

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E OFTALMOLOGIA

**FATORES DE RISCO E PROGNÓSTICO NO CÂNCER DE PÊNIS: UM ESTUDO
EPIDEMIOLÓGICO**

Rodrigo Guimarães Corradi

2022

RODRIGO GUIMARÃES CORRADI

**FATORES DE RISCO E PROGNÓSTICO NO CÂNCER DE PÊNIS: UM ESTUDO
EPIDEMIOLÓGICO**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Cirurgia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Professor Orientador: Marcelo Henrique Mamede
Lewer

BELO HORIZONTE

2022

Corradi, Rodrigo Guimarães.

C823f Fatores de risco e prognóstico no câncer de pênis [manuscrito]: um estudo epidemiológico. / Rodrigo Guimarães Corradi. - - Belo Horizonte: 2021.

72f.: il.

Orientador (a): Marcelo Henrique Mamede Lewer.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias Penianas. 2. Epidemiologia. 3. Sobrevida. 4. Excisão de Linfonodo. 5. Canal Inguinal. 6. Dissertação Acadêmica. I. Lewer, Marcelo Henrique Mamede. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WJ 790

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

FATORES DE RISCO E PROGNÓSTICO NO CÂNCER DE PÊNIS: UM ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO

RODRIGO GUIMARÃES CORRADI

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia vinte e um de março de dois mil e vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

ELINEY FERREIRA FARIA
HOSPITAL FELICIO ROCHO

RENATO SANTIAGO GOMEZ
UFMG

BRUNO MELLO RODRIGUES DOS SANTOS
UFMG

MARCELO HENRIQUE MAMEDE LEWER - Orientador
UFMG

Belo Horizonte, 21 de março de 2022.



Documento assinado eletronicamente por Bruno Mello Rodrigues dos Santos, Professora do Magistério Superior, em 21/03/2022, às 20:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Marcelo Henrique Mamede Lewer, Professor do Magistério Superior, em 22/03/2022, às 07:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Renato Santiago Gomez, Presidente de comissão, em 22/03/2022, às 16:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Eliney Ferreira Faria, Usuário Externo, em 20/04/2022, às 17:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 1318426 e o código CRC 04369988.

DEDICATÓRIA

Para a minha esposa, Rafaela, por todo o apoio e carinho durante todo esse processo, além da revisão gramatical. Também para a nossa pequena Sofia, que ainda está por vir. Aos meus pais, Adauton e Mara, por todo o tempo e recursos que investiram para que eu chegasse até aqui.

Ao Professor Marcelo Mamede, pela orientação esclarecedora e pela imensa ajuda com a análise estatística.

Aos pacientes, que cederam seus dados em nome do avanço científico e de uma melhor compreensão dessa doença.

AGRADECIMENTOS

Ao colega urologista e amigo Dr André Salazar, pelos conselhos e por compartilhar seu conhecimento teórico e prático.

À equipe de Urologia do Instituto Mário Penna, pela ajuda no esclarecimento das dúvidas nos prontuários e pelos ensinamentos no manejo do Câncer de Pênis.

Agradeço aos membros da banca, pela disponibilidade em participar da defesa, contribuindo assim para minha formação.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

O Câncer de Pênis (CP) é uma neoplasia rara. O fator prognóstico mais importante nessa doença é o acometimento linfonodal inguinal. A linfadenectomia inguinal é o método mais acurado para o estadiamento dos linfonodos. Porém, devido a alta morbidade e grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, modalidades de estadiamento alternativas têm sido pesquisadas. O presente estudo tem como objetivo avaliar fatores de risco e determinar prognóstico de pacientes com CP. Uma avaliação retrospectiva foi conduzida em prontuários de 84 homens diagnosticados com CP, entre março de 2014 e março de 2019. A idade média encontrada foi de 58,7 (\pm 13) anos. O sítio mais comum de localização do tumor primário foi a glândula, seguida do prepúcio e do corpo peniano. Trinta e oito (45,2%) pacientes foram submetidos a linfadenectomia inguinal. Os motivos para a realização do procedimento foram estágio avançado (pT2 e acima) do tumor primário e nódulos palpáveis no exame físico (cN+). A análise estatística univariada evidenciou que os fatores de risco significativos para sobrevida global foram invasão do corpo peniano ($p < 0,05$; IC95% 1,19 – 17,67), invasão angiolinfática ($p < 0,05$; IC 1,06 – 16,19), acometimento da túnica Dartos ($p < 0,05$; IC95% 1,55- 183,21), invasão de corpo esponjoso ($p < 0,05$; IC95% 1,15 – 39,39) e cavernoso ($p < 0,05$; IC95% 1,32 – 19,9), além de disseminação linfonodal ($p < 0,05$; IC95% 7,99 – 284,44). Na análise temporal de Cox Proportional para sobrevida global, seguiram como fatores de piora invasão de corpo peniano ($p < 0,05$; IC95% 1,11 – 12,01), invasão angiolinfática ($p < 0,05$; IC95% 1,01 – 11,80) e da túnica Dartos ($p < 0,05$; IC95% 2,02 – 29,27), além do acometimento linfonodal ($p < 0,05$; IC95% 4,55 – 98,31) e lesão primária mais avançada ($p < 0,05$; IC95% 1,05 – 11,35). Em relação à sobrevida livre de doença, foram evidenciados como fatores de risco significativos principalmente o acometimento linfonodal ($p < 0,05$; IC95% 4,57 – 25,64), linfonodos clinicamente palpáveis ($p < 0,05$; IC95% 1,38 – 8,97) e infiltração de corpo cavernoso ($p < 0,05$; IC95% 1,12 – 5,72). Na análise multivariada de sobrevida foram estabelecidos como fatores independentes acometimento linfonodal ($p < 0,05$; IC95% 4,82 – 294,74) e linfonodos clinicamente palpáveis ($p < 0,05$; IC95% 1,42 – 45,8), sendo que o primeiro foi significativo também como fator independente para sobrevida livre de doença em análise multivariada. No seguimento oncológico, a maior parte dos pacientes se mostrou livre de doença. Daqueles que apresentaram recorrência, 12 (14,3%) foram em linfonodos inguinais e apenas 3 no sítio primário peniano. Os pacientes com invasão linfonodal (pN+) necessitaram de mais tratamentos invasivos, como cirurgia de resgate, quimioterapia ou radioterapia local. Onze pacientes

(13,1%) morreram de CP nesse estudo, sendo 9 devido a doença metastática (M+). O tempo entre o desenvolvimento de metástases e o óbito foi em média 13,2 meses, sendo a mortalidade nos pacientes M+ de 55,6%. O presente estudo conseguiu confirmar diversos fatores de pior prognóstico para o CP, podendo assim orientar futuros ensaios clínicos.

Palavras-chave: Câncer de Pênis, Epidemiologia, Sobrevida Global, Linfadenectomia Inguinal

ABSTRACT

Penile Cancer (PC) is a rare neoplasm. The most important prognostic factor in PC is lymph node (LN) involvement. Inguinal Lymphadenectomy (ILN) is the most accurate method for LN staging. Due to high morbidity and quality of life impairment, alternative staging modalities have been researched. This study aims to assess risk factors to determine prognosis in PC patients.

A retrospective review was conducted on 84 males diagnosed with PC, between March 2014 and March 2019. Median age was 58.68 (\pm 12.98) years. The most common site for primary tumor was the glans, followed by foreskin and body of the penis. Thirty-Eight (45.2%) patients underwent ILN. The main reasons were primary tumor staging (pT2 and up) and palpable nodes in physical examination. Univariate analysis showed that significant risk factors were invasion of: penile body ($p < 0,05$; IC95% 1.19 – 17.67), lymph vascular ($p < 0,05$; IC 1.06 – 16.19), Dartos ($p < 0,05$; IC95% 1.55- 183.21), Corpus Spongiosum ($p < 0,05$; IC95% 1.15 – 39.39), Corpora Cavernosa ($p < 0,05$; IC95% 1.32 – 19.9) and Lymph nodes ($p < 0,05$; IC95% 7.99 – 284.44).

In Cox Proportional overall survival (OS) analysis, penile body invasion ($p < 0,05$; IC95% 1.11 – 12.017), lymph vascular invasion ($p < 0,05$; IC95% 1.01 – 11.80), Dartos invasion ($p < 0,05$; IC95% 2.02 – 29.27), lymph node invasion ($p < 0,05$; IC95% 4.55 – 98.31) and more advanced primary lesion ($p < 0,05$; IC95% 1.05 – 11.35) were associated with worst prognosis. Regarding recurrence and distant metastasis, the most important risk factors were lymph node invasion ($p < 0,05$; IC95% 4.57 – 25.64), clinically palpable inguinal nodes ($p < 0,05$; IC95% 1.38 – 8.97) and corpora cavernosa infiltration ($p < 0,05$; IC95% 1.12 – 5.72). On a multivariate analysis, worst OS was related to lymph node invasion ($p < 0,05$; IC95% 4.82 – 294.74) and clinically palpable inguinal nodes ($p < 0,05$; IC95% 1.42 – 45.8), being the first also related to worst disease-free survival.

In follow up, most patients stayed disease free. From those who presented recurrence, 12 were inguinal lymph nodes and 3 in primary tumor site. PN+ patients required more invasive treatment, such as rescue surgery, chemotherapy or local radiotherapy. Eleven patients (13.1%) died from PC in this series, 9 from metastatic disease. Time from metastasis and death was 13,2 months, and mortality in M+ patients 55,6%.

In this study we were able to confirm several risk factors for PC.

Keywords: Penile Cancer, Epidemiology, Overall Survival, Inguinal Lymphadenectomy

LISTA DE FIGURAS

Figura	Descrição	Página
Figura 1	Curva de tempo de recorrência e metástases em pacientes cN+	48
Figura 2	Curva de tempo de recorrência e metástases em pacientes pN+	49
Figura 3	Curva de sobrevida global de pacientes cN+	50
Figura 4	Curva de sobrevida global de pacientes pN+	51

LISTA DE TABELAS

Tabela	Descrição	Página
Tabela 1	Dados Demográficos	34
Tabela 2	Dados Clínicos	35
Tabela 3	Dados Peroperatórios	36
Tabela 4	Dados Anátomo-patológicos Tumor Primário	37
Tabela 5	Sítios de Invasão Tumoral Primária	38
Tabela 6	Dados Anátomo-patológicos Linfonodos Inguinais	39
Tabela 7	Motivo Para Realização de Linfadenectomia Inguinal	40
Tabela 8	Momento da Identificação dos Linfonodos Inguinais	40
Tabela 9	Estadiamento patológico	41
Tabela 10	Dados de Seguimento Oncológico	43
Tabela 11	Recorrência e Óbito	44
Tabela 12	Teste Qui-quadrado dos fatores de risco no CP	45
Tabela 13	Análise Univariada de Regressão Logística para pN	46
Tabela 14	Análise Univariada de Regressão Logística para Recorrência e/ou metástases	46
Tabela 15	Análise Univariada de Regressão Logística para sobrevida global	47
Tabela 16	Análise Univariada de Cox Proportional para recorrência e/ou metástases	48
Tabela 17	Análise Multivariada de Cox Proportional para Recorrência e/ou metástases	49
Tabela 18	Análise Univariada de Cox Proportional para sobrevida global	50
Tabela 19	Análise Multivariada de Cox Proportional para sobrevida global	51

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Descrição
^{18}F	Flúor-18
^{18}F -FDG	Fluorodesoxiglicose marcada com Flúor-18
<i>c-MYC</i>	Oncongene <i>c-MYC</i>
CCE	Carcinoma células escamosas
cN	Classificação clínica linfonodal
cN-	Linfonodo negativo clinicamente
cN+	Linfonodo positivo clinicamente
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
COX2	Ciclooxigenase tipo 2
CP	Câncer de pênis
CT	Tomografia computadorizada
cT	Classificação clínica do tumor
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
DSNB	Biópsia dinâmica de linfonodo sentinela
FDG	Fluorodesoxiglicose
GLUT – 1	<i>Glucose transporter 1</i>
HPV	Vírus Papiloma Humano
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
LN-	Linfonodos não acometidos
LN+	Linfonodos positivos
LND	Linfadenectomia
M+	Metástases positivas
PET	Tomografia Emissão de Pósitrons
PET/CT	Tomografia Emissão de Pósitrons com tomografia computadorizada
pM	Classificação das metástases pelo sistema TNM patológico
pN	Classificação dos linfonodos pelo sistema TNM patológico
pN-	Linfonodo negativo patológico
pN+	Linfonodo positivo patológico

pT	Classificação dos tumores pelo sistema TNM patológico
RM	Ressonância magnética
SD	Desvio padrão
SUVmax	Valor de captação padronizado máximo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNM	Tumor-Linfonodo-Metástase

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	15
2- REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1- Epidemiologia	17
2.2 Fatores de risco	18
2.2.1- <i>Fimose</i>	18
2.2.2- <i>Tabagismo</i>	18
2.2.3- <i>Hábitos sexuais</i>	19
2.2.4- <i>Papiloma Vírus Humano (HPV)</i>	19
2.3- Patologia	20
2.3.1- <i>Subtipos histológicos</i>	20
2.3.2- <i>Análise patológica</i>	20
2.3.3- <i>Grau de diferenciação celular</i>	21
2.3.4- <i>Invasão Angiolinfática e Perineural</i>	21
2.4- Estadiamento TNM	22
2.5- Diagnóstico	22
2.5.1- <i>Clínico</i>	22
A) <i>Lesão primária</i>	22
B) <i>Linfonodos Inguinais</i>	23
2.5.2- <i>Complementar</i>	23
A) <i>Lesão primária</i>	23
B) <i>Linfonodos Inguinais</i>	24
B.1) <i>Pacientes sem linfonodos inguiniais palpáveis (cN-)</i>	24
B.2) <i>Pacientes com linfonodos inguiniais palpáveis (cN+)</i>	25
2.6- Tratamento	25
2.6.1- <i>Tratamento da lesão primária</i>	25
2.6.2- <i>Tratamento dos linfonodos</i>	27
3- JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	29
4- OBJETIVOS	30
4.1- Primário	30
4.2- Secundário	30
5- METODOLOGIA	31

5.1- Aspectos Éticos	31
5.2- Caracterização da Amostra	31
5.3- Tratamento Cirúrgico e Análise Patológica	32
5.4- Análise de evolução clínica e sobrevida.....	33
5.5- Análise Estatística	33
6- RESULTADOS	35
6.1- Demográficos.....	35
6.2- Estadiamento clínico.....	35
6.3- Procedimentos cirúrgicos	36
6.4 Análise patológica.....	38
6.5- Classificação e estadiamento patológicos.....	42
6.6- Acompanhamento oncológico	43
6.7- Análise Prognóstica.....	45
7- DISCUSSÃO	53
8- CONCLUSÃO.....	59
9- REFERÊNCIAS.....	60
10- ANEXOS.....	66

1- INTRODUÇÃO

Os tumores do pênis são neoplasias incomuns. Nos últimos anos, houve aumento no número de casos e, proporcionalmente de óbitos. O diagnóstico pode ser desafiador para o médico assistente na atenção básica, sendo muitas vezes difícil até para urologistas experientes o manejo dessa doença. Embora raro em países mais desenvolvidos, como na América do Norte e Europa, em continentes como Ásia, África e América do Sul emerge como problema de saúde pública (*AMERICAN CANCER SOCIETY*, 2021; *SCHOFFER et al*, 2019).

Diversos fatores se mostraram significativos para a evolução do Câncer de Pênis (CP), porém ainda assim essa neoplasia é pouco entendida. Sabidamente o acometimento dos linfonodos inguinais é o principal fator prognóstico dos pacientes. Porém, a linfadenectomia inguinal é uma cirurgia com alta taxa de complicação e elevada morbidade a curto e a longo prazo. Por isso, a seleção dos pacientes a serem submetidos a esse procedimento é de extrema importância (*STUIVER*, 2013).

Recentemente, novos métodos de estadiamento inguinal não invasivo foram propostos, com destaque para a biópsia de linfonodo sentinela utilizando Tecnécio-99m (*Dynamic sentinel-node biopsy - DSNB*) e o PET/CT com o análogo da glicose marcado ^{18}F -FDG. Contudo, a maneira ideal para avaliar os linfonodos inguinais ainda não está bem estabelecida (*NAUMANN*, 2015; *SALAZAR*, 2019).

