno acompanhamento, sem metástases e vivo na última consulta. Dados dos outros autores mostram taxas de metástases para estes tumores de 50 e 75% e taxas de óbito de 75% e 100% (GUIMARÃES *et al.* 2009) (CUBILLA, 2008).

Analisando o subtipo basalóide, foi observada 27,3% de metástases para linfonodos; Guimarães *et al.* (2009) encontraram 50% e Cubilla (2008) 67%. Óbito na presente série de foi de 18,5% dos casos, comparadas a 21% e 60% nas duas séries citadas acima, respectivamente.

O que observamos é que estes subtipos têm evoluções diferentes, mas quando analisamos as curvas de sobrevida a ausência de significância estatística nos aponta que outros fatores podem estar influenciando ainda mais o prognóstico destes pacientes. Cubilla (2008) corrobora com nossa observação, mostrando que há diferença entre os subtipos, mas que outros fatores já definidos como espessura, grau de diferenciação e invasões perineurais podem ser mais importantes.

O CaPe é uma doença complexa com evoluções desde indolentes até rapidamente fatais. Neste contexto o papel do patologista é de fundamental importância norteando e indicando a evolução dos pacientes, através de identificação de subtipos especiais assim como de outros aspectos bem estabelecidos como grau de diferenciação, invasão de

estruturas adjacentes, invasões angiolinfática e perineural e padrão de invasão, que devem estar sempre presentes em um laudo claro e completo

Conhecer melhor a real situação da doença no Estado permite a continuidade de um trabalho de investigação que possa trazer novas informações sobre esta doença, essencialmente de países pobres e que fica esquecida nos grandes centros de pesquisa internacionais. Assim como foi feito com o carcinoma de colo uterino, que possibilitou melhor controle e tratamento precoce da doença, talvez nossos dados possibilitem criação de programa específico visando a população mais atingida pela doença com esclarecimentos, diagnóstico precoce e tratamento para diminuir a incidência e morbidade desta triste realidade da doença em nosso país. A investigação de mecanismos patogénéticos e principalmente da participação de agentes infecciosos isoladamente ou em associação com outros fatores, bem como vias moleculares envolvidas requer um esforço multidisciplinar e interinstitucional.

7 CONCLUSÃO

- 1) Câncer de pênis é um problema de saúde pública em nosso meio e no Brasil que atinge indivíduos de baixa condição sócio-econômica e baixa escolaridade.
- 2) O diagnóstico com frequência é feito em doença avançada resultando em taxas elevadas de morbi/mortalidade em nosso meio e em relação aos pacientes do SUS.
- 3) Há evidências histológicas de alta associação com o HPV.
- 4) Indivíduos abaixo de 40 anos de idade apresentaram doença mais agressiva (maior taxa de metástases para linfonodos, predominância de padrão infiltrativo, maiores taxas de infiltração perineural e maiores taxas de recidiva) que indivíduos mais velhos.

8 REFERÊNCIAS

BARBOSA JUNIOR, A.A; ATHANAZIO, P.R; OLIVEIRA, B. Câncer de pênis: estudo da sua patologia geográfica no Estado da Bahia, Brasil. **Rev. Saúde Publ.**, v.18, p.429-435, 1984.

BARROS, E.N; MELO, M.C.B. Câncer de pênis: perfil sócio-demográfico a respostas emocionais à penectomia em pacientes atendidos no Serviço de Psicologia do Hospital de Câncer de Pernambuco. **Rev. SBPH.**, v. 12, n.1, p. 99-11, jan. 2009.

BEZERRA, A.L; LOPES, A; SANTIAGO, G.H; RIBEIRO, K.C.B; LATORRE, M.R.D.O; VILLA, L. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis. Analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. **Cancer.**, v 191, p. 2315–21. 2001

BURGERS, J.K; BALALAMENT, R.A; DRAGO, J.R. Penile cancer: clinical presentation, diagnosis and staging. **Urol. Clin. North Am.**, v.16, n. 2, p 247-56, may. 1992.

BUSBY, J.E; PETTAWAY, C.A. What's new in the management of penile cancer? **Curr. Opin. Urol.**, v. 15, n. 5, sep, p. 350-357. 2005.