Na tentativa de avaliar o risco de acometimento linfonodal, diversos fatores clínicos e patológicos vêm sendo estudados. Um menor grau de diferenciação celular, invasão angiolinfática e perineural e estágio patológico mais avançado são alguns fatores avaliados no tumor primário. A presença de linfonodos clinicamente palpáveis também já foi questionada como maior risco para acometimento inguinal (*BRIERLEY*, 2017; *HAKENBERG*, 2020).

Tendo isso em mente, foi identificada a necessidade de estabelecer e/ou confirmar fatores prognósticos nesses doentes. O presente estudo tem, portanto, o objetivo de avaliar o valor prognóstico de fatores de risco de pacientes com câncer de pênis para a determinação de acometimento linfonodal inguinal, recorrência tumoral ou metástases e sobrevida global. Além disso, os achados clínicos cirúrgicos e histopatológicos serão correlacionados com os fatores de risco identificados para a elaboração de um possível modelo prognóstico.

O presente estudo se faz necessário para que fatores de risco de sobrevida global, acometimento linfonodal e presença de metástases sejam identificados. Com isso, não somente pacientes poderão ser abordados cirurgicamente de forma precoce quando indicado, como

aqueles com doença de baixo risco serão poupados de um procedimento extremamente mórbido. Além disso, essa análise retrospectiva pode no futuro servir de base para e referencial para a elaboração de ensaios clínicos e estudos prospectivos, levando assim à mudança na prática clínica diária. Portanto, essa série terá um importante impacto no manejo e no controle dos pacientes diagnosticados com câncer de pênis.

2- REFERENCIAL TEÓRICO

2.1- Epidemiologia

O câncer de pênis (CP) é uma doença considerada rara no mundo. Nos Estados Unidos, houve um aumento no diagnóstico e nos óbitos nos últimos anos, observando-se, no ano de 2015, cerca de 1.820 novos casos e 310 mortes por CP e, em 2021, são estimados cerca de 2.210 novos casos e 460 mortes (*AMERICAN CANCER SOCIETY*, 2021). Em regiões subdesenvolvidas como a América do Sul, a África e alguns países Asiáticos, o CP apresenta incidência bem mais significativa. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o CP representa até 2% dos cânceres em homens, sendo mais prevalente nas regiões Norte e Nordeste, onde pode representar até 17% dos tumores malignos masculinos, se tornando claramente um problema de saúde pública. Foram registradas 458 mortes por CP no Brasil em 2019 (INCA, 2021). A incidência na Europa tem se mantido estável, com relatos esparsos de maior número de casos em países como Dinamarca e Reino Unido.

A incidência aumenta com a idade, sendo que o pico ocorre em torno da sexta década de vida. Pelo menos um terço dos casos está ligado à infecção pelo vírus HPV, o que pode explicar a grande variação na incidência entre países desenvolvidos e em desenvolvimento (CHAUX, 2013).

Estudos recentes brasileiros mostraram uma alta prevalência do CP nos estados mais pobres, especialmente no Maranhão, com 286 casos registrados entre 2004 e 2014, com uma média de 13,89 por 100.000 homens nesse período, com idade média de $56,8 \pm 15,7$ anos (COELHO et al, 2018). Uma atualização desse estudo foi realizada coletando dados até 2018, com 402 casos registrados (VIEIRA et al, 2020). No estado do Rio de Janeiro, 230 homens diagnosticados com CP foram avaliados entre 2002 e 2008, tratados em três instituições públicas. A média de idade foi de 58,35 anos, sendo que 71,3% dos pacientes não haviam completado o ensino fundamental (KOIFMAN, 2011).

No estado de Minas Gerais, onde foi realizada a coleta de dados do presente trabalho, 55 pacientes foram avaliados em dois centros de referência oncológica entre 2012 e 2014. A média de idade foi de $56,6 \pm 13,6$ anos, com apenas sete (12,3%) com 40 anos ou menos. O tempo entre início dos sintomas e o diagnóstico de CP foi em média 14,4 meses. A grande maioria dos pacientes (76,3%) apresentava um baixo nível de escolaridade (DRUMMOND et al, 2019).

2.2 Fatores de risco

2.2.1-Fimose

A inflamação crônica é considerada um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias. A fimose e a balanopostite associada são fortemente relacionadas com um aumento nos casos de CP, uma vez que podem induzir a um quadro inflamatório persistente. O aumento no risco para desenvolvimento do CP pode ser dez vezes maior em relação a população geral. Essa relação se faz presente principalmente nos casos de carcinomas invasores (TSENG, 2001).

O risco aumenta quando associado a hábitos de higiene local precários e baixa condição sociocultural. Outras condições inflamatórias crônicas com forte relação com desenvolvimento do CP seriam balanopostites crônicas do tipo intertrigo ou associadas a infecções fúngicas como o líquen esclero atrófico (MADSEN, 2008).

A circuncisão neonatal é bem estabelecida como um fator profilático para o CP, uma vez que elimina o ambiente inflamatório no qual ocorre a carcinogênese. O esmegma é resultado da ação de bactérias nas células descamadas no saco prepucial. Apesar de já ter sido relacionado com a ocorrência de CP, não é um fator carcinogênico estabelecido. Essa inflamação crônica leva à fibrose do prepúcio, propiciando a fimose. Estudos anteriores em prepúcios de homens postectomizados mostraram atipias celulares em 1/3 dos espécimes. Na população judaica, onde a postectomia é realizada por motivos religiosos, o CP é extremamente raro. Na idade adulta, a remoção do prepúcio não apresenta proteção para o CP, devido a uma exposição a agentes causadores durante a puberdade. Entretanto, o papel da circuncisão neonatal em toda a população como profilaxia para o CP ainda é controverso (WEIN, 2016).

2.2.2- Tabagismo

Diversos estudos comprovaram a relação entre tabagismo e o CP, com um aumento do risco em pacientes com maior carga tabágica. Foi ainda sugerida uma relação com o grau de diferenciação do tumor, porém ainda não comprovada (KOIFMAN, 2011).

Componentes do tabaco como a N-Nitrosodietillanina são secretados na urina e contaminam as glândulas sebáceas do prepúcio. A retenção crônica desses derivados favorece

a diferenciação tumoral e a atuação desses elementos como indutores da carcinogênese (BRIITEBO, 1981).

Todas as formas de tabagismo foram associadas de maneira independente com a ocorrência de CP, incluindo mascar tabaco, fumar cigarros e uso de rapé. Existe ainda a hipótese de os produtos derivados do tabaco atuarem em sinergismo com outros fatores de risco, como inflamação crônica. O risco de CP em pacientes tabagistas pode ser até cinco vezes maior (Daling, 1992).

2.2.3-Hábitos sexuais

Existem evidências da relação do início precoce dos intercursos sexuais, práticas de atividades sexuais promíscuas, múltiplos parceiros sexuais, prática de sexo oral e zoofilia com maior risco de se desenvolver o CP (MADSEN, 2008).

2.2.4-Papiloma Vírus Humano (HPV)

O papel do HPV na patogênese de diversas neoplasias como colo uterino, canal anal, orofaringe e pênis é bem estabelecido. Apesar da grande prevalência, a infecção por HPV geralmente é assintomática e as cepas não oncogênicas podem causar verrugas genitais. Parte dos casos de CP não está relacionada à infecção por HPV (JIN, 2018).

A Organização Mundial da Saúde propôs uma nova classificação para os tumores de pênis em 2016, levando em conta neoplasias que estão mais relacionadas à infecção pelo HPV. Os subtipos mais comuns são basalóide e verrucoso, sendo que o primeiro apresenta grande potencial para disseminação linfática e o segundo raramente apresenta acometimento linfonodal. Outros subtipos mais raros, também relacionados ao HPV, são verrucoso-basalóide, papilar-basalóide e carcinoma de células claras, além dos raros linfoepitelioma e carcinoma medular. Esses subtipos passam a ser classificados como carcinomas relacionados ao HPV. Em relação às neoplasias intraepiteliais (PeIN), o subtipo diferenciado foi classificado como não relacionado ao HPV enquanto os subtipos verrucoso e basalóide estão relacionados ao papiloma vírus (MOCH et al, 2016).

Os subtipos de HPV mais relacionados a neoplasias malignas são 16 e 18. Estudos sugerem que proteínas transformadoras virais, principalmente os tipos E6 e E7, podem afetar

genes supressores tumorais pRB e TP53, possivelmente favorecendo a transformação maligna. A proteína E6 aparentemente se liga ao gene supressor tumoral TP53, levando à sua degradação. Com isso, ocorrem instabilidade cromossômica, mutações no DNA e consequente aneuploidia. A proteína E7 se liga e fosforila a proteína de retinoblastoma pRB, levando à liberação do fator de transcrição E2F e ativando a mitose. A concomitante infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode acelerar o processo de degeneração maligna a partir da infecção pelo HPV nos pacientes (STANKIEWICZ, 2009).

Um estudo brasileiro que avaliou homens assintomáticos portadores de fimose mostrou 46% de associação com infecção pelo HPV, sendo que metade desses pacientes apresentava cepas de alto risco, evidenciando a relação entre esses dois fatores de risco (AFONSO et al, 2015).

2.3- Patologia

2.3.1- Subtipos histológicos

O Carcinoma de Células Escamosas (CCE) é o tipo histológico mais frequente do CP, representando cerca de 95% dos tumores penianos. Deriva da diferenciação escamosa dos queratinócitos, originando lesões que possuem a característica geral de cursar com alta proliferação celular, além de intensa inflamação e necrose local (CUBILLA, 1993).

Diversos subtipos de CCE foram identificados, relacionados ou não à infecção por HPV. O mais encontrado é o tipo verrucoso comum, sendo responsável por cerca de 75% dos casos. Nos relacionados ao papiloma vírus, destaca-se o subtipo basalóide, que representa até 10% dos casos e cursa com pior prognóstico, podendo atingir até 50% de mortalidade câncer específica. Cerca de 50% dos tumores de padrão misto são do subtipo basalóide-verrucoso (HAKENBERG, 2020).

2.3.2- Análise patológica

Na análise patológica, tumores menores devem ser totalmente inclusos nos blocos, e lesões maiores separadas. As margens cirúrgicas devem ser totalmente incluídas. Sempre que possível, uma segunda opinião deve ser solicitada, por se tratar de patologia pouco comum. Ao

analisar o espécime, alguns dados são imprescindíveis, como o local do tumor primário, tipo histológico, grau tumoral, invasão perineural e vascular, sítios de acometimento e margens cirúrgicas. O sítio do tumor primário mais comum é a glândula, seguida do prepúcio (CORBISHLEY et al, 2018).

2.3.3- Grau de diferenciação celular

O grau de diferenciação tumoral obedece à classificação de Broders modificada, que leva em conta queratinização, pleomorfismo nuclear, número de mitoses, entre outros fatores. Foram determinados 3 graus de diferenciação. Lesões bem e moderadamente diferenciadas (Graus 1 e 2 respectivamente) constituem 70 a 80% dos casos e evidenciam cordões de células escamosas atípicas, se projetando de uma epiderme hiperqueratótica. Esses tumores tipicamente apresentam queratina e pontes intercelulares proeminentes, características tipicamente ausentes em tumores menos diferenciados.

Diversos estudos estabeleceram associação entre tumores de alto grau e metástases linfonodais. Foi sugerida ainda uma estratificação da quantidade de câncer de alto grau na peça cirúrgica, sendo que acima de 50% de neoplasia de alto grau estaria associado com pior prognóstico (CUBILLA, 2009).

2.3.4- Invasão Angiolinfática e Perineural

Tanto a invasão vascular quanto a linfática são informações valiosas e foram demonstradas em diversos estudos como fatores de pior prognóstico. O patologista deve sempre analisar e documentar a presença ou ausência de acometimento angiolinfático (WEIN, 2016). A classificação TNM revisada em 2016 incluiu a presença de invasão linfovascular no estadiamento do tumor primário, subclassificando os tumores pT1 em pT1a e pT1b, como evidenciado no Anexo I (BRIERLEY, 2017).

A invasão perineural foi identificada mais recentemente e foi também reconhecida como preditor forte de metástases linfonodais (VELAZQUEZ, 2008).

2.4- Estadiamento TNM

O estadiamento patológico mais utilizado para avaliação do CP é o *Tumor Nodes Metastasis* (TNM), com revisão pela *International Union Against Cancer* (UICC) em 2016 (Anexo I).

Na análise do tumor primário (T), destaca-se a subdivisão da categoria T1 em T1a e T1b, sendo que a segunda se diferencia da primeira devido à presença de invasão angiolinfática ou neoplasia pouco diferenciada (Grau 3). Sendo assim os tumores T1b apresentam um pior prognóstico em relação aos neoplasmas T1a.

A invasão da uretra não é mais considerada como fator isolado para estadiamento do tumor primário. Portanto, o acometimento do corpo esponjoso recebe classificação T2 e a invasão dos corpos cavernosos T3, independente do acometimento uretral. A infiltração de estruturas adjacentes foi mantida como T4.

O acometimento linfonodal (N) é dividido em clínico e patológico. A divisão foi mantida em 03 estágios, sendo pN1 metástases em até 02 linfonodos inguinais do mesmo lado e pN2 acometimento em mais de 02 linfonodos ou bilateral. As metástases em linfonodos pélvicos, ou a extensão extra-nodal nos linfonodos inguinais são classificadas como pN3. Lesões linfonodais retroperitoneais são consideradas como metástases à distância, dessa forma M1. As metástases a distância, viscerais ou ósseas foram mantidas como M1 (BRIERLEY, 2017).

2.5- Diagnóstico

2.5.1- Clínico

A) Lesão primária

A lesão primária do CP é geralmente ulcerada e de fácil identificação, porém pode estar oculta por uma fimose (AFONSO et al, 2015). Se inicia pequena e apresenta crescimento progressivo, geralmente momento em que alerta o paciente durante a higienização local. Se não tratada, pode envolver posteriormente toda a glândula e o corpo peniano. A lesão pode ser plana e de difícil identificação, sendo que esse tipo tende à invasão local precoce e a uma maior taxa de metástases linfonodais. A necrose local seguida de infecção bacteriana secundária é comum,

causando odor fétido e pode ocorrer infestação por larvas ou outros parasitas. Dor local é pouco comum e geralmente bem controlada com analgésicos orais. Sintomas sistêmicos como febre e astenia podem ocorrer devido à infecção secundária (WEIN, 2016).

B) Linfonodos Inguinais

A palpação dos linfonodos inguinais é essencial em todos os homens portadores ou com suspeita de CP, uma vez que a disseminação linfática é o principal fator para a piora de sobrevida nesses pacientes (LEONE, 2017).

A drenagem da pele peniana se dá para os linfonodos inguinais superficiais e os corpos esponjosos e cavernosos para os linfonodos inguinais profundos. Após o acometimento dos linfonodos inguinais, segue-se a disseminação para os linfonodos pélvicos ilíacos. Não há lateralidade associada e, também, pode ocorrer a não obediência a essa sequência de profundidade. Dessa forma, durante o exame físico do paciente com CP, palpação da região inguinal bilateral deve ser realizada cuidadosamente, observando a presença de linfonodos palpáveis, suas características (número, edema, consistência) ou até lesões ulceradas, o que não é raro. Muitas vezes, este exame é dificultado pela obesidade associada ou mesmo inexperiência, dada a baixa incidência da doença. (WOOD, 2010)

Diferente de outros tumores, a linfadenectomia no CP pode ter caráter curativo devido à característica dessa neoplasia, que possui uma fase de disseminação loco regional prolongada, antes do desenvolvimento de metástases a distância (KOIFMAN, 2013).

2.5.2- Complementar

A) Lesão primária

A utilização de métodos complementares para diagnóstico e estadiamento da lesão peniana primária permanece controversa. A ultrassonografia pode avaliar a infiltração de corpos cavernosos devido à fácil identificação da albugínea, atingindo uma sensibilidade de 97%. A aparência do tumor é predominantemente hipoeoica. Porém, o ultrassom muitas vezes subestima a profundidade da invasão tumoral e falha em diferenciar invasão do tecido conectivo subepitelial (T1) da invasão de corpo esponjoso (T2). Além disso, por se tratar de uma doença rara, existe uma dificuldade para encontrar profissionais com experiência na realização do

exame. Em casos em que a cirurgia poupadora de órgão for considerada, o ultrassom com Doppler pode ser uma ferramenta importante para a decisão terapêutica (DE VRIES, 2019).

A ressonância magnética com ereção farmacoinduzida também pode ser utilizada, porém é extremamente desconfortável para o paciente e possui acurácia inferior ao ultrassom com Doppler na avaliação do tumor primário. Esse exame aparece como alternativa para a avaliação da lesão primária onde não há profissionais treinados para a realização da ultrassonografia (HANCHANALE, 2016).

B) Linfonodos Inguinais

B.1) *Pacientes sem linfonodos inguiniais palpáveis (cN-)*

O exame físico da região inguinal apresenta dificuldades, principalmente em pacientes obesos. A ausência de linfonodos palpáveis não descarta doença linfonodal, uma vez que até 25% dos pacientes podem já apresentar micrometástases. A ultrassonografia consegue avaliar apenas a presença de linfonodos aumentados, sem diferenciação etiológica com inflamação local. A tomografia computadorizada não consegue identificar com precisão a presença de metástases linfonodais. O ¹⁸F-FDG PET/CT também possui baixa acurácia na identificação de linfonodos acometidos com menos de 10mm (SCHLENKER, 2012; SALAZAR, 2019).

A abordagem deve ser orientada pelo risco de disseminação linfonodal. Pacientes portadores de tumores pTa/pTis ou T1 de baixo grau (G1), são considerados de baixo risco e podem ser acompanhados. Homens com lesão primária acima desse grau ou apresentando invasão linfovascular devem ser estadiados de maneira invasiva.

O estadiamento pode ser realizado através da biópsia do linfonodo sentinela para avaliação (*Dynamic sentinel-node biopsy* - DSNB). A DSNB consiste na tentativa de detecção do linfonodo que drena a lesão peniana através da cintilografia com a utilização do nanocolóide marcado com Tecnécio-99m, injetado um dia antes da cirurgia. Um probe de raios gama é utilizado no intraoperatório para identificação do linfonodo sentinela, com grandes taxas de sucesso em centros especializados. Mesmo nos poucos centros com experiência, a DSNB pode apresentar cerca de 15% de falsos negativos. O risco dessa falha deve ser sempre considerado nos pacientes de alto risco, uma vez que a recorrência tardia dificulta enormemente a reavaliação da região inguinal devido à destruição do padrão inicial de drenagem (NAUMANN, 2015).

Além disso, a linfadenectomia inguinal pode ser utilizada para estadiamento, seja a técnica modificada, com a retirada apenas dos linfonodos superficiais ou a linfadenectomia inguinal radical convencional. Devido à alta morbidade, essa última tem sido preterida e reservada a casos de alto risco de acometimento linfonodal (LEONE, 2017).

B.2) Pacientes com linfonodos inguinais palpáveis (cN+)

Com a presença de linfonodos palpáveis, o acometimento linfonodal é altamente provável. A hipótese de que os linfonodos podem ser apenas inflamatórios e que primeiro devem ser tratados com antibioticoterapia é desaconselhada e perigosa, uma vez que atrasa o tratamento curativo. A DNSB não está indicada em pacientes com linfonodos aumentados (OMORPHOS et al, 2016).

A linfadenectomia inguinal, apesar de sua importância oncológica, é um procedimento com altas taxas de morbidade a curto e longo prazo. Devido a esse fato, pacientes devem ser selecionados com cautela para a realização desse procedimento. O PET/CT com o análogo da glicose marcado ^{18}F -FDG, é baseado na análise da atividade das células tumorais pelo metabolismo de glicose. Essa técnica consegue prover um padrão metabólico, estimando assim a agressividade tumoral, através dos valores de captação do ^{18}F -FDG pelos tecidos (SUV_{max}). Um estudo brasileiro confirmou a validade desse método para avaliação da agressividade do tumor primário (pSUV_{max}) e em pacientes $\text{cN}+(\text{nSUV}_{\text{max}})$. Assim, além de diferenciar com alta acurácia pacientes portadores de linfonodos inflamatórios daqueles com acometimento neoplásico inguinal, com ^{18}F -FDG PET/CT também foi possível estratificar os tumores primários, estimando assim o risco de invasão profunda e fatores histológicos que levam a um pior prognóstico. Portanto, essa ferramenta diagnóstica se mostra de extrema importância no manejo dos pacientes portadores de CP (SALAZAR, 2019).

2.6- Tratamento

2.6.1- Tratamento da lesão primária

A exérese cirúrgica do tumor primário permanece como padrão ouro para o tratamento do CP. Como essa neoplasia ocorre em grande parte em homens com vida sexual ativa, o resultado funcional é de extrema importância (MANJUNATH, 2017).

Para tumores considerados favoráveis (Tis, Ta, T1 graus 1 ou 2), cirurgias poupadoras de órgão podem ser consideradas. Para lesões não invasivas, a primeira linha de tratamento é a aplicação de agentes tópicos, como 5-fluoracil (5-FU) e Imiquimod, apresentando boas taxas de resolução e preservação do órgão. Uma alternativa interessante é a aplicação de YAG-laser no local da lesão, com bons resultados cosméticos. Porém, estudos recentes evidenciaram uma elevada taxa de recorrência, o que determinou o uso dessa técnica apenas para lesões iniciais. O *resurfacing*, técnica inicialmente desenvolvida para o tratamento da balanite xerótica grave, consiste na retirada do epitélio e tecido subepitelial da glândula, em quadrantes. A dissecação se inicia no meato uretral e se estende até 1 cm abaixo da coroa da glândula. Depois disso, a região é recoberta com um enxerto parcial de pele. Essa técnica apresenta bom resultado estético e baixas taxas de recidiva. No caso de lesões no prepúcio, a postectomia alargada, ou radical, com a retirada total da lesão pode apresentar caráter curativo. Caso seja necessário, um enxerto pode ser utilizado para substituir a pele. Como há risco de recorrência local na glândula, o acompanhamento de perto é necessário, e a recorrência pode ser tratada com técnicas de preservação dependendo do padrão de acometimento (HERGARTY, 2014).

Lesões T1 podem ser tratadas com excisão local quando anatomicamente favoráveis. Tumores próximos ao meato uretral ou muito volumosos necessitarão de amputação parcial com reconstrução da uretra. Lesões T2 com acometimento exclusivo da glândula são bem tratadas com glandectomia. Acometimento dos corpos cavernosos (T3) ou lesões proximais se apresentam mais desafiadoras. A amputação parcial é o padrão ouro para esses casos, entretanto, quando há impossibilidade de um coto funcional de uretra, deve-se optar pela realização de uma uretostomia perineal ou cistostomia para drenagem urinária. (HAKENBERG, 2020; HERGARTY, 2014).

A radioterapia ou braquiterapia são alternativas não cirúrgicas para lesões localizadas, principalmente em pacientes que possuam contraindicações à cirurgia ou se recusem à mesma. A braquiterapia consiste na implantação de sementes radioativas no pênis, que liberam radiação em pequenas doses contínuas. Em pacientes com lesão na glândula, a postectomia prévia pode ser necessária, para evitar complicações locais. A radioterapia externa pode ser administrada como monoterapia ou em conjunto com a braquiterapia, com boas taxas de remissão e preservação de órgão. As complicações mais comuns desse tratamento são estenose de meato

uretral, necrose de glânde e fibrose de corpo cavernoso. Essas técnicas podem ser utilizadas em tumores T1 e T2, de até 4cm de diâmetro (FANG, 2020).

2.6.2- Tratamento dos linfonodos

O acometimento linfonodal no CP segue a drenagem anatômica do pênis, sendo inicialmente em linfonodos inguinais, podendo ocorrer disseminação para linfonodos pélvicos em seguida. A doença pélvica não ocorre sem acometimento linfonodal ipsilateral anterior. Disseminações posteriores para linfonodos retroperitoneais são consideradas metástases à distância (M1). O manejo dos linfonodos é crucial para a evolução dos pacientes e a cura pode ser atingida ao ressecar linfonodos que apresentem doença confinada (WOOD, 2010).

Em pacientes sem linfonodos palpáveis (cN-), a abordagem deve ser orientada pela classificação de risco, devido à possibilidade de micrometástases. Homens com tumores de baixo risco de invasão linfonodal podem ser observados cautelosamente, com exame físico seriado, e devem ser orientados do risco dessa modalidade. Em pacientes com lesões mais avançadas (>T1G1), o estadiamento cirúrgico deve ser realizado. Técnicas menos invasivas como a pesquisa de linfonodo sentinela (DSNB) e a linfadenectomia modificada podem ser preferíveis à linfadenectomia radical, devido à alta morbidade dessa última (WAWROSCHEK, 2018).

Pacientes apresentando linfonodos inguinais palpáveis devem ser submetidos à linfadenectomia inguinal radical (ILND) imediatamente. O ^{18}F -FDG PET/CT pode dar mais informações em caso de dúvida diagnóstica. A ILND apresenta elevada taxa de complicações, pois prejudica a drenagem linfática dos membros inferiores, principalmente em pacientes obesos. A técnica cirúrgica deve incluir a ligadura dos linfáticos, sempre que possível, evitando cauterização. A veia safena deve sempre que possível ser preservada, para uma melhor drenagem. A congelação peroperatória pode ser de grande utilidade para avaliar a necessidade de uma linfadenectomia pélvica em mesmo tempo cirúrgico. A utilização de drenos de sucção ativa deve ser preconizada. As principais complicações são a formação de seroma e abscesso locais, necrose de pele e edema de membros inferiores que interfere com a deambulação (ERCOLE, 2013).

Em caso de massa inguinal fixa ou ulceração de pele (N3), estadiamento local deve ser realizado com tomografias de tórax, abdome e pelve em busca de metástases à distância. Nesses pacientes, a quimioterapia neoadjuvante é o tratamento de escolha, com a linfadenectomia

sendo reservada apenas para pacientes respondedores. O esquema ideal na neoadjuvância permanece controverso, sendo recomendados atualmente 04 ciclos de cisplatina, ifosfamida e um taxano. A ressecção local após a quimioterapia aumenta a sobrevida, contudo, mesmo nesses pacientes, as taxas giram em torno de 30% em 3 anos. A radioterapia não parece ter um papel no tratamento curativo dos pacientes com CP avançado (PAGLIARO, 2010).

3- JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

O câncer de pênis, devido a sua pouca prevalência em países desenvolvidos, permanece pouco estudado. A evolução dos pacientes portadores dessa doença é afetada principalmente pelo acometimento dos linfonodos inguinais, sendo esse um importante fator prognóstico. Como o estadiamento inguinal invasivo apresenta altas taxas de complicações cirúrgicas e morbidade a curto e longo prazo, a estratificação de risco nesses doentes se torna imperativa.

O presente estudo se faz necessário para que fatores de risco de sobrevida global, acometimento linfonodal e presença de metástases sejam identificados. Com isso, não somente pacientes poderão ser abordados cirurgicamente de forma precoce quando indicado, como aqueles com doença de baixo risco serão poupados de um procedimento extremamente mórbido. Além disso, essa análise retrospectiva pode no futuro servir de base para e referencial para a elaboração de ensaios clínicos e estudos prospectivos, levando assim à mudança na prática clínica diária. A utilização de ferramentas prognósticas mais precisas poderá auxiliar os médicos urologistas e oncologistas no manejo desses pacientes implementando estratégias terapêuticas, melhorando o controle da doença e consequentemente a sobrevida.

Portanto, essa série terá um importante impacto no manejo e no controle dos pacientes diagnosticados com câncer de pênis.

4- OBJETIVOS

4.1- Primário

Avaliar o valor prognóstico de fatores de risco de pacientes com câncer de pênis para a determinação de acometimento linfonodal inguinal, recorrência tumoral ou metástases e sobrevida global.

4.2- Secundário

Avaliar os aspectos patológicos de pacientes com câncer de pênis residentes no estado de Minas Gerais e comparar os resultados com a literatura das demais regiões brasileiras.

5- METODOLOGIA

5.1- Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Mário Penna (COEP - IMP), com o número do parecer CAAE 39670720.6.0000.5121 cumprindo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP (Anexo II).

5.2- Caracterização da Amostra

A amostra foi constituída por pacientes diagnosticados com Carcinoma de Células Escamosas do Pênis e submetidos a intervenção cirúrgica, entre março de 2014 e março de 2019. Todos os pacientes receberam tratamento clínico e cirúrgico no Instituto Mário Penna, centro terciário de referência oncológica no estado de Minas Gerais (CACON). Os critérios de inclusão iniciais foram homens acima de 18 anos com diagnóstico de CP por biópsia, encaminhados aos ambulatórios da equipe de Urologia, durante o referido período.

Uma análise retrospectiva foi realizada nos prontuários médicos. A busca inicial foi realizada através de todos os procedimentos cirúrgicos no período de referência do estudo. Foram filtrados os procedimentos cadastrados no Sistema Único de Saúde: amputação de pênis em oncologia (0416010016), amputação de pênis total ampliada em oncologia (0416010229), amputação de pênis (0409050016), biópsia de pênis (0201010380), linfadenectomia radical inguinal unilateral (0406020264) e linfadenectomia radical inguinal bilateral (0407040099). Os procedimentos realizados em pacientes usuários de saúde suplementar também foram pesquisados: pênis – amputação parcial (31206018), pênis – amputação total (31206026), biópsia peniana (31206034), linfadenectomia inguinal ou ilíaca (30914043, 30914051).

Na busca inicial, 131 pacientes foram encontrados. Critérios de exclusão foram: pacientes com neoplasias não carcinoma de células escamosas (n=4), biópsias negativas para malignidade (n=3), dados duplicados devido a procedimentos subsequentes em mesmo paciente (n=11) e acompanhamento pós-operatório inferior a 6 meses ou dados insuficientes em prontuário eletrônico (n=29). Com isso, 47 pacientes foram excluídos do estudo, restando um total de 84 a serem analisados.

O histórico (dados demográficos, epidemiológicos e clínicos; exames histopatológicos, propedêuticos complementares e procedimentos cirúrgicos) foram coletados de cada paciente individualmente. As informações foram armazenadas em um banco de dados privado e encriptado. As variáveis analisadas podem ser acessadas no Anexo III.

5.3- Tratamento Cirúrgico e Análise Patológica

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pela equipe de Urologia do Instituto Mário Penna. A ressecção do tumor primário foi realizada após biópsia confirmatória, sendo que a abordagem foi definida de acordo com a sua apresentação clínica (tamanho, localização e grau tumoral da biópsia), seguindo os critérios de ressecção e reconstrução determinados pela literatura urológica atual (HAKENBERG et al, 2018).

Dessa forma, lesões menores, com baixo grau tumoral e com localização favorável à preservação peniana, foram tratadas por meio de ressecção local com margens cirúrgicas adequadas. Para as lesões maiores, sem possibilidade de preservação da haste peniana, realizou-se a amputação parcial com margem de ressecção mínima de 5 milímetros. Um coto peniano foi considerado funcional quando atingia um mínimo de 4 centímetros. Para lesões que ocupavam toda a haste ou até órgãos adjacentes, realizou-se a amputação total do pênis com uretostomia perineal ou cistostomia, a depender das condições locais.

A linfadenectomia inguinal foi realizada seguindo critérios clínicos e patológicos, sendo possíveis duas situações distintas: nódulos inguinais palpáveis ao exame clínico ou lesão primária pT1 grau 3 ou estágio patológico superior. O esvaziamento inguinal não foi realizado em pacientes que apresentavam massas fixas ou ulceração local (cN3), ou com risco cirúrgico proibitivo.

A técnica cirúrgica utilizada para a linfadenectomia inguinal foi a radical aberta não modificada, realizada com incisão inguinal oblíqua e paralela ao ligamento inguinal, obedecendo os limites determinados pela literatura urológica atual (PROTZEL, 2009).

Quando possível, optou-se por realizar a cirurgia bilateral no mesmo tempo cirúrgico. A técnica obedeceu à seguinte padronização: incisão paralela ao ligamento inguinal, dissecação das fáscias superficiais e profundas com preservação do retalho de pele, dissecação e retirada, em monobloco, da peça cirúrgica. Os limites anatômicos foram: superior borda inferior do ligamento inguinal, inferior ápice do triângulo femoral, lateral aponeurose do músculo oblíquo externo e medial à fáscia do músculo adutor longo. Os limites de ressecção foram ampliados

em caso de necessidade, ou quando se deparava com lesão suspeita além dos limites tradicionais de ressecção. A região do trígono femoral foi submetida à meticolosa dissecção dos vasos femorais, com preservação da veia safena, quando viável. O músculo sartório foi reposicionado sempre que necessário para a proteção das estruturas vasculares. Ao final do procedimento, drenos de sucção ativa sempre foram posicionados.

A análise histopatológica dos espécimes foi realizada por patologistas experientes em CP. A classificação TNM foi avaliada de acordo com *AJCC Cancer Staging Manual* (BRIERLEY, 2017) e o grau tumoral utilizando a tabela da *WHO Urological Malignancies Staging System* (MOCH, 2016).