CUBILLA, A.L; DILNER, J; SCHELLHAMMER, P. Malignant epithelial tumors. In: EBLE, G.; SAUTER, J.; EPSTEIN (Eds.). **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs.** Lyon: IARC Press, 2004. chap. 3, p. 281-290.

CUBILLA, A.L; REUTER, V; VELAZQUEZ, E; PIRIS, A; SAITO, S; YIONG, R.H. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. **Int. J. Surg. Pathol.**, v.9, n.2, p. 111-120, apr. 2001.

CUBILLA, A.L. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. **World J. Urol.**, v.27, n. 2, p.169-177, apr, 2009.

DALING, J.R; MADELEINE, M.M; JOHNSON, L.G; SCHWARTZ. S.M; SHERA, K.A., WURSCHEER, M.A; CARTER. J.J; PORTER, P.L; GALLOWAY, D.A; MCDUGALL. J.K; KRIEGER, J.N. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus an smoking in *in situ* and invasive disease. **Int. J. Cancer**, v.116, n. 4, p. 606-616, sep. 2005.

EDGE SB, BYRD DR, CARDUCCI MA, COMPTON CC. **AJCC Cancer Staging Manual**. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.

FAVORITO, L.A; NARDI, A.C; ROSALSA, M; ZEQUI, S.C; SAMPAIO, F.J; GLINA, S. Epidemiologic study on penile câncer in Brazil. **Int. Braz. Urol.**, v. 34, n. 5, p. 587-591. oct. 2008.

FRISCH, M; FRIIS, S; KJAER, S.K; MELBYE, M. Falling incidence of penis cancer in an uncircumcised population (Denmark 1943-90). **Br. Med. J.**, v. 311, n. 7018, p. 1471. dec. 1995.

GIRARD, F; FUCHS, P; HAAS, J. Prognostic importance of human papillomavirus type 16 DNA in cervical cancer. **Cancer**, v. 69, n. 10, May ,p. 2502-4. 1992.
8.

GREGORI, L; CUBILLA, A.L; REUTER, V.E; HASS, G.P; LANCASTER, W.D. Preferential association of human papillomavirus with high grade histologic variants of penile-invasive squamous cell carcinoma. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 87, n. 22, nov, p.1705-1709. 1995.

GUIMARÃES, G.C; DA CUNHA, I.W; SOARES, F.A; LOPES, A; CHAUX, A; VELAZQUEZ, E.F; AYALA, G; CUBILLA, A.L. Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. **J. Urol.**, v. 182, n. 2, aug, p. 528-534. 2009

GUIMARÃES, G.C; LOPES, A; CAMPOS, R.S; ZEQUI, SDE C; LEAL, M.L; CARVALHO, A.L; DA CUNHA, I.W; SOARES, F.A. Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis: new prognostic factor for predicting risk of lymph node metastasis. **J. Urol.**, vol 68, vol. 1, jul, p. 148-153. 2006.

HARISH, K; RAVI, R. The role of tobacco in penile carcinoma. **Bris. J. Urol.**, vol 75, n. 3, mar, p. 375-377. 1995.

HERR, H.W, et al. Cancer of the urethra and penis. In: Devita, V.T.Jr.; Hellman, S.; Rosenberg, S.A. **Cancer: principles and practice of oncology**, v. 6. 2001.

HOREMBLAS, S; VAN TINTEREN, H; DELEMARRE, J.F; MOONEN, L.M; LUSTIG, V; KROGER, R. Squamous cell carcinoma of the penis: accuracy of tumor, nodes and metastasis classification system, and role of lymphangiography, computerized tomography scan and fine needle aspiration cytology. **J. Urol.**, v. 146, n. 1, nov, p.1279-1283. 1991.

HOWE, R.S; HODGES, F.M. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. **JEAVD.**, v.20, p. 1046-1056. 2006.

JAKOBSSON, P.A. Histologic grading of malignancy and prognosis in glottic carcinoma of the larynx. **Can. J. Otolaryngol.**, v.4, n.5, p.885-892. 1984.

KROON, B.K; HOREMBLAS, S; ESTOURGIE, S.H; LONT, A.P; VALDÉS OLMOS, R.A; NIEWEG, O.E. How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. **J. Urol.**, v. 171, n. 6 pt 1, jun, p.2191-2194. 2004.