5.4- Análise de evolução clínica e sobrevida

O seguimento clínico mínimo foi de 6 meses após a cirurgia para ressecção do tumor primário, com exceção dos pacientes que evoluíram para óbito por CP antes desse período.

A progressão de doença foi definida como recorrência local, metástases linfonodais ou à distância, sempre confirmada por métodos de imagem ou análise histopatológica. Pacientes que não apresentaram recidiva local ou a distância até a última consulta clínica no ambulatório de Urologia foram definidos como livres de doença.

Para a análise evolutiva, o objetivo primário foi avaliar sobrevida global. O acompanhamento foi considerado a partir da cirurgia para o tratamento da lesão peniana. Óbitos confirmados por CP foram considerados para a sobrevida câncer específica.

5.5- Análise Estatística

Análise estatística descritiva foi realizada para todas as variáveis. Testes de normalidade foram realizados antes da análise comparativa. Teste de *t*-student (análise paramétrica), assim como Kruskal-Wallis e Mann-Whitney (análise não paramétricas), foram utilizadas para verificar diferenças entre as variáveis quantitativas. Teste Chi-Quadrado foi aplicado a todas as variáveis qualitativas. Regressão linear foi aplicada para teste de colinearidade (tolerância <0,10 e VIF <10). Regressões logísticas uni e multivariadas foram realizadas para avaliação de relevância em potenciais fatores de risco. Estudo de sobrevida (Cox Proporcional) foi utilizado

para fatores prognósticos significativos. As análises estatísticas foram realizadas no *software* IBM SPSS (versão 20.0). Foram considerados estatisticamente significativo p valor <0,05.

6- RESULTADOS

6.1- Demográficos

O estudo foi realizado utilizando dados de 84 pacientes. A idade média identificada foi de $58,68 \pm 12,98$ anos, com uma variação entre 34 e 88 anos. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e diagnóstico do CP variou entre 1 e 60 meses, com média de $11,2 \pm 13,4$ meses. Dos fatores de risco avaliados, 31 pacientes possuíam dados em prontuário sobre uso de tabaco, sendo desses 18 (58%) tabagistas e 13 (42%) não tabagistas. Apenas 26 apresentavam informações sobre fimose, com 24 (92,3%) apresentando fimose prévia ou no momento do diagnóstico e dois (8%) sem histórico de fimose. (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados Demográficos

Variável	N	Média	DP
Idade (anos)	84	58,7	13
Sintomas (meses)	52	11,2	13,4

Variável	Sim		Não		Total
	N	%	N	%	
Tabagismo	18	58,0	13,0	42,0	31
Fimose	24	92,3	2,0	7,7	26

Nota: DP- Desvio Padrão

6.2- Estadiamento clínico

Em relação à lesão primária, a grande maioria dos tumores se localizava na glândula (96,4%). Apresentavam acometimento do prepúcio 44,4%, enquanto 29,8% apresentaram lesão primária acometendo o corpo peniano. Durante o exame, a maior parte dos pacientes (84,0%) não apresentava linfonodos palpáveis (cN-), sendo que 2 pacientes não apresentavam dados de linfonodos inguinais em primeira consulta. Dos homens que apresentavam linfonodos clinicamente aumentados, seis (7,4%) foram classificados como cN1, cinco (6,1%) como cN2 e dois (2,5%) apresentavam lesões compatíveis com estágio clínico cN3 (Tabela 2).

Tabela 2 – Dados clínicos

Estadiamento T Clínico (cT)		
	N	%
1	67	81,7
2	8	9,8
3	7	8,5
Total	82	100,0

Linfonodos Inguinais Palpáveis		
	N	%
Não	68	84,0
Sim	13	16,0
Total	81	100,0

Estadiamento N Clínico (cN)		
	N	%
0	68	84,0
1	6	7,4
2	5	6,1
3	2	2,5
Total	81	100,0

6.3- Procedimentos cirúrgicos

As complicações pós-operatórias foram avaliadas de acordo com a classificação de Clavien-Dindo (DINDO, 2004), que pode ser consultada no Anexo IV.

A cirurgia para tratamento do tumor primário, em sua grande maioria, foi a amputação parcial de pênis, que apresentou uma baixa taxa de complicações, sendo que apenas um paciente (1,2%) apresentou complicação grave. Todas as demais complicações pós-operatórias puderam ser manejadas ambulatorialmente e sem intervenção cirúrgica.

A linfadenectomia inguinal foi realizada em 38 dos pacientes estudados (45,2%). Na maior parte das vezes, foi realizado o esvaziamento bilateral (76,3%). As complicações desse procedimento são bem mais significativas, sendo que 42,1% dos pacientes necessitaram de reabordagens cirúrgicas ou nova internação hospitalar. A média de internação após a linfadenectomia inguinal foi de $8,78 \pm 5,9$ dias, variando entre 1 e 38 dias. O tempo de utilização do dreno de sucção foi em média $11,7 \pm 10$ dias (Tabela 3).

Tabela 3 – Dados peroperatórios

AP – Complicações (Clavien-Dindo)		
	N	%
0	63	75,0
1	8	9,5
2	12	14,3
3	0	0,0
4	1	1,2
Total	84	100,0

Linfadenectomia Inguinal		
	N	%
Não	46	54,8
Sim	38	45,2
Total	84	100,0

Tipo de Linfadenectomia Inguinal		
	N	%
Unilateral	9	23,7
Bilateral	29	76,3
Total	38	100,0

ILND – Complicações (Clavien-Dindo)		
	N	%
0	9	23,7
1	6	15,8
2	7	18,4
3	14	36,8
4	2	5,3
Total	38	100,0

Tempo de Internação ILND (n=38)		
	Valor	DP
Média (dias)	8,78	5,9
Mediana (dias)	5,5	-

Tempo de Dreno ILND (n=38)		
	Valor	DP
Média (dias)	11,7	10,0
Mediana (dias)	9,5	-

Nota: AP - Amputação de Pênis; ILND - Linfadenectomia Inguinal; DP - Desvio Padrão

6.4 Análise patológica

Os tumores penianos apresentaram, na análise histopatológica, uma média de $33,5 \pm 20,1$ milímetros, variando entre 5 e 100 milímetros. Algumas lesões não puderam ser classificadas devido à grande necrose tumoral ou inflamação local. Mais da metade (54,2%) das classificadas se mostravam bem diferenciadas (Grau 1). Das restantes, 40,3% foram classificadas como moderadamente diferenciadas (Grau 2) e apenas 5,5% como pouco diferenciadas (Grau 3). As margens cirúrgicas foram em quase sua totalidade (95,2%) livres de doença (Tabela 4).

Tabela 4 - Dados Anátomo-patológicos Tumor Primário

Tamanho do Tumor Primário (mm)		
	Valor	DP
Média	33,5	20,1
Mediana	30,0	-
Grau de Diferenciação Tumoral		
	N	%
Bem Diferenciado	39	54,2
Mod. Diferenciado	29	40,3
Pouco diferenciado	4	5,5
Total	72	100,0
Margens Cirúrgicas		
	N	%
Livres	79	95,2
Comprometidas	4	4,8
Total	83	100,0

Nota: DP- Desvio Padrão; mm - milímetros; Mod - moderadamente

O sítio de acometimento tumoral mais comum foi a glândula, com 96,4% de invasão à análise patológica. Em segundo lugar, foi encontrada a invasão da lâmina própria, com 82,9% dos pacientes, seguida pelo prepúcio, que apresentou uma taxa de acometimento de 44,4%

quando presente. A invasão do corpo cavernoso (28,6%) se mostrou mais comum que a do corpo esponjoso (10,8%), classificando um maior número de pacientes como pT3 que como pT2.

A invasão angio-linfática estava presente em 38,8% das amostras analisadas, e o acometimento perineural em 51,3% desses pacientes. A avaliação patológica de algumas peças foi prejudicada devido a intensa necrose tumoral ou reação inflamatória, tornando a avaliação de todos os sítios de invasão prejudicados. Esses dados estão disponíveis na Tabela 5.

Tabela 5 – Sítios de Invasão Tumoral Primária

Sítio	Sim		Não		Total	
	N	%	N	%	N	%
Glande	81	96,4	3	3,6	84	100,0
Prepúcio	16	44,4	20	55,6	36	100,0
Uretra	4	6,2	61	93,8	65	100,0
Corpo	25	29,8	59	70,2	84	100,0
Perineural	41	51,3	39	48,7	80	100,0
Angio-linfática	31	38,8	49	61,2	80	100,0
Dartos	4	5,9	64	94,1	68	100,0
Lâmina Própria	63	82,9	13	17,1	76	100,0
Corpo Esponjoso	9	10,8	74	89,2	83	100,0
Corpo Cavernoso	24	28,6	60	71,4	84	100,0

Na análise das peças provenientes das linfadenectomias inguinais (n=38), foram encontradas células tumorais em 17 (44,7%). A lateralidade do acometimento linfonodal se mostrou muito semelhante, com 7 pacientes apresentando linfonodos positivos à esquerda (18,4%), 4 com acometimento à direita (10,5%) e 6 pacientes apresentaram invasão bilateral (15,7%).

O número médio de linfonodos encontrados nas peças cirúrgicas também foi bastante similar, com média de $13,9 \pm 6,8$ à esquerda, variando de 3 a 31 e $12,3 \pm 4,4$ à direita, variando entre 1 e 22 linfonodos. A grande variação na amostra se deve a duas técnicas cirúrgicas distintas: a linfadenectomia superficial modificada para casos cN- e a linfadenectomia radical para casos cN+.

O número médio de linfonodos acometidos foi maior à esquerda, com $8,5 \pm 5,7$, variando entre 2 e 20. À direita, o número médio foi de $3,6 \pm 3,8$, variando entre 1 e 12 linfonodos.

Entre os pacientes que possuíam acometimento linfonodal inguinal (pN+) à esquerda, grande parte (84%) também apresentou invasão extra-nodal, sendo classificados como pN3. À direita, essa taxa foi menor, com 30% de acometimento extra-nodal (Tabela 6).

Tabela 6 – Dados Anátomo-patológicos Linfonodos Inguinais Ressecados ILND

Linfonodos Inguinais Acometidos		
	N	%
Sim	17	44,7
Não	21	55,2
Total	38	100,0

Local do Acometimento Linfonodal		
	N	%
Nenhum	21	55,2
Unil. Esquerda	7	18,4
Unil. Direita	4	10,5
Bilateral	6	15,7
Total	38	100,0

Linfonodos na Peça		
	Média	DP
Esquerda (n=37)	13,9	6,8
Direita (n=30)	12,3	4,4

Linfonodos Acometidos		
	Média	DP
Esquerda (n=13)	8,5	5,7
Direita (n=10)	3,6	3,8

Extensão Extracapsular (Linfonodos Acometidos)		
	N	%
Esquerda (n=13)	11	84,6
Direita (n=10)	3	30

Nota: ILDN- linfadenectomia Inguinal; Unil. - Unilateral; DP- Desvio Padrão

Das linfadenectomias realizadas, 36,8% foram devido ao estágio patológico da lesão primária, com necessidade de estadiamento invasivo (pT) e as demais (63,2%) devido a linfonodos clinicamente palpáveis (cN+). Nos pacientes com lesões primárias mais avançadas, a taxa de linfonodos acometidos (pN+) foi de 42,9%, sendo a de homens com nódulos inguinais palpáveis 45,8%. Os dados estão expostos na Tabela 7.

Tabela 7 - Motivo Para Realização de Linfadenectomia Inguinal

Variáveis	Dados Patológicos – Linfonodos Inguinais					
	pN0		pN+		Total	
	N	%	N	%	N	%
pT	8	57,1	6	42,9	14	36,8
cN+	13	54,2	11	45,8	24	63,2
Total	21	55,2	17	44,7	38	100,0

Nota: pN0- acometimento nodal negativo pela patologia; pN+- acometimento nodal positivo pela patologia; pT- estadiamento tumoral pela patologia; cN+- acometimento nodal positivo pela clínica.

Quanto ao tempo de identificação dos linfonodos inguinais palpáveis após a cirurgia primária, em caso de linfonodos identificados de maneira tardia (após até 03 meses da cirurgia inicial), a chance de acometimento neoplásico se mostrou de 50%. Linfonodos clinicamente positivos identificados na avaliação inicial ou logo após a cirurgia primária apresentaram acometimento de 41,7%. Os dados podem ser verificados na Tabela 8.

Tabela 8 - Momento da Identificação dos Linfonodos Inguinais

Momento Identificação	Dados Patológicos – Linfonodos Inguinais					
	pN0		pN+		Total	
	N	%	N	%	N	%
Imediata	7	58,3	5	41,7	12	50,0
Recorrência	6	50,0	6	50,0	12	50,0
Total	13	54,2	11	45,8	24	100,0

Nota: pN0- acometimento nodal negativo pela patologia; pN+- acometimento nodal positivo pela patologia.

6.5- Classificação e estadiamento patológicos

Após os achados histopatológicos, a maior parte dos tumores primários foi classificada como pT1 (73,8%). Nessa série, foi encontrado um maior número de lesões com invasão de corpo cavernoso (pT3) com 19 (22,6%) pacientes, do que invasão de corpo esponjoso (pT2), identificada em 3 (3,6%) pacientes.

Em relação ao estadiamento linfonodal, 63 (75,0%) pacientes não apresentavam invasão neoplásica.

Foram identificadas metástases à distância em 2 (2,4%) dos pacientes, variando entre acometimento de linfonodos retroperitoneais ou lesões viscerais (Tabela 9).

Tabela 9 – Estadiamento Patológico

pT		
	N	%
1	62	73,8
2	3	3,6
3	19	22,6
Total	84	100,0

pN		
	N	%
0	63	75,0
1	3	3,6
2	3	3,6
3	15	17,8
Total	84	100,0

pM		
	N	%
0	82	97,6
1	2	2,4
Total	84	100,0

Nota: pT- estadiamento tumoral pela patologia; pN- estadiamento nodal pela patologia; pM- estadiamento de metástases pela patologia.

6.6- Acompanhamento oncológico

Todos os pacientes nesse estudo foram acompanhados por um período mínimo de 06 meses, exceto os que evoluíram para óbito por CP antes disso. O tempo médio de seguimento foi de $28,4 \pm 17,9$ meses, variando entre 3,1 e 67,0 meses.

Mais da metade (n=52, 61,9%) dos pacientes se manteve livre de doença durante o período avaliado. Uma pequena parcela (n=3, 3,6%) apresentou recorrência no coto peniano, 12 (14,3%) desenvolveram doença linfonodal e 9 (10,7%) evoluíram com doença metastática.

Apenas acompanhamento clínico foi suficiente no seguimento de 61,9% (n=52) dos pacientes. Nova abordagem cirúrgica foi necessária em 4 (4,8%) pacientes, excluídas as linfadenectomias para tratamento de recidiva, enquanto 21 (25,0%) receberam tratamento adjuvante com quimio e/ou radioterapia como tratamento paliativo. Nessa série, foram identificados 11 (13,1%) óbitos por CP. Os dados podem ser consultados na Tabela 10.

Tabela 10 – Dados de Seguimento Oncológico

Acompanhamento (meses)		
	Valor	DP
Média	28,4	17,9
Mediana	26	-

Evolução Durante Acompanhamento		
	N	%
Livre de Doença	52	61,9
Recidiva em Coto Peniano	3	3,6
Recidiva Linfonodal	12	14,3
Metástases	9	10,7
Perda do seguimento	7	6,3
Não incluído (M=1)	1	1,2
Total	84	100,0

Tratamento Complementar Necessário		
	N	%
Acompanhamento Clínico	52	61,9
Cirurgia	4	5,2
Quimioterapia / Radioterapia	21	25,0
Perda do seguimento	7	8,3
Total	84	100,0

Óbito Durante o Acompanhamento		
	N	%
Sim	11	13,1
Não / Perdas	73	86,9
Total	84	100,0

Nota: DP: Desvio Padrão

Nos 15 pacientes que apresentaram recorrência do CP, o tempo médio para surgimento foi de $15,8 \pm 11,2$ meses. Após o desenvolvimento de metástases por CP, 55,6% (n=5) dos pacientes foram a óbito, com um tempo médio entre o diagnóstico de doença metastática e morte de $13,2 \pm 5,5$ meses (Tabela 11).