KROON, B.K. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastasis. **J. Urol.**, v 173, mar, p. 816-819. 2005

LOPES, A; BEZERRA, A.L.R; PINTO, C.A.L; SERRANO, S.V; DE MELLO, C.A; VILLA, L.L. 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.**, v. 168, n. 1, jul, p. 81-86. 2002.

LOPES, A.A; HIDALGO, G.S; KOWALSKI, L.P; TORLONI L.P; ROSSI, B.M; FONSECA, F.P. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. **J. Urol.**, v.156, n.5, nov, p.1637–1642. 1996.

MADEN, C; SHERMAN, K.J; BECKMAN, H.G.T; HISLOP, T.G; THE, C.Z; ASHELEY, R.L; DALING, J.R. History of circumcision, medical conditions and sexual activity and risk of penile cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, vol. 85, n. 1, jan, p. 9-24. 1993.

MADKKAN, V.K; COOK-NORRIS, R.H; STEADMAN, M.C; STEADMAN, M.C; ARORA, A; MENDOZA, N; TYRING, S.K. The oncogenic potential of human papillomavirus: a review on the role of host genetics and environmental cofactors. **Br. J. Dermatol.**, v. 157, n. 2, aug, p. 228-241. 2007.

MCCANCE, D.J; KALACHE, A; ASHDOWN, K; ANDRADE, L; MENEZES, F; SMITH, P; DOLL R. Human papillomavirus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. **Int. J. Cancer** , vol 37, n.1, jan, p. 55-59. 1986.

MCDUGAL, W.S. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological features and human papillomavirus DNA prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. **Am J Surg. Pathol.**, vol 25, n. 4, oct, p. 673-678. 2001.

MCKINNEY, C.M; KLINGER, E.L; PANETH-POLLAK, R; SCHILLINGER, J.A; GWYNN, R.R; FRIEDEN, T.R. Prevalence of adult male circumcision in the general population and a population at increased risk for HIV/AIDS in New York city. **Sex. Transm. Dis.**, vol 35, n. 9, sep, p.814-817. 2008.

MOSCONI, A.M; ROILA, F; GATTA, G;. THEODORE, C. Cancer de penis. **Criticals Rewies In Oncology/Hematology**, vol. 53, n.2, feb, p. 165-177. 2005.

NARAYAMA, A.S; ONLEY, L.E; LOENING, A.S. Carcinoma of the penis, analysis of 219 cases. **Cancer**, v.15, n.10, may, p. 2185-2191. 1982.

NASCA, M.R; INNOCENZI, D; MICALLI, G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.41, n. 6, dec, p. 911-914. 1999.

NAUMANN, C.M; ALKATOUT, I; HAMANN, M.F; AL-NAJAR, A; HEGELE, A; KORDA, J.B; BOLENZ, C; KLÖPPEL, G; JÜNEMANN, K.P; VAN DER HORST, C. Interobserver variation in grading and staging of squamous cell carcinoma of the penis in relation to the clinical outcome. **Urol. Oncol.**, v.103, n.12, feb, p.1600-1665. 2009.

ORNELLAS, A.A; NÓBREGA, B.L; WEI KIN CHIN, E; WISNESCKY, A; DA SILVA, P.C; DE SANTO, S.A.B. Prognostic factors in invasive squamous cell carcinoma of the penis: analysis of 196 patients treated at the brazilian national cancer institute. **J. Urol.**, v.180, n.4, aug, p. 1354-1359. 2008.

POWELL, J; ROBSON, A; CRANSTON, D; WOJNAROWSKA, F; TURNER, R. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. **Br. J. Dermatol.**, v. 145, n.1, jul, p. 85-89, 2001.

POW-SANG, M.R; BENAVENTE, V; POW-SANG, J.E; MORANTE, C; MEZA. L; BAKER, M; POW-SANG, J.M. **Cancer Control**, v. 9, n. 4, jul-aug, p. 305-314. 2002.

RAJAIAN, S; GOPALAKRISHNAN, G; KEKRE, N.S. Auto amputation of penis due to advanced penile carcinoma. **Urol.**, v. 75, n.2, feb, p. 253-254. 2010.