Tabela 11 – Recorrência e Óbito

Tempo médio para recorrência em meses (n=15)		
	Valor	DP
Média	15,8	11,2
Mediana	19	-

Óbito após metástases		
	N	%
Sim	5	55,6
Não	4	44,4
Total	9	100,0

Tempo entre identificação de metástases e óbito (n=9)		
	Valor	DP
Média	13,2	5,5
Mediana	14	-

Nota: DP: Desvio Padrão

6.7- Análise Prognóstica

Teste de qui-quadrado foi aplicado com o objetivo de estratificar potenciais fatores de risco para predição de acometimento linfonodal (pN), presença de recorrência e/ou metástases à distância e sobrevida global (Tabela 12).

Tabela 12 – Teste Qui-quadrado dos fatores de risco no CP

Fatores de Risco	Variáveis Dependentes (X^2)		
	pN	Rec / Met	Óbito
Fimose	0,444	0,902	0,241
Tabagismo	0,415	0,782	0,825
cT	0,158	0,063	0,047
cN	0,000	0,019	0,002
Glande	0,090	0,009	0,18/2
Prepúcio	0,764	0,833	0,431
Uretra	0,901	0,274	0,553
Corpo	0,009	0,039	0,019
Diferenciação	0,107	0,021	0,010
Margem	0,965	0,771	0,392
Invasão Perineural	0,031	0,077	0,294
Invasão Angio-linfática	0,011	0,013	0,032
Infiltração Dartos	0,012	0,009	0,003
Infiltração LP	0,379	0,226	0,355
Infiltração CE	0,027	0,134	0,018
Infiltração CC	0,026	0,023	0,012
pT	0,045	0,119	0,038
pN	-	0,000	0,000
pM	0,409	-	0,021
TNM	0,000	0,000	0,000

Nota: Rec/Met- recorrência ou metástases; X²- teste de qui-quadrado; cN- acometimento nodal clínico (sim/não); cT- estadiamento clínico de lesão primária; ; LP- lâmina própria; CE- corpo esponjoso; CC- corpo cavernoso; pT- tumor primário patológico; pN- acometimento nodal patológico (sim/não); pM- metástases identificadas patologicamente

Os fatores de risco significativos estatisticamente, relacionados a cada variável preditora, foram testados inicialmente com regressão logística univariada. Posteriormente, os fatores de risco que se mostraram significativos na regressão logística univariada ($p < 0,05$) foram agrupados na regressão logística multivariada.

Na análise univariada, os seguintes fatores de risco foram significativos para predição de pN: presença de linfonodos clinicamente palpáveis (cN+), acometimento do corpo peniano, invasão perineural, invasão angiolinfática, infiltração da Dartos, infiltração do corpo peniano e do corpo esponjoso (Tabela 13).

Tabela 13 - Análise Univariada de Regressão Logística para pN

Fatores de Risco	RC	IC95%		Valor p
		Inferior	Superior	
cN	10,5	2,77	39,806	0,001
Corpo	3,85	1,358	10,916	0,011
Invasão Peri.	3,173	1,081	9,318	0,036
Invasão Angio.	3,701	1,308	10,478	0,014
Inf. Dartos	11,769	1,13	122,628	0,039
Inf. CE	4,531	1,088	18,869	0,038
Inf. CC	3,182	1,122	9,022	0,03
pT	2,885	1,001	8,309	0,05

Nota: RC- razão de chances; IC- intervalo de confiança; cN- acometimento nodal clínico (sim/não); Peri. – Perineural; Angio- angiolinfática; Inf. Dartos- infiltração do Dartos; Inf. CE- Infiltração corpo esponjoso; Inf. CC- infiltração corpo cavernoso; pT- tumor patológico; pN- acometimento nodal patológico.

Na análise do risco de recorrência tumoral e metástases à distância, os seguintes fatores de risco foram significativos na predição do evento: presença de linfonodos clinicamente palpáveis (cN+), invasão de corpo peniano, invasão angiolinfática, infiltração do corpo cavernoso e acometimento linfonodal (pN) (Tabela 14).

Tabela 14 - Análise Univariada de Regressão Logística para Recorrência e/ou Metástases

Fatores de Risco	RC	IC95%		Valor p
		Inferior	Superior	
cN	5,222	1,179	23,139	0,03
Glande	-	-	-	0,999
Corpo	3	1,034	8,702	0,043
Inv. Angio	3,6	1,272	10,186	0,016
Inf. Dartos	-	-	-	0,999
Inf. CC	3,413	1,154	10,088	0,026
pN	50	9,616	259,981	0,000

Nota: RC- razão de chances; IC- intervalo de confiança; cN- acometimento nodal clínico (sim/não); Inv. Angio- invasão angiolinfática; Inf. Dartos- infiltração do Dartos; Inf. CC- infiltração corpo cavernoso; pN- acometimento nodal patológico.

Ao analisar a sobrevida global, os fatores de risco estatisticamente significativos foram: presença de linfonodos clinicamente palpáveis, invasão do corpo peniano, invasão angiolinfática, infiltração da túnica de Dartos, infiltração do corpo cavernoso, infiltração do corpo esponjoso, além de estágios patológicos mais avançados (pT). O acometimento neoplásico linfonodal (pN+) também se mostrou significativo (Tabela 15).

Tabela 15 - Análise Univariada de Regressão Logística para sobrevida global

Fatores de Risco	RC	IC95%		Valor p
		Inferior	Superior	
cN	10,095	1,859	54,808	0,007
Corpo	4,6	1,197	17,676	0,026
Inv. Angio	4,156	1,066	16,198	0,04
Inf. Dartos	16,875	1,554	183,219	0,02
Inf. CE	6,75	1,156	39,398	0,034
Inf. CC	5,127	1,321	19,903	0,018
pT	4	1,018	15,717	0,047
pN	47,7	7,999	284,44	0

Nota: RC- razão de chances; IC- intervalo de confiança; cN- acometimento nodal clínico (sim/não); Inv. Angio- invasão angiolinfática; Inf. Dartos- infiltração do Dartos; Inf. CE- Infiltração corpo esponjoso; Inf. CC- infiltração corpo cavernoso; pT- tumor patológico; pN- acometimento nodal patológico.

Na análise multivariada, apenas a presença de linfonodos palpáveis (cN+) se mostrou significativa para a ocorrência de acometimento linfonodal (pN+), para um $p=0,021$ e um IC variando entre 1,384 e 49,308. Os demais fatores não apresentaram relevância estatística.

Foi realizada também uma avaliação temporal, utilizando *Cox Proportional*. Os fatores que se provaram estatisticamente significativos no tempo para recorrências e/ou metástases, alterando assim a sobrevida livre de doença, foram a presença de linfonodos palpáveis clinicamente (cN+), acometimento do corpo peniano, infiltração da Dartos e do corpo cavernoso, além da presença de acometimento linfonodal (pN+) (Tabela 16).

Tabela 16 - Análise Univariada de Cox Proporcional para recorrência e/ou metástases

Fatores de Risco	RC	IC95%		Valor p
		Inferior	Superior	
cN	3,526	1,386	8,97	0,003
Corpo	2,289	1,016	5,159	0,046
Inf. Dartos	11,468	3,146	41,801	0,000
Inf. CC	2,538	1,125	5,725	0,025
pN	10,826	4,571	25,642	0,000

Nota: RC- razão de chances; IC- intervalo de confiança; cN- acometimento nodal clínico (sim/não); Inf. Dartos- infiltração do Dartos; Inf. CC- infiltração corpo cavernoso; pN- acometimento nodal patológico.

Ao serem elaboradas curvas temporais, fica evidente a diferença entre os pacientes que apresentam linfonodos clinicamente palpáveis (cN+) dos demais no que tange a sobrevida livre de doença (Figura 1).

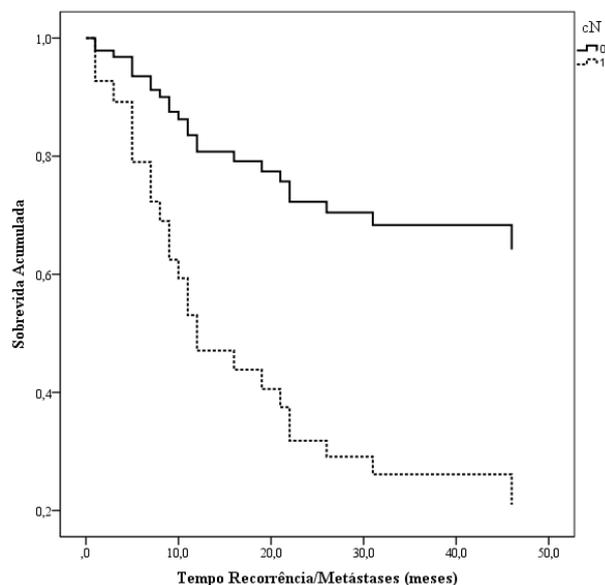


Figura 1 – Curva de tempo de recorrência e metástases em pacientes cN+

Ao avaliar a curva temporal dos pacientes portadores de linfonodos patologicamente acometidos (pN+), a diferença da sobrevida livre de doença se torna ainda maior entre os grupos, o que condiz com a razão de chances maior em relação aos pacientes cN+ (10,82 e 3,52 respectivamente). Os dados podem ser observados na Figura 2.

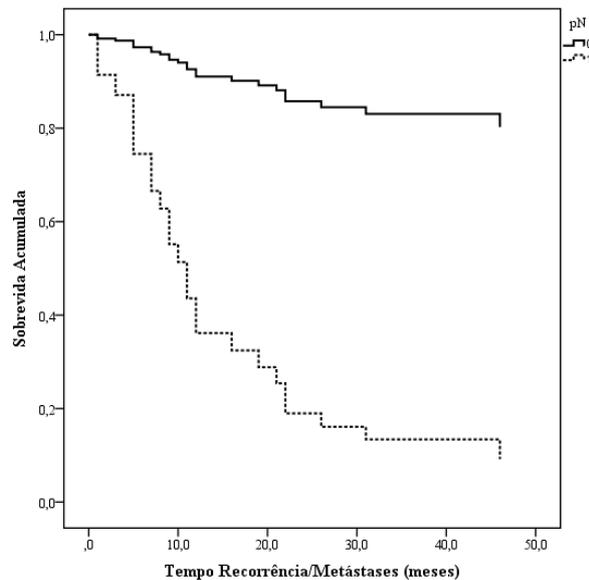


Figura 2 – Curva de tempo de recorrência e metástases em pacientes pN+

Em análise multivariada, permaneceram como fatores independentes para a sobrevida livre de doença apenas a infiltração de Dartos e o acometimento linfonodal patológico (pN+). Os dados podem ser encontrados na Tabela 17.

Tabela 17 - Análise Multivariada de Cox Proporcional para Recorrência e/ou metástases

Fatores de Risco	RC	IC95%		Valor p
		Inferior	Superior	
Inf. Dartos	14,935	2,013	110,79	0,008
pN	13,857	3,992	48,1	0,000

Nota: RC- razão de chances; IC- intervalo de confiança; Inf. Dartos- infiltração do Dartos; pN- acometimento nodal patológico.

Para a sobrevida global, permanecem como fatores de risco a presença de linfonodos clinicamente palpáveis (cN+), acometimento do corpo peniano, invasão angiolinfática, infiltração da túnica Dartos, infiltração do corpo esponjoso e cavernoso, assim como estágios neoplásicos mais avançados, sendo do tumor primário (pT) ou acometimento linfonodal (pN). Os dados podem ser consultados na Tabela 18.

Tabela 18 - Análise Univariada de Cox Proporcional para sobrevida global

Fatores de Risco	RC	IC95%		Valor p
		Inferior	Superior	
cN	6,551	1,91	22,472	0,003
Corpo	3,665	1,118	12,017	0,032
Inv. Angio	3,453	1,01	11,8	0,048
Inf. Dartos	7,702	2,027	29,27	0,003
Inf. CE	4,555	1,207	17,185	0,025
Inf. CC	4,074	1,242	13,363	0,02
pT	3,461	1,055	11,357	0,041
pN	21,167	4,557	98,318	0,000

Nota: RC- razão de chances; IC- intervalo de confiança; cN- acometimento nodal clínico (sim/não); Inv. Angio- invasão angiolinfática; Inf. Dartos- infiltração do Dartos; Inf. CE- Infiltração corpo esponjoso; Inf. CC- infiltração corpo cavernoso; pT- tumor patológico; pN- acometimento nodal patológico.

Ao serem elaboradas curvas temporais de sobrevida utilizando os fatores de risco significativos, fica clara a pior evolução entre os pacientes com linfonodos clinicamente palpáveis (cN+), como pode ser observado na Figura 3.

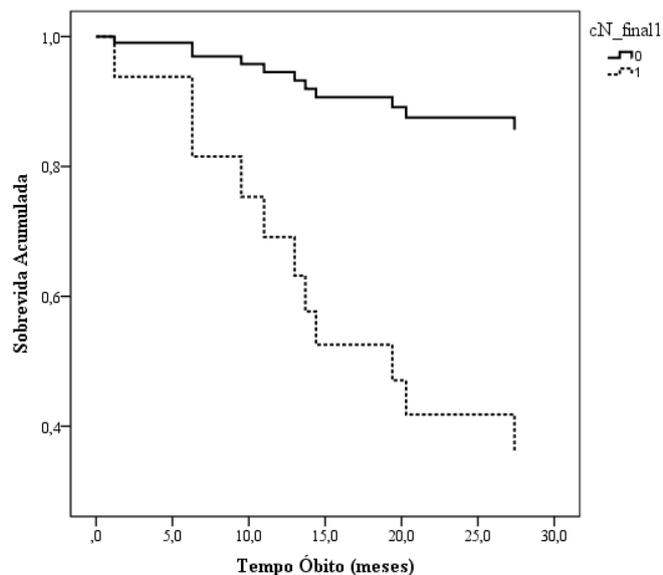


Figura 3 – Curva de sobrevida global de pacientes cN+

Ao serem avaliados os pacientes com acometimento linfonodal confirmado (pN+), a diferença se torna ainda maior (Figura 4).

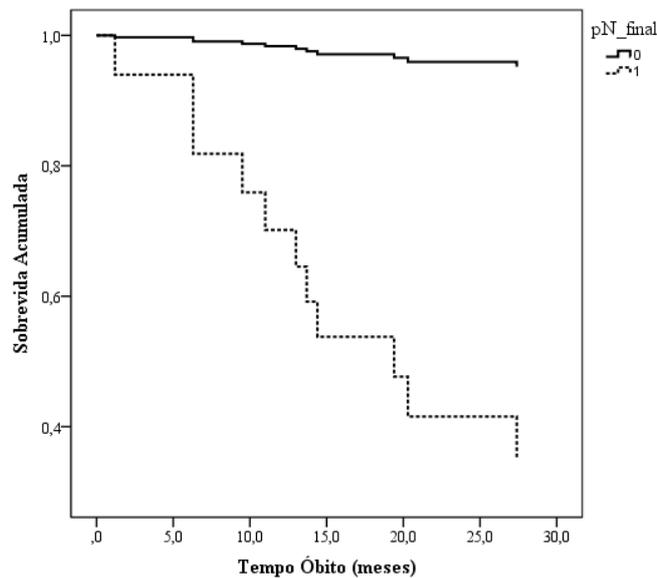


Figura 4 – Curva de sobrevida global de pacientes pN+

Em uma análise multivariada, os fatores de risco que se mostraram independentes foram linfonodos clinicamente palpáveis (cN+) e o acometimento neoplásico linfonodal (pN+). A razão de chances em pacientes com acometimento linfonodal patológico se mostra bastante superior aos pacientes com acometimento clínico (37,72 e 8,07 respectivamente - Tabela 18).

Tabela 19 - Análise Multivariada de Cox Proporcional para sobrevida global

Fatores de Risco	RC	IC95%		Valor p
		Inferior	Superior	
cN	8,077	1,424	45,8	0,018
pN	37,72	4,827	294,741	0,001

Nota: RC- razão de chances; IC- intervalo de confiança; cN - acometimento nodal clínico; pN- acometimento nodal patológico.

7- DISCUSSÃO

O CP permanece como uma doença negligenciada e, em países em desenvolvimento como o Brasil, apresenta-se como um problema de saúde pública. Nessa série, foram avaliados prontuários de 84 pacientes tratados em um centro de referência oncológica. A média de idade encontrada (58,68 anos) é compatível com as encontradas em outros estudos utilizando a população brasileira. No Maranhão, a média de idade foi de 56,8 anos (COELHO et al, 2018), no Rio de Janeiro foi de 58,35 anos (KOIFMAN, 2011) e em Minas Gerais, estado onde os dados foram colhidos, já foi relatada média de idade de 56,6 anos em pacientes portadores de CP (DRUMMOND et al, 2019). Esses dados corroboram os da literatura, mostrando o CP como uma doença entre quinta e sexta décadas de vida (WEIN, 2016).