RAJU, G.C; NARAYNSINGH, V; VENU, P.S. Carcinoma of penis in the West Indies: a Trinidad Study. **Trop. Geogr. Med.**, v. 37, n. 4, dec, p. 334-336. 1985.

RAVI, R. Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. **Brit. J. Urol.**, v. 72, n.5, nov, p. 817-819. 1993.

RIPPENTROP, J.M; JOSYN, S.A; KONETY, B.R. Squamous cell carcinoma of the penis. Evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and results program. **Cancer**, v. 101, n. 6, sep, p.1357-1362. 2004.

IBGE. Censo Demográfico da População do Brasil. 2000. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br> . Acesso em: 19 mai. 2010.

SCHEINER, M.A; CAMPOS, M.M; ORNELLAS, A.A; CHIN, E.W, ORNELLAS, M.H; ANDRADE-SERPA, M.J. Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. **Int. Braz. J. Urol.**, v. 34, n. 4, aug, p.476-478. 2008.

SCHOEN, E.J; OEHLI, M; COLBY, C.J; MACHIN, G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. **Pediatrics**, v. 105, n. 3, mar, p. 1-4. 2000.

SORIA, J.C; FIZAZI, K; PIRON, D; KRAMAR, A; GERBAULET, A; HAIE-MEDER, C; PERRIN, JL; COURT, B; WIBAULT, P; THÉODORE, C. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in a monocentric study with a conservative policy. **Ann. Oncol.**, v. 8, n.11, nov, p. 1089-1098. 1997.

SOLSONA, E; ALGABA, F; HORENBLAS, S; PIZZOCARO, G; WINDAHL, T. European Association of Urology. EUA guidelines on penile cancer. **Eur. Urol.**, v. 46, n.1, jul, p. 46: 1-8. 2004.

TANIS, P.J; LONT, A.P; MEINHARDT, W; OLMOS, R.A; NIEWEG, O.E; HORENBLAS, S. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. **J. Urol.**, v. 168, n. 1, jul, p.76-80. 2002.

TSENG, F.H; MORGENSTERN, H; MARCK, T; PETERS, R.K. Risk factors for penile cancer: results of population-based case-control study in Los Angeles County (United States). **Causes Control**, v. 12, n. 3, apr, p. 267-277. 2001.

VAN HOWE, R.S; HODGES, F.M. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v. 20, n. 9, oct, p.1046-1054. 2006.

VATANASAPT, V; MARTIN, N; SRIPLUNG, H; CHINDAVIJAK, K; SONTIPONG, S; SRIAMPORN, H; PARKIN, D.M; FERLAY, J. Cancer incidence in Thailand, 1988-1991. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 4, n. 5, jul-aug, p. 475-483, 1995.

VELAZQUEZ, E.F; AYALA, G; LIU, H; CHAUX, A; ZANOTTI, M; TORRES, J; CHO, SI; BARRETO, J.E; SOARES F; CUBILLA, A.A. Histologic Grade and Perineural Invasion are More Important Than Tumor Thickness as Predictor of Nodal Metastasis in Penile Squamous Cell Carcinoma invading 5 to 10mm. **Am. J. Surg. Pathol.**, v. 32, n. 7, p. 974-978. 2008.

WATERHOUSE, J; MUIR, C; CORREA, P. Cancer incidence in five continents. **IARC Sci. Publ.**, V. 4, p.750-751. 1982.

WINKELSTEIN, W. Smoking and cancer of the uterine cervix:hypothesis. **Am. J. Epidemiol.**, v. 106, n. 4, oct, p. 257-259. 1977.

YOUNG, R.H; SRIGLEY, J.R; AMIN, M.B. Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra, and Penis. Washington, D.C.: **Armed Forces Institute of Pathology**, v. 28. 2000.

SBU. Primeiro censo epidemiológico sobre o câncer de pênis 2007. Disponível em: http://www.sbu.org.br/pdf/bolu_232-2007.pdf. Acesso em: 30 mai. 2010.