O tabagismo é o fator de risco bem estabelecido para o CP e, nesse estudo, esteve presente em 58% dos pacientes avaliados. A fimose ainda é o fator de risco mais importante nessa doença (HAKENBERG, 2020), sendo que a grande maioria dos pacientes apresentavam fimose atual ou tratada em idade adulta. Infelizmente parte dos prontuários não continham dados sobre esse fator de risco. Sendo tanto a postectomia precoce quanto a cessação do tabagismo medidas protetoras possíveis para o CP, esse estudo denota a necessidade de políticas de saúde pública voltadas para esse fim.

A demora em procurar atendimento médico, seja por desinformação, medo das consequências do tratamento ou constrangimento por apresentar uma lesão no órgão genital pode levar a um diagnóstico tardio, já com a presença de lesões de grande volume e, muitas vezes, em estágio avançado. Isso é evidenciado pela esmagadora maioria de lesões invasoras (pT1 e acima) ao diagnóstico, com mínima quantidade de pTa e pTis. Essa condição levou a uma menor taxa de tratamentos minimamente invasivos, sendo a maior parte dos procedimentos amputações parciais de pênis. Como a maioria dos pacientes estudados depende do Sistema Único de Saúde, a demora no encaminhamento ou a falta de capilaridade de profissionais especializados podem também atrasar o tratamento. Apesar de evidências mostrando um maior risco de recidiva local em tratamentos preservadores de órgão (até 27,7%), quando comparados com a penectomia (5,3%), os resultados funcionais muito superiores permitiriam sua aplicação em casos com histologia favorável (HEGARTY, 2014). Na presente série, a taxa de recorrência em coto peniano foi de 3,6%, o que pode ser causado pela pequena quantidade de terapias preservadoras.

Em termos de segurança, a cirurgia para a lesão primária se mostrou excelente, com uma baixa taxa de complicações significativas (Clavien-Dindo 3 ou maior), sendo que a maior parte dos pacientes (75%) não apresentou complicação alguma em pós-operatório. Além disso, na análise histopatológica, 95,2% das peças apresentaram margens cirúrgicas livres. Isso prova que apesar de mais invasivas, as amputações penianas são bastante seguras do ponto de vista oncológico (HAKENBERG, 2020).

O acometimento linfonodal permanece sendo o principal fator prognóstico do CP. Como mesmo em pacientes clinicamente negativos (cN-) existe um risco de até 25% de existência de micro metástases, a investigação invasiva se torna imperativa nos casos de alto risco de disseminação (WAWROSCHEK, 2018). Por outro lado, a linfadenectomia inguinal é um procedimento de alta morbidade. No presente estudo, os pacientes submetidos à ILND apresentaram um tempo de internação médio de 8,78 dias, sendo que mais da metade apresentaram complicações pós-operatórias significativas, grande parte deles com necessidade de nova intervenção cirúrgica. Um estudo com população similar no Rio de Janeiro apresentou internação média de 6,4 dias. A taxa de complicações na literatura internacional gira em torno de 45-56%, bastante similar a encontrada no presente estudo (KOIFMAN, 2013). A maior parte dos procedimentos foi realizada bilateralmente, sendo reservados os procedimentos unilaterais para casos de linfonodos palpáveis unilateralmente em casos com lesão primária de baixo risco. Essa conduta se apresenta de acordo com a literatura vigente, devido a uma drenagem linfática bilateral do pênis, cursando também com um alto índice de variações anatômicas, o que causa dificuldade na determinação de linfonodo sentinela (WEIN, 2016).

Na presente série, fatores de risco para acometimento linfonodal foram avaliados e reafirmados. Os estágios patológicos mais avançados na lesão primária permanecem como principais preditores de invasão tumoral em linfonodos inguinais, porém também foram identificados a invasão perineural e angiolinfática como fatores de risco. Uma recente metanálise avaliou o papel da invasão perineural em pacientes portadores de CP, identificando piora na taxa de metástases inguinais, resultado compatível com os encontrados no presente estudo. Contudo, na metanálise houve piora da sobrevida câncer específica e aumento na mortalidade câncer específica, o que não foi confirmado na série atual. A invasão angiolinfática vem ganhando força como fator de pior prognóstico, inclusive causando uma subclassificação dos tumores pT1. Winters e colaboradores identificaram também a invasão angiolinfática como fator independente de pior prognóstico para doença linfonodal, classificando esses pacientes como alto risco. (ZHOU, 2018; WINTERS, 2016).

Na tentativa de estratificar os pacientes quanto ao risco de disseminação linfática, Shao e colaboradores recentemente formularam um nomograma levando em conta fatores de risco clínicos e patológicos. Foram considerados idade, estágio patológico da peça primária (pT), grau de diferenciação celular, invasão angiolinfática e avaliação clínica dos linfonodos inguinais (cN). Com isso, foi elaborada uma calculadora do risco de acometimento linfonodal inguinal. Embora a maior parte dos fatores de pior prognóstico tenha sido confirmada na presente série, esse nomograma ainda carece de validação em diferentes grupos populacionais e etnias antes que possa ser adotado na prática clínica diária (SHAO et al, 2021).

Na tentativa de diminuir a morbidade da linfadenectomia inguinal, a técnica laparoscópica foi estabelecida inicialmente por TOBIAS-MACHADO e colaboradores em 2006. Um estudo posterior comparando a técnica aberta e a videolaparoscópica realizadas em cada lado do mesmo paciente evidenciou um número equivalente de linfonodos dissecados por peça (7,6 e 8,3 respectivamente). O tempo operatório foi bastante superior na cirurgia laparoscópica (92 e 162 minutos em média, respectivamente), porém com uma taxa de complicações significativamente menor (34,4% e 10,34%). Isso mostra a segurança do procedimento, com um menor índice de complicações (YADAV et al, 2018). Com o avanço recente da tecnologia e a implementação das plataformas de cirurgia robótica, a abordagem laparoscópica robô-assistida vem surgindo como alternativa na linfadenectomia inguinal. Quando comparada à técnica convencional, a técnica assistida por robô apresentou um número de linfonodos dissecados comparável à técnica aberta (13 e 12,5 respectivamente), com um menor tempo de internação e de complicações significativas (necrose de flap, edema significativo, necrose de bordas). Portanto, a cirurgia robótica emerge como outra opção na realização da linfadenectomia inguinal (SINGH et al, 2018). Devido ao ambiente muito distinto do habitual para o cirurgião, que normalmente realiza apenas abordagens laparoscópicas intraperitoneais, e ao elevado custo de utilização da plataforma robótica, ainda não há consenso para a escolha da técnica para a realização da linfadenectomia inguinal. A decisão deve levar em conta a experiência do cirurgião e os equipamentos disponíveis no centro onde será feito o procedimento, até que maiores estudos randomizados possam ser realizados e a melhor técnica estabelecida (NABAVIZADEH, 2020).

Os motivos para realização da linfadenectomia também foram avaliados. A minoria dos pacientes foi submetida a investigação linfonodal invasiva devido a uma peça cirúrgica primária de alto risco. Nesses pacientes, houve uma taxa de acometimento linfonodal de 42,9%, acima da literatura internacional, que sugere a presença de até 25% de micro metástases em pacientes

cl clinicamente negativos. Uma explicaçãõ plausível para esse fato é uma alta prevalência nessa série de lesões penianas invasoras, principalmente com invasão de corpo cavernoso (pT3), podendo assim cursarem com maior disseminação linfática (HAKENBERG, 2020).

Os pacientes submetidos a linfadenectomia por linfonodos clinicamente palpáveis (cN+) foram estratificados em 2 subgrupos: os que apresentaram linfonodos palpáveis na consulta inicial ou dentro de 03 meses da cirurgia para remoção da lesão primária e os que evoluíram com linfonodos palpáveis após esse período. As taxas de acometimento neoplásico foram bastante semelhantes nos dois casos (41,7% e 50%, respectivamente). A acurácia do exame clínico portanto, em qualquer momento da evolução dos pacientes com CP se mostra baixa, evidenciando a necessidade de exames de estadiamento inguinal, de modo que pacientes de menor risco possam ser poupados da linfadenectomia e suas complicações. Nesse contexto, o PET/CT com F-FDG vem ganhando cada vez mais força. Num estudo com população semelhante à presente série, SALAZAR e colaboradores confirmaram o uso do PET/CT para estadiamento inguinal em pacientes clinicamente positivos (cN+), com uma acurácia de 76,2%. Além disso, foram estabelecidos valores de captação (SUVmax) também para a lesão primária, identificando as que apresentavam pior prognóstico. Dessa maneira, também alguns pacientes poderiam ter a linfadenectomia, indicada por estadiamento da lesão peniana, evitada. O PET/CT é um exame de alto custo e que necessita de profissionais treinados para sua interpretação. Com isso, sua disponibilidade, principalmente no Sistema Único de Saúde, é muito limitada. Espera-se que com os recentes estudos esse exame se torne mais presente no manejo dos pacientes com CP (SALAZAR, 2018).

No seguimento oncológico, grande parte dos pacientes necessitou apenas de acompanhamento clínico, devido à ausência de linfonodos palpáveis (cN-) e lesões primárias de baixo risco. A maior parte das recidivas ocorreu nos linfonodos inguinais com um tempo médio para a recorrência de 15,8 meses. Isso reafirma a segurança da cirurgia para exérese do tumor primário e a capacidade do CP de gerar micro metástases inguinais. Os principais fatores de risco estão associados a lesões primárias mais invasivas, principalmente as que invadem corpo cavernoso (pT3). A literatura corrobora com esses dados, visto que até 92% das recorrências ocorrem nos primeiros 5 anos de acompanhamento (MARCHIONI, 2018).

Na análise de sobrevida global, fatores de pior prognóstico clássicos foram corroborados nesse estudo. Invasão de corpo esponjoso e cavernoso, de corpo peniano e uma menor diferenciação celular foram todos identificados para piora de sobrevida. Esses resultados estão de acordo com a literatura atual, inclusive a maior parte desses fatores já foi incluída no

estadiamento patológico (TNM). A invasão angiolinfática permanece significativa para uma pior sobrevida. Como esperado, a pior razão de chances encontrada para sobrevida global foi o acometimento linfonodal patológico, com 47,7. Um estudo semelhante conduzido em Portugal evidenciou também uma piora importante de sobrevida global em pacientes apresentando acometimento linfonodal, com uma razão de chances de 29. Mais uma vez os dados na literatura reafirmam a importância prognóstica do acometimento linfonodal inguinal (VALE, 2021).

Em uma avaliação temporal, foram avaliados fatores que alterassem a sobrevida livre de doença no CP. Foram identificados para um menor tempo de recorrência ou metástases o acometimento linfonodal, clínico ou patológico, além de um tumor primário mais infiltrativo, principalmente com invasão de Dartos. Após análise multivariada, permaneceram como fatores independentes apenas a invasão de Dartos e o acometimento patológico linfonodal. Um estudo recente evidenciou o acometimento linfonodal como fator de piora para recorrência e uma menor taxa de sobrevida livre de doença, principalmente quando a linfadenectomia foi realizada após um período de 03 meses. Curiosamente, dados sobre a invasão de Dartos são bastante escassos na literatura, sendo que nenhum estudo recente publicado nas principais bases de dados traz informações sobre esse fator prognóstico (CHIPOLLINI, 2017).

Como esperado, tanto o estágio patológico avançado na lesão peniana (pT) quanto o acometimento nodal clínico ou patológico impactaram negativamente na sobrevida. Esse fato reforça ainda mais a necessidade do estadiamento inguinal, mesmo que no momento a melhor alternativa ainda possua altos níveis de morbidade. Na análise multivariada, tanto o exame clínico positivo (cN+) quanto o acometimento patológico linfonodal (pN+) se mostraram fatores independentes de pior sobrevida. Isso reafirma a importância do exame clínico seriado e estadiamento invasivo precoce em pacientes com linfonodos palpáveis. Os pacientes sem linfonodos clinicamente palpáveis (cN0) representam um grupo de difícil manejo. Os novos exames de estadiamento, principalmente o PET/CT ainda não conseguiram estratificar de maneira satisfatória esses pacientes. Resta no momento tentar a utilização de modelos prognósticos e em caso de dúvidas sempre optar pelo estadiamento invasivo (WINTERS, 2016; SALAZAR 2018; HAKENBERG, 2020).

Quando se torna metastático, seja com acometimento de linfonodos a distância ou visceral, o CP é uma doença mortal e de rápida evolução. Mais da metade dos pacientes foi a óbito rapidamente, com média de pouco mais de um ano de sobrevida após o diagnóstico de metástases. Nesses pacientes, mesmo o auxílio da quimioterapia sistêmica ou de radioterapia paliativa parecem não ser suficientes para deter o avanço tumoral. O principal fator de risco

para doença metastática é também o acometimento linfonodal (pN+), estabelecido inclusive como fator independente em análise multivariada. Fica evidente então a importância do correto manejo inguinal dos pacientes portadores de CP. Esse tema foi até hoje pouco abordado na literatura científica, porém um estudo estado-unidense identificou uma relação entre o número de linfonodos acometidos (>3), extensão extra-nodal e a presença de lesões ulceradas ou fixas (cN3) com uma maior taxa de recorrência após linfadenectomia inguinal (REDDY et al, 2017).

O esquema ideal de quimioterápicos ainda não está estabelecido, sendo geralmente utilizados cisplatina e taxanos. A eficácia é baixa e muitos efeitos colaterais são comuns, levando parte dos pacientes a descontinuarem o tratamento por intolerância à medicação (CHAHOU, 2021). Estudos recentes avaliaram o uso de dacomitinib, um inibidor de tirosina quinase oral, em pacientes portadores de PC metastático. A medicação foi bem tolerada, surgindo como uma alternativa viável para pacientes em que a quimioterapia combinada não seja possível (NECCHI, 2018). Para a segunda linha de tratamento, o estudo PULSE está em andamento, avaliando a resposta do inibidor de PD-L1 avelumab, principalmente nos tumores relacionados ao HPV. Nos próximos anos, os resultados serão divulgados, podendo alterar o manejo dos pacientes com CP metastático (GASSIAN et al, 2020).

Por se tratar de um trabalho retrospectivo, o presente estudo apresenta algumas limitações. A falta de padronização nos prontuários médicos pode levar a perda de informações epidemiológicas relevantes. O abandono do tratamento por parte dos pacientes, devido a dificuldades geográficas ou por medo das consequências do mesmo dificultam o seguimento e a verificação da efetividade das condutas terapêuticas. Mesmo se tratando de doença rara, o tamanho da amostra, principalmente do número de linfadenectomias, dificulta a análise estatística, sendo que possíveis fatores de risco significativos podem não ser identificados.

8- CONCLUSÃO

O manejo de pacientes com CP permanece desafiador. Por se tratar de uma neoplasia estigmatizante, com tratamento mórbido e com grande impacto na qualidade de vida dos doentes, o acompanhamento muitas vezes é prejudicado.

O presente estudo foi capaz de corroborar fatores de risco de pior prognóstico para homens portadores de CP, alguns deles com grande impacto no acometimento linfonodal e sobrevida global, em um centro de referência oncológica. Além disso, fatores que devem ser observados no risco de desenvolvimento de doença metastática e recorrência, afetando a sobrevida livre de doença também foram identificados, inclusive em análise multivariada.

Com as informações colhidas, será possível no futuro orientar a realização de estudos prospectivos e ensaios clínicos, que possam então resultar em mudanças na prática clínica diária. Dessa forma, o manejo dos pacientes se tornará cada vez mais eficiente, com tratamentos mais efetivos e com menor morbidade a longo prazo.

9- REFERÊNCIAS

1. Afonso LA, Cordeiro TI, Carestiatto FN, Ornellas AA, Alves G, Cavalcanti SM. High Risk Human Papillomavirus Infection of the Foreskin in Asymptomatic Men and Patients with Phimosis. *J Urol*. 2016 Jun;195(6):1784-9. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.096. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26796413.
2. American Cancer Society, 2016 <http://www.cancer.org/cancer/penilecancer/detailedguide/penile-cancer-key-statistics>, acesso em 05/2021
3. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours Union for International Cancer Control; Oxford. John Wiley & Sons. 2017.
4. Briitebo, E.B.; Loeffberg, B.; Tjaelve, H. Sites of metabolism of NNitrosodiethylamine in mice. *Chem Biol Interact* (1981); 34:209–221.
5. Chahoud J, Kohli M, Spiess PE. Management of Advanced Penile Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2021 Mar;96(3):720-732. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.031. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33308870.
6. Chaux, A., et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. *World J Urol*, 2013. 31: 861. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116602>
7. Chipollini J, Tang DH, Gilbert SM, Poch MA, Pow-Sang JM, Sexton WJ, Spiess PE. Delay to Inguinal Lymph Node Dissection Greater than 3 Months Predicts Poorer Recurrence-Free Survival for Patients with Penile Cancer. *J Urol*. 2017 Dec;198(6):1346-1352. doi: 10.1016/j.juro.2017.06.076. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28652123.
8. Coelho RWP, Pinho JD, Moreno JS, et al. Penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil: the highest incidence globally?. *BMC Urol*. 2018;18(1):50. Published 2018 May 29. doi:10.1186/s12894-018-0365-0
9. Corbishley C., et al. Carcinoma of the Penis and Distal Urethra Histopathology Reporting Guide 1st edition. International Collaboration on Cancer Reporting. 2017. 2018. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/carcinoma-of-the-penis-tnm8>
10. Cubilla, A.L. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol*, 2009. 27: 169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338190>

11. Daling, J.R., et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol*, 1992. 135: 180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1311142>
12. de Vries HM, Brouwer OR, Heijmink S, Horenblas S, Vegt E. Recent developments in penile cancer imaging. *Curr Opin Urol*. 2019 Mar;29(2):150-155. doi: 10.1097/MOU.0000000000000585. PMID: 30601182.
13. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. PMID: 15273542; PMCID: PMC1360123.
14. Ercole CE, Pow-Sang JM, Spiess PE. Update in the surgical principles and therapeutic outcomes of inguinal lymph node dissection for penile cancer. *Urol Oncol*. 2013 Jul;31(5):505-16. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.02.020. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21481617.
15. Fang A, Ferguson J. Penile Sparing Techniques for Penile Cancer. *Postgrad Med*. 2020 Dec;132(sup4):42-51. doi: 10.1080/00325481.2020.1822052. Epub 2020 Nov 8. PMID: 32907436.
16. Gassian N, Frontczak A, Mouillet G, Vernerey D, Manseur O, Goujon M, Meurisse A, Berthod D, Robert E, Calcagno F, Thiery-Vuillemin A. Activity and tolerability of maintenance avelumab immunotherapy after first line polychemotherapy including platinum in patients with locally advanced or metastatic squamous cell penile carcinoma: PULSE. *Bull Cancer*. 2020 Jun;107(5S):eS16-eS21. doi: 10.1016/S0007-4551(20)30282-4. PMID: 32620211.
17. Hakenberg OW, Dräger DL, Erbersdobler A, Naumann CM, Jünemann KP, Protzel C. The Diagnosis and Treatment of Penile Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Sep 28;115(39):646-652. doi: 10.3238/arztebl.2018.0646. PMID: 30375327; PMCID: PMC6224543.
18. Hanchanale, V., et al. The accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the invasion of the tunica albuginea and the urethra during the primary staging of penile cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 439.
19. Hegarty PK, Eardley I, Heidenreich A, McDougal WS, Minhas S, Spiess PE, Watkin N, Horenblas S. Penile cancer: organ-sparing techniques. *BJU Int*. 2014 Dec;114(6):799-805. doi: 10.1111/bju.12338. Epub 2014 Oct 16. PMID: 24053403.

20. Instituto Nacional do Câncer, 2020 <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/penis>, acesso em 07/2021.
21. Jin, J. (2018). HPV Infection and Cancer. *JAMA*, 319(10), 1058. doi:10.1001/jama.2018.0687
22. Koifman L, Hampl D, Koifman N, Vides AJ, Ornellas AA. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol*. 2013 Dec;190(6):2086-92. doi: 10.1016/j.juro.2013.06.016. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23770135.
23. KOIFMAN, Leandro et al. Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. *Int. braz j urol.*, Rio de Janeiro, v. 37, n. 2, p. 231-243, Apr. 2011. <https://doi.org/10.1590/S1677-5382011000200010>.
24. Leone A, Diorio GJ, Pettaway C, Master V, Spiess PE. Contemporary management of patients with penile cancer and lymph node metastasis. *Nat Rev Urol*. 2017 Jun;14(6):335-347. doi: 10.1038/nrurol.2017.47. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28401957.
25. M Drummond et al. Epidemiological Aspects of Penile Cancer in Minas Gerais: Evaluation of 55 Cases from Two Referring Hospitals. *Urominas*. 2019 2318-0021.
26. Madsen BS, van den Brule AJ, Jensen HL, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis—Population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev* (2008); 17:2683–2691.
27. Manjunath, A., et al. Topical Therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. *Transl Androl Urol*, 2017. 6: 803.
28. Marchioni M, Berardinelli F, De Nunzio C, Spiess P, Porpiglia F, Schips L, Cindolo L. New insight in penile cancer. *Minerva Urol Nefrol*. 2018 Dec;70(6):559-569. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03215-0. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30230297.
29. Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E., & Ulbright, T. M. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology*, 70(1), 93–105. doi:10.1016/j.eururo.2016.02.029
30. Nabavizadeh R, Petrinesc B, Necchi A, Tsaour I, Albersen M, Master V. Utility of Minimally Invasive Technology for Inguinal Lymph Node Dissection in Penile Cancer. *J Clin Med*. 2020 Aug 3;9(8):2501. doi: 10.3390/jcm9082501. PMID: 32756502; PMCID: PMC7465352.

31. Naumann CM, van der Horst S, van der Horst C, Kähler KC, Seeger M, Osmonov D, Lützen U, Jünemann KP, Franz Hamann M. Reliability of dynamic sentinel node biopsy combined with ultrasound-guided removal of sonographically suspicious lymph nodes as a diagnostic approach in patients with penile cancer with palpable inguinal lymph nodes. *Urol Oncol*. 2015 Sep;33(9):389.e9-14. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.03.022. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25934562.
32. Necchi A, Lo Vullo S, Perrone F, Raggi D, Giannatempo P, Calareso G, Nicolai N, Piva L, BIASONI D, Catanzaro M, Torelli T, Stagni S, Togliardi E, Colecchia M, Busico A, Gloghini A, Testi A, Mariani L, Salvioni R. First-line therapy with dacomitinib, an orally available pan-HER tyrosine kinase inhibitor, for locally advanced or metastatic penile squamous cell carcinoma: results of an open-label, single-arm, single-centre, phase 2 study. *BJU Int*. 2018 Mar;121(3):348-356. doi: 10.1111/bju.14013. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28921872.
33. O.W. Hakenberg (Chair), E. Compérat, S. Minhas, A. Necchi, C. Protzel, N. Watkin (Vice-chair) Guidelines Associate: R. Robinson. *EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
34. Omorphos S, Saad Z, Arya M, Freeman A, Malone P, Nigam R, Bomanji J, Muneer A. Feasibility of performing dynamic sentinel lymph node biopsy as a delayed procedure in penile cancer. *World J Urol*. 2016 Mar;34(3):329-35. doi: 10.1007/s00345-015-1577-5. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26060137.
35. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, Williams MB, Osai W, Kincaid M, Wen S, Thall PF, Pettaway CA. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3851-7. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5477. Epub 2010 Jul 12. PMID: 20625118; PMCID: PMC2940402.
36. Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, Pizzocaro G, Zlotta A, Hakenberg OW. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol*. 2009 May;55(5):1075-88. doi: 10.1016/j.eururo.2009.02.021. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19264390.
37. Reddy JP, Pettaway CA, Levy LB, Pagliaro LC, Tamboli P, Rao P, Jayaratna I, Hoffman KE. Factors associated with regional recurrence after lymph node dissection for penile squamous cell carcinoma. *BJU Int*. 2017 Apr;119(4):591-597. doi: 10.1111/bju.13686. Epub 2016 Nov 8. PMID: 27753187.

38. Salazar A, Júnior EP, Salles PGO, Silva-Filho R, Reis EA, Mamede M. 18F-FDG PET/CT as a prognostic factor in penile cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Apr;46(4):855-863. doi: 10.1007/s00259-018-4128-7. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30143840.
39. Schlenker, B., et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. *Urol Oncol*, 2012. 30: 55.
40. Schoffer O, Neumann A, Stabenow R, Schülein S, Böhm WD, Gonsior A, Horn LC, Kriegel C, Stolzenburg JU, Wirth M, Klug SJ. Penile cancer - Incidence, mortality, and survival in Saxony, Germany. *Urol Oncol*. 2019 Apr;37(4):295.e1-295.e8. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.12.003. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30595462.
41. Shao Y, Tu X, Liu Y, Bao Y, Ren S, Yang Z, Hu X, Wu K, Zeng H, Wei Q, Li X. Predict Lymph Node Metastasis in Penile Cancer Using Clinicopathological Factors and Nomograms. *Cancer Manag Res*. 2021 Sep 24;13:7429-7437. doi: 10.2147/CMAR.S329925. PMID: 34594135; PMCID: PMC8478162.
42. Singh A, Jaipuria J, Goel A, Shah S, Bhardwaj R, Baidya S, Jain J, Jain C, Rawal S. Comparing Outcomes of Robotic and Open Inguinal Lymph Node Dissection in Patients with Carcinoma of the Penis. *J Urol*. 2018 Jun;199(6):1518-1525. doi: 10.1016/j.juro.2017.12.061. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29307685.
43. Stankiewicz, E., et al. HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. *Mod Pathol*, 2009. 22: 1160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465901>
44. Stuijver, M.M., et al. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol*, 2013. 64: 486. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490726>
45. Tobias-Machado M, Tavares A, Molina WR Jr, Forseto PH Jr, Juliano RV, Wroclawski ER. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL): minimally invasive resection of inguinal lymph nodes. *Int Braz J Urol*. 2006 May-Jun;32(3):316-21. doi: 10.1590/s1677-55382006000300012. PMID: 16813678.
46. Tseng HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control*. 2001 Apr;12(3):267-77. doi: 10.1023/a:1011266405062. PMID: 11405332.

- Urology. Cap 37. Eleventh Edition. Saunders, 2016. ISBN: 78-1-4557-7567-5.
47. Vale L, Fernandes B, Rodrigues V, Dinis P, Silva C, Antunes-Lopes T. Prognostic Factors in Penile Cancer: Should We Avoid Inguinal Lymph Node Staging? *Urol Int*. 2021;105(9-10):799-803. doi: 10.1159/000512377. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33601381.
 48. Velazquez EF, Ayala G, Liu H, et al. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. *Am J Pathol* 2008;32(7):974–9.
 49. Vieira CB, Teixeira-Júnior A, Feitoza L et al. A cohort study among 402 patients with penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil with the highest worldwide incidence. *BMC Res Notes*. 2020 Sep 18;13(1):442. doi: 10.1186/s13104-020-05283-z. PMID: 32948228; PMCID: PMC7501695.
 50. Wawroschek F, Winter A. Lymphknotenmanagement beim cN0-Peniskarzinom [Lymph node management of cN0 penile cancer]. *Urologe A*. 2018 Apr;57(4):435-439. German. doi: 10.1007/s00120-018-0598-2. PMID: 29470655.
 51. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA Campbell-Walsh
 52. Winters BR, Mossanen M, Holt SK, Lin DW, Wright JL. Predictors of Nodal Upstaging in Clinical Node Negative Patients With Penile Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *Urology*. 2016 Oct;96:29-34. doi: 10.1016/j.urology.2016.06.033. Epub 2016 Jul 19. Erratum in: *Urology*. 2017 Oct;108:243. PMID: 27450944.
 53. Wood HM, Angermeier KW. Anatomic considerations of the penis, lymphatic drainage, and biopsy of the sentinel node. *Urol Clin North Am*. 2010 Aug;37(3):327-34. doi: 10.1016/j.ucl.2010.04.013. PMID: 20674689.
 54. Yadav SS, Tomar V, Bhattar R, Jha AK, Priyadarshi S. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy vs Open Inguinal Lymphadenectomy for Carcinoma Penis: Expanding Role and Comparison of Outcomes. *Urology*. 2018 Mar;113:79-84. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.007. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29155185.
 55. Zhou X, Qi F, Zhou R, Wang S, Wang Y, Wang Y, Chen C, Wang Y, Yang J, Song N. The role of perineural invasion in penile cancer: a meta-analysis and systematic review. *Biosci Rep*. 2018 Oct 31;38(5):BSR20180333. doi: 10.1042/BSR20180333. PMID: 30279203; PMCID: PMC6209582.

10- ANEXOS

Anexo 1 – Estadiamento TNM revisado pela UICC (2016)

Estadiamento TNM para Câncer de Pênis

T - Tumor Primário

TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Carcinoma verrucoso não invasivo
T1	Tumor invade tecido conectivo subepitelial
	Tumor invade tecido conectivo subepitelial sem apresentar invasão angiolinfática e não é indiferenciado ou pouco diferenciado (T1G1-2)
T1a	
	Tumor invade tecido conectivo subepitelial com invasão angiolinfática ou é indiferenciado ou pouco diferenciado (T1G3-4)
T1b	
T2	Tumor invade corpo esponjoso com ou sem invasão da uretra
T3	Tumor invade corpo cavernoso com ou sem invasão da uretra
T4	Tumor invade outras estruturas adjacentes

N - Linfonodos Regionais

NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Linfonodos inguinais não aumentados ou não palpáveis
N1	Linfonodo inguinal palpável móvel, unilateral
N2	Múltiplos linfonodos inguinais palpáveis ou bilaterais
N3	Massa inguinal fixa ou linfadenopatia pélvica, unilateral ou bilateral

M - Metástases a distância

M0	Ausência de metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância

Classificação Patológica

A categoria pT corresponde as categorias clínicas.

A categorias pN são baseadas em biópsia ou excisão cirúrgica.

pN - Linfonodos Regionais

pNX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
pN0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
pN1	Metástases em um ou dois linfonodos inguinais
pN2	Metástases em mais de dois linfonodos inguinais ou bilateral
pN3	Metástases em linfonodos pélvicos, unilateral ou bilateral, ou extensão extranodal em qualquer metástase linfonodal regional

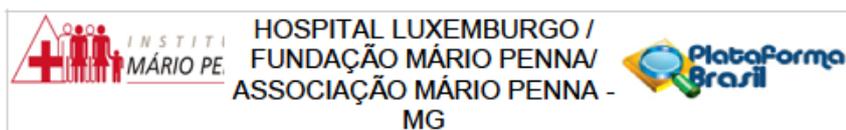
pM - Metástases a distância

pM1	Metástases a distância confirmadas microscopicamente
-----	--

G - Graduação Histopatológica

GX	Grau ou diferenciação não pode ser avaliada
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pouco diferenciado
G4	Indiferenciado

Anexo II – Parecer do COEP - IMP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação Epidemiológica dos Pacientes com Câncer de Pênis no Instituto Mário Penna

Pesquisador: RODRIGO GUIMARAES CORRADI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 39870720.6.0000.5121

Instituição Proponente: ASSOCIACAO MARIO PENNA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.587.508

Apresentação do Projeto:

Título Público da Pesquisa: Avaliação Epidemiológica dos Pacientes com Câncer de Pênis no Instituto Mário Penna.

Este projeto já foi analisado por este CEP, com parecer consubstanciado número 4.585.737, datado de 01 de Março de 2021. Situação do Parecer foi "Pendente" pois a documentação enviada estava incompleta.

Este estudo tem como hipótese: avaliar se fatores como invasão linfonodal, tipo celular, fatores anatomopatológicos, invasão local, aspectos imunohistoquímicos e a abordagem cirúrgica alteram a sobrevida nos pacientes portadores de Câncer de Pênis.

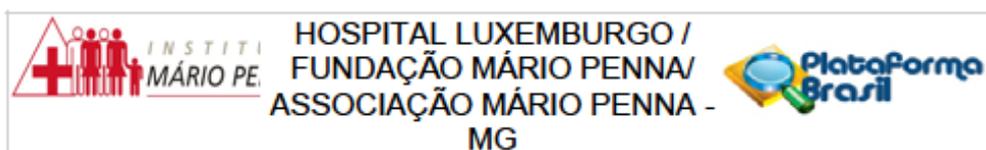
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar retrospectivamente aspectos clínicos, epidemiológicos, imaginológicos, anátomo-patológicos e moleculares dos pacientes portadores de câncer de pênis (CP) tratados no Instituto Mário Penna (IMP).