ANEXO 1: FICHA DE AVALIAÇÃO DE DADOS

Dados do laudo Anátomo-Patológico**E (data de admissão):****Nome:****Número de prontuário:****Idade:****Número do AP:****Número de blocos:****Número de Lâminas:****Procedimento:**

- Biópsia Amputação parcial Amputação total
 Linfadenectomia Emasculação Não especificado

Tamanho do tumor:**Distancia da margem:****Tamanho da peça:****Localização:**

- Prepúcio Glândula Sulco coronal Corpo
Outros Não especificado
 Vegetante Úlcero-vegetante Nodular Ulcerado
 Outros

Infiltração:Infiltração de corpo esponjoso: Não PresenteInfiltração de corpo cavernoso: Não PresenteInfiltração de uretra: Não PresenteInfiltração de órgãos adjacentes: Não PresenteAlteração sugestiva de infecção viral: Não Presente**Diagnóstico:**

Dados de Prontuário

Identificador do paciente:

Data de admissão:

Idade à admissão:

Data de nascimento:

Residência:

Contato:

Naturalidade:

Profissão:

Instrução: () Analfabeto () Fundamental incompleto () Fundamental completo ()

Médio incompleto () Médio completo () Superior incompleto

Estado civil: () Solteiro () Casado () Separado () Ignorado

() Viúvo

Orientação sexual: () Hetero () Homo () Bi () Ignorado

Hábitos sexuais: () Parceiro único () Parceiros múltiplos () Ignorado

Idade do primeiro coito:

Cor da pele: () Branca () Amarela () Negra () Ignorado () Parda

Doença prévia: () Ferida () Dor () Inflamação () Disúria

() Prurido () Sangramento () outros

Tempo de evolução:

Antecedentes venéris: () Não

() Sim

Postectomia: () Não () Não referido

() Sim () Ao nascimento () Idade adulta () Recente () Ignorado

Fimose: () Sim () Não () Não referido

Tabagismo:

() Não () Sim cigarros/ dia; anos; () Ignorado

Etilismo:

() Não () Sim

Data da cirurgia:

Cirurgia:

() Amputação parcial () Amputação total () Exérese da lesão ()

Postectomia () Emasculação () Não descrita

Complicações da amputação: () Não

Infecção Deiscência Estenose Hemorragia Ignorado

Recidiva: Não Sim Data / /

Local da recidiva: Coto Regional Pulmão Ossos Fígado

Outros

Metástase linfonodal: Sim

Inguinal Inguino-ilíaco ignorado

Direito Esquerdo

Esvaziamento linfonodal: Sim Não

Data do esvaziamento: / /

Inguinal Inguino-ilíaco ignorado

Direito Esquerdo

Complicações da linfadenectomia: Não

Infecção Deiscência Hematoma Necrose Linfedema

Rotura de vasos.

Radioterapia: Sim tempo/ciclos Não

Quimioterapia: Sim tempo/ciclos Não

Data do último seguimento:

Situação do seguimento: Vivo s/doença Vivo c/doença Óbito p/câncer

Óbito p/outras causas Perdido de vista.

Estadiamento cT: T1 T2 T3 T4 T5 Tx

Estadiamento cN: N0 N1 N2 N3 N4 Nx

Estadiamento cM: M0 M1 Mx

REVISÃO DAS LÂMINAS

Número do AP:

Grau de diferenciação: () Bem diferenciado () Moderadamente diferenciado

() Pouco diferenciado () Não classificado.

Espessura do tumor: () Até 1 mm () 1-5 mm () >5 mm

Permeação linfática: () Não () Presente

Embolização venosa: () Não () Presente

Permeação perineural: () Não () Presente

Infiltração de corpo esponjoso: () Não () Presente

Infiltração de corpo cavernoso: () Não () Presente

Infiltração de uretra: () Não () Presente

Infiltração de órgãos adjacentes: () Não () Presente

Alteração sugestiva de infecção viral: () Não () Presente

Inflamação: () Discreta () Moderada () Intensa () Eosinofílica

Reclassificação segundo a OMS/ 2004:

() Carcinoma epidermóide usual () Basalóide

() Sarcomatóide () Misto tipos:

() Adenoescamoso. () Condilomatoso

() Warty () Papilífero

Total de linfonodos examinados:

Total de linfonodos comprometidos:

Lateralidade de linfonodos comprometidos:

Cadeia de linfonodos positiva: () Inguinal () Inguinal e ilíaca () Ilíaca

() Ignorado