Objetivo Secundário:

Endereço: Rua Gentios, nº 1420
 Bairro: Luxemburgo CEP: 30.380-472
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3299-9980 Fax: (31)3299-9943 E-mail: comiteetica@mariopenna.org.br



Continuação do Parecer: 4.587.508

Avaliar retrospectivamente a sobrevida global, a mortalidade por câncer específica, o acometimento linfonodal, a progressão de doença, a recidiva local ou linfonodal da doença, complicações pós operatórias da cirurgia inicial (amputação de pênis) e da linfadenectomia inguinal, quando realizadas, e a expressão de potenciais marcadores tumorais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O estudo em questão apresenta risco de exposição e perda de confidencialidade de dados dos pacientes incluídos. Para evitar que isso aconteça, os dados pessoais dos pacientes serão omitidos após avaliação inicial, sendo atribuído a cada um deles um código alfanumérico, que servirá como identificador na base de dados criada. Somente os pesquisadores terão acesso às planilhas de trabalho, e somente o pesquisador principal poderá acessar a planilha inicial com os nomes e dados dos pacientes. Todo o banco de dados será encriptado, protegendo-o de ataques externos e vazamento de informações.

Benefícios:

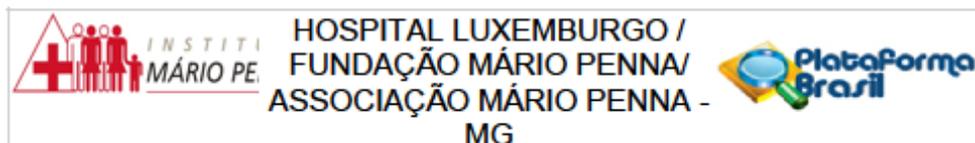
Os principais benefícios dessa pesquisa consistem num melhor conhecimento da fisiopatologia e fatores prognósticos de uma patologia rara e potencialmente letal. Com isso, protocolos de tratamento clínico e cirúrgico serão elaborados, auxiliando um melhor manejo dos pacientes que futuramente forem acometidos pelo CP.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo retrospectivo, onde será realizada a avaliação de prontuários dos pacientes com diagnóstico de CP tratados no IMP de março de 2014 a março de 2019. A entrada será limitada a 2019 para que possam ser realizadas análises de pelo menos um ano de pós operatório inicial. Os dados clínicos serão colhidos através do prontuário eletrônico, utilizando o sistema informatizado MV2000. A evolução clínica dos pacientes será avaliada com base em consultas ambulatoriais já realizadas, sendo respeitada a anamnese e exame físico realizados no momento do atendimento.

Os resultados anátomo-patológicos serão coletados diretamente no laboratório de patologia clínica do IMP, e se necessário, será solicitada revisão de lâminas. Serão avaliados o tipo do tumor, diferenciação celular, estadiamento patológico do tumor primário (pT), invasão linfo-vascular, dentre outros aspectos relevantes que possam ser identificados durante o estudo. Para as peças de

Endereço: Rua Gentios, nº 1420
 Bairro: Luxemburgo CEP: 30.380-472
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3299-9980 Fax: (31)3299-9943 E-mail: comiteetica@marlopenna.org.br



Continuação do Parecer: 4.587.508

linfadenectomia inguinal ou pélvica, serão avaliadas além das características celulares acima número de linfonodos dissecados, lateralidade, extensão extra-nodal, obtendo assim um estadiamento patológico final (pN).

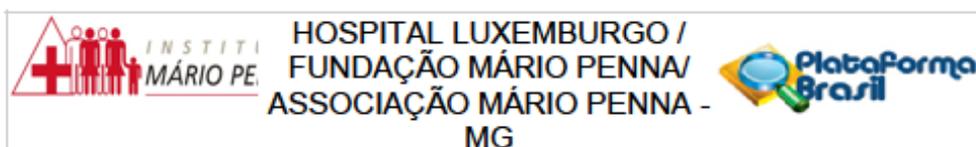
As imagens e laudos dos exames de imagem realizados durante o seguimento (Ultrassonografia, Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética, PET-CT) serão adquiridas diretamente no setor de imagem do IMP ou serão avaliados laudos e imagens em exames externos. Em caso de dúvida diagnóstica será solicitada revisão dos laudos liberados anteriormente pela equipe de radiologia. A ultrassonografia da região inguinal será comparada com os achados posteriores de patologia para averiguar a acurácia do método e possíveis características relacionadas a malignidade. A tomografia de abdome e pelve ou ressonância magnética de abdome e pelve serão utilizadas na avaliação de metástases a distância e em linfonodos pélvicos. Os dados encontrados serão comparados com os da anatomia patológica e com as taxas epidemiológicas de interesse, como sobrevida e recorrência. O PET-CT será utilizado para avaliar principalmente captação do radiofármaco em metástases a distância, no tumor primário (pSUVmax) e nos linfonodos inguinais (nSUXmax), de acordo com protocolo já estabelecido. Os resultados serão comparados com a análise celular, com ênfase nos pacientes com linfonodos inguinais clinicamente palpáveis (cN+).

Todos os dados serão tabulados para posterior análise utilizando o Microsoft Excel. Durante a coleta de dados será realizada uma busca por possíveis marcadores moleculares na literatura e se encontrados marcadores compatíveis será realizada uma análise imuno-histoquímica, para posterior avaliação de terapias-alvo, em caráter neoadjuvante ou adjuvante.

Os nomes de todos os pacientes serão omitidos, sendo os mesmos identificados por um número atribuído no início da coleta dos dados. Nenhuma intervenção adicional será realizada aos pacientes em questão, somente análise de dados já colhidos em prontuário.

A análise estatística descritiva será realizada para todas as variáveis estudadas, enquanto teste de normalidade foi verificado para as variáveis quantitativas. ANOVA e teste t-student (análises paramétricas), assim como Kruskal-Wallis e Mann-Whitney (análise não paramétricas) serão utilizadas para verificar diferenças entre as variáveis quantitativas. Teste Chi-Quadrado será aplicado a todas as variáveis qualitativas. Curvas ROC serão calculadas para variáveis quantitativas com o intuito de verificar pontos de corte significativos para classificação entre as variáveis

Endereço: Rua Gentios, nº 1420
 Bairro: Luxemburgo CEP: 30.380-472
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3299-9980 Fax: (31)3299-9943 E-mail: comiteetica@mariopenna.org.br



Continuação do Parecer: 4.587.508

qualitativas. Análise de correlação não-paramétrica (Spearman) será utilizada para análise, quando pertinente. Estudo de sobrevivência (Kaplan-Meier) será utilizado para os fatores prognósticos significativos. As análises estatísticas serão realizadas nos seguintes softwares: IBM SPSS (Versão 20.00), Minitab (Versão 18) e Medcalc (Versão 18.2).

O tamanho da Amostra no Brasil será de 150 participantes.

O estudo não é multicêntrico no Brasil e não haverá retenção de amostras para armazenamento em banco.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

a) Folha de rosto: adequada;

b) Projeto detalhado: apresentado;

c) Declaração de compromisso do(s) pesquisador(es) responsável(is): apresentado;

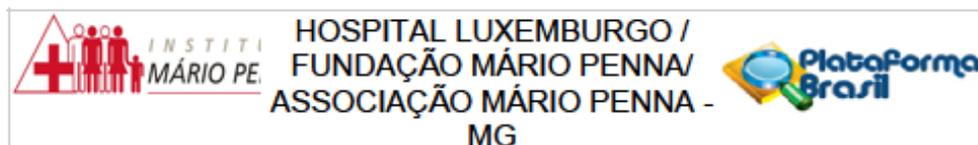
d) Orçamento financeiro: apresentado;

e) Cronograma: apresentado;

f) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): foi solicitada dispensa, justificada nos termos de que, para o estudo em questão, serão utilizados dados já coletados anteriormente. Os pacientes do Instituto Mário Penna, referência em oncologia para todo o estado de Minas Gerais, são em sua maioria residentes em cidades do interior, muitas vezes em zonas rurais, de difícil acesso e comunicação. Por se tratar de homens idosos, parte deles pode também ter evoluído a óbito. Devido a esse fato e reassegurando a total confidencialidade dos dados pessoais em eventuais publicações, é solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) no presente trabalho.

Salientamos que os pesquisadores devem assegurar que, para todos os pacientes recrutados, seja feita tentativa de contato para submissão do TCLE. Deve haver registro expresso nos documentos do projeto desta pesquisa das tentativas realizadas com desfecho positivo ou não.

Endereço: Rua Gentios, nº 1420
 Bairro: Luxemburgo CEP: 30.380-472
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3299-9980 Fax: (31)3299-9943 E-mail: comiteetica@mariopenna.org.br



Continuação do Parecer: 4.587.508

g) Carta de anuência das instituições envolvidas no projeto de pesquisa: apresentada.

Recomendações:

Recomendamos aos pesquisadores se assegurarem de que, para todos os pacientes recrutados, seja feita tentativa de contato para submissão do TCLE. Deve haver registro expresso nos documentos do projeto desta pesquisa das tentativas realizadas, com desfecho positivo ou não.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, com a recomendação listada no item "Recomendações".

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP do Instituto Mario Penna, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 e na Norma Operacional 001/2013 do CNS,

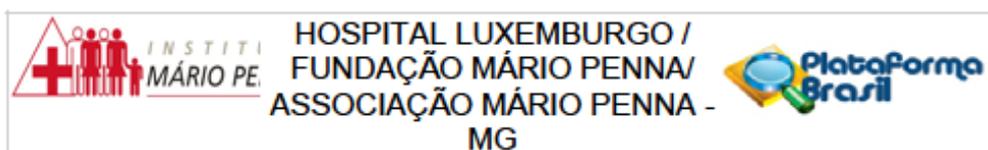
manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa supracitado.

Recomendamos envio de relatórios semestrais a respeito do estudo ao CEP do IMP-HL e a observância do exposto no item "Recomendações".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1642125.pdf	01/03/2021 11:47:38		Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_RodrigoCorradi_Assinada.pdf	01/03/2021 11:46:54	RODRIGO GUIMARAES CORRADI	Aceito
Declaração de concordância	Carta_Anuencia_RodrigoCorradi.pdf	01/03/2021 11:45:38	RODRIGO GUIMARAES CORRADI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termodeconsentimento.pdf	02/10/2020 12:03:28	RODRIGO GUIMARAES CORRADI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodecompromisso.pdf	02/10/2020 12:03:01	RODRIGO GUIMARAES CORRADI	Aceito

Endereço: Rua Gentios, nº 1420
 Bairro: Luxemburgo CEP: 30.380-472
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3299-9980 Fax: (31)3299-9943 E-mail: comiteetica@marlopenna.org.br



Continuação do Parecer: 4.587.508

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	canoerdepenis.pdf	02/10/2020 12:02:33	RODRIGO GUIMARAES CORRADI	Aceito
---	-------------------	------------------------	---------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 12 de Março de 2021

Assinado por:
JONY MARQUES GERALDO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gentios, nº 1420
 Bairro: Luxemburgo CEP: 30.380-472
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3299-9980 Fax: (31)3299-9943 E-mail: comiteetica@marlopenna.org.br

Anexo III - Tabela de Variáveis

Variável	Descrição	Tipo	Codificação	9- NSA					
Idade	Idade do pacientes	numerica							
DUC	Data da última consulta	data							
Sintomas_meses	Sintomas em meses do paciente	numerica	X- N/A						
Fimose	Presença de fimose	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Tabagista	Tabagismo	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Cir_data	Data da cirurgia	data							
cT_local	Local do tumor	nominal	1- Glande	2- Haste	3- Sulco balanoprepucial	4- prepucio	5- corpo		
cT	Classificação T clínico (TNM)	categorica	1	2	3	4	9- N/A		
cN	Classificação N clínico (TNM)	categorica	0	1	2	3	9- N/A		
Cir_tipo	Tipo de cirurgia	nominal	1-Biopsia	2- Penectomia parcial	3- Penectomia total	4- Reinterveção	5- Ressecção Local		
Comp_cir	Coplicações cirúrgicas	Numerica (CLAVIEN)	0	1	2	3	4	5	
CCE_tipo	tipo de CCE	nominal	1- Acompanhamento	2- in situ	3- Invasor	4- Ambos	9- N/A		
TTmm2	Tamanho do tumor em mm	numerica	X- N/A						
Glande	acometimento da glândula pelo tumor	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Prepucio	acometimento do prepúcio pelo tumor	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Uretral	acometimento da uretra pelo tumor	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Corpo	acometimento do corpo pelo tumor	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Grau_dif	grau de diferenciação do tumor	categorica	0- Não se aplica	1- Grau 1 - Bem diferenciado	2- Grau 2 - Moderadamente Diferenciado	3- Grau 3 -- Pouco Diferenciado			
margem	margem uretral e/ou cirúrgica acometida(s) pelo tumor	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
inv_perin	invasão perineural	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
inv_angio	invasão angiolinfática	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Inf_dartos	infiltração do tumor no dartos	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
inf_LP	infiltração do tumor na lâmina própria	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
inf_CE	infiltração do tumor no corpo esponjoso	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
inf_CC	infiltração do tumor no corpo cavernoso	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Linfadec	Realização de linfadenectomia	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim					
Linf_data	Data da linfadenectomia	data	9- N/A						
Linf_tipo	Tipo de linfadenectomia	nominal	1- unilateral	2- bilateral	9- N/A				
Linf_comp	Complicações linfadenectomia	Numerica (CLAVIEN)	0	1	2	3	4	5	
Interna_dias	Dias internação após linfadenectomia	Numerica (dias)	9- N/A						
Dreno_dias	Duração do dreno durante o PO (dias)	numerica	9- N/A						
cN_local	Local do LN positivo	nominal	1- unilateral	2- bilateral	9- N/A				
Quant_IE	Quantidade de LN ressecado na região inguinal esquerda	numerica	9- N/A						
Linf_pos_IE	Linfonodo positivo na região inguinal esquerda	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Quant_IE_pos	Quantidade LNs positivos na região IE	numerica			9- N/A				
Ext_IE	Extensão extranodal presente IE	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Quant_ID	Quantidade de LN ressecado na região inguinal direita	numerica			9- N/A				
Linf_pos_ID	Linfonodo positivo na região inguinal direita	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Quant_ID_pos	Quantidade LNs positivos na região ID	numerica			9- N/A				
Ext_ID	Extensão extranodal presente na ID	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
Linf_final	Linfonodo positivo na região inguinal	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim	9- N/A				
pT	Classificação T patológico (TNM)	categorica	0	1	2	3	4		
pN	Classificação N patológico (TNM)	categorica	0	1	2	3			
pM	Classificação M patológico (TNM)	categorica	0	1					
TNM									
Evolução_1	Tipo de evolução do paciente pós-cirurgia	nominal	0- Livre	1- Recidiva local ou LN	2- Mets	3- Outros (abandono, etc)			
Evol_local	Local do acometimento durante a evolução	nominal	0- Livre	1- Coto	2- LN	3- Mets			
Evol_encam	Encaminhamento realizado para solução do problema	nominal	0- Acompanhamento	1- Cirurgia	2- Onco	3- RT	4- Onco+RT	5- Outros	
Evolução_2	Status atual do paciente	nominal	0- Livre	1- Local	2- LN	3- Mets	4- Óbito	5- Perda	
Óbito	Paciente foi ao óbito	nominal (dicotomica)	0- não	1- sim					
Data_obito	Data do óbito	data	9- N/A						

Anexo IV – Escala de Clavien-Dindo de complicações cirúrgicas

Grau de Classificação	Definição	
Grau I	- Qualquer desvio do curso pós-operatório Ideal sem necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenções cirúrgicas, endoscópicas, e radiológicas - Regimes terapêuticos permitidos são: drogas antieméticas, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos, e fisioterapia. Esta categoria também inclui feridas operatórias drenadas à beira do leito	
Grau II	- Requer tratamento farmacológico com drogas diferentes daquelas permitidas para complicações grau I - Transfusão sanguínea e nutrição parenteral total também estão incluídas	
Grau III	Exige intervenção cirúrgica, endoscópica ou intervenção radiológica	III a. Intervenção sem anestesia geral
		III b. Intervenção sob anestesia geral
Grau IV	Complicação com Risco de vida (incluindo SNC) * Necessidade de UTI	IV a. Disfunção de um só órgão (incluindo diálise)
		IV b. Disfunção de múltiplos órgãos
Grau V	Morte do Paciente	
Sufixo "d"	Se o paciente persiste com uma complicação no momento da alta o sufixo "d" (para "Deficiência") é adicionado para o respectivo grau de complicação. Esta marca indica a necessidade de seguimento futuro para avaliar completamente a complicação	