

# Carcinoma epidermoide do pênis: estudo clínico-patológico de 34 casos \*

Squamous cell carcinoma of the penis: clinicopathologic study of 34 cases

Fabiana Braga França Wanick<sup>1</sup>

Rosane Silva<sup>3</sup>

Lucia Maria Soares de Azevedo<sup>5</sup>

Tullia Cuzzi Teichner<sup>2</sup>

Mônica Maria Ferreira Magnanini<sup>4</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS: No Brasil, a incidência do câncer do pênis é de 8,3 casos/100.000 habitantes, contrastando com 0,7 na Europa e nos Estados Unidos. Em 95% dos casos, trata-se do carcinoma epidermoide. Em geral, é diagnosticado tardiamente.

OBJETIVOS: Descrever as características clínico-patológicas do carcinoma epidermoide do pênis, registradas no Hospital entre 1978 e 2004.

MÉTODOS: Estudo observacional transversal. Incluíram-se os casos de carcinoma epidermoide do pênis, confirmados histologicamente. Avaliaram-se, pessoalmente, os pacientes que atenderam à convocação para o estudo, enquanto os demais tiveram seus dados pesquisados nos prontuários médicos.

RESULTADOS: Registraram-se 34 pacientes com carcinoma epidermoide do pênis: 8 *in situ* e 26 invasivos, com idade média de 54,7 ± 12,5 anos, respectivamente. A ± 22,4 e 64,7 ±, A glândula foi acometida em 91,1% dos casos e o prepúcio, em 41,1%. Os carcinomas epidermoides *in situ* exibiam pápulas ou eritema e erosão, geralmente menores do que 2 cm. Os invasivos mostravam úlceras e/ou vegetações, geralmente únicas, e maiores do que 2 cm. Dos CE invasivos, 80,8% eram bem diferenciados; metade encontrava-se no estágio I TNM e o restante, do II ao IV; 16 pacientes tiveram o pênis amputado e 3 faleceram.

CONCLUSÕES: O câncer do pênis é raro, acomete adultos de todas as faixas etárias e o tratamento pode ser agressivo. O aspecto clínico inespecífico das lesões iniciais, o insuficiente treinamento médico em lesões dermatológicas e a carência de rotinas de investigação diagnóstica, tratamento e acompanhamento destes casos contribuem para o mau prognóstico desta neoplasia.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas; Doenças do pênis; Neoplasias penianas; Pênis

**Abstract:** BACKGROUND: In Brazil, the incidence of penile cancer is 8.3 cases per 100,000 population, in contrast to 0.7 in Europe and the United States. 95% of these cases correspond to squamous cell carcinoma (SCC). It is usually diagnosed late.

OBJECTIVES: To describe the clinicopathologic features of squamous cell carcinoma of the penis registered at the Hospital between 1978 and 2004.

METHODS: A cross-sectional observational study. We included cases of squamous cell carcinoma of the penis that were histologically confirmed. Those patients who responded to the study call were evaluated in person, while others had their data researched in medical records.

RESULTS: 34 patients with squamous cell carcinoma of the penis were registered: 8 *in situ* and 26 invasive, with a mean age of 54.7 ± 22.4 and 64.7 ± 12.5 years, respectively. Glans cancer was involved in 91.1% of the cases and the foreskin in 41.1%. SCC *in situ* exhibited papules or erythema and erosion, usually smaller than 2 cm. Invasive SCC was characterized by ulcers and/or vegetation, usually single and bigger than 2 cm. Of the invasive cases, 80.8% were well differentiated; half was in the TNM stage I and the remaining in stages II to IV. 16 patients had their penis amputated, and 3 died.

CONCLUSIONS: Cancer of the penis is rare and affects adults of all ages and treatment can be aggressive. The nonspecific clinical appearance of early lesions, insufficient medical training in skin lesions and lack of routine diagnostic investigation, treatment and follow up of these cases contribute to the poor prognosis of this neoplasm.

Keywords: Carcinoma, squamous cell; Penile diseases; Penile neoplasms; Penis

Recebido em 19.11.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 03.12.10.

\* Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Supporte financeiro / *Financial funding*: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

<sup>1</sup> Mestrado em Ciências Médicas (Dermatologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Dermatologista e preceptora da residência médica do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Doutorado em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Professora-adjunta do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Pesquisadora em Saúde, titular do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz (IPEC - FIOCRUZ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Doutorado em Ciências Biológicas (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Fox Chase Cancer Center - EUA - Professora-adjunta da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>4</sup> Doutorado em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Estatística do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva - Universidade Federal do Rio de Janeiro (IESC-UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>5</sup> Doutorado em Medicina (Dermatologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Professora-associada de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Coordenadora do Ambulatório de Dermatologia Genital do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF - UFRJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

## INTRODUÇÃO

O câncer do pênis é raro e 95% dos casos correspondem histologicamente ao carcinoma epidermoide (CE).<sup>1,2</sup> No Brasil, representa 2% de todos os tipos de câncer no sexo masculino, sendo expressivamente mais frequente nas regiões Norte e Nordeste, onde ultrapassa até mesmo os casos de câncer da próstata e bexiga.<sup>3</sup> Nos Estados Unidos e na Europa, o CE do pênis corresponde a 0,4 a 0,7% de todas as doenças malignas encontradas nos homens.<sup>4,5</sup> A incidência do CE do pênis no Brasil é de 8,3 casos por 100.000 habitantes, podendo chegar a 20% em países africanos.<sup>4,5</sup> Em contraste, na Europa e nos Estados Unidos, varia de 0,1 a 0,7 por 100.000 habitantes.<sup>4</sup>

A infecção por tipos oncogênicos dos *Human Papilloma Virus* (HPV) e o líquen escleroso parecem ser os principais fatores de risco para esta neoplasia.<sup>6,8</sup>

A inexperience dos médicos em identificar clinicamente lesões precursoras ou lesões precoces do CE do pênis e a demora dos pacientes em procurar atendimento médico, seja por medo, vergonha ou mesmo desconhecimento, além da dificuldade de acesso aos serviços de saúde em nosso país, fazem com que o diagnóstico se dê tardiamente na maioria dos casos.

O câncer do pênis pode acarretar grande morbidade, tanto pela doença em si quanto pelo tratamento, que inclui a amputação parcial ou total do órgão.<sup>4</sup> A taxa de mortalidade relacionada a esta neoplasia varia de 26,7 a 41%.<sup>9</sup> O diagnóstico precoce reduz estas taxas e possibilita tratamentos menos agressivos, contribuindo para uma melhor qualidade de vida destes homens. Capacitar os médicos para o reconhecimento precoce deste tipo de câncer e, por outro lado, alertar a população leiga, certamente poderá melhorar este cenário.

O presente estudo teve como objetivo descre-

ver as características clínico-patológicas dos casos de CE do pênis, registrados no Hospital, desde a sua inauguração, em março de 1978, até julho de 2004.

## MATERIAL E MÉTODOS

**Considerações éticas:** Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital (protocolo 098/01), foi iniciado o estudo e os pacientes avaliados pessoalmente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**Delineamento:** estudo observacional transversal.

**Participantes:** Foram incluídos no estudo os casos de CE *in situ* e invasivo do pênis, confirmados histopatologicamente no Hospital, entre março de 1978 e julho de 2004.

**Métodos:** Os casos foram selecionados entre os pacientes atendidos no Ambulatório de Dermatologia Genital de janeiro de 2001 a julho de 2004 e no arquivo nosológico do Serviço de Anatomia Patológica (SAP) do Hospital, abrangendo o período de 1978 a 2004. No SAP, foram cruzados os códigos SNOMED (Nomenclatura Sistematizada de Medicina - 1980), correspondentes aos possíveis sinônimos de CE *in situ* e invasivo do pênis e às possíveis localizações da neoplasia no pênis (pênis, glândula e prepúcio) (Quadro 1).

Em todos os casos, foram pesquisadas as seguintes variáveis: variante histológica do CE do pênis (*in situ* ou invasivo), idade do paciente ao diagnóstico, localização e morfologia clínica da lesão, fatores de risco para o CE do pênis (história pregressa de verrugas genitais e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST); líquen escleroso; fimose, cofatores relacionados à carcinogênese (história pregressa de neoplasias, tabagismo e imunossupressão) e tratamento realizado. Em relação aos CE invasivos do

**Quadro 1:** Termos usados na pesquisa de casos de câncer do pênis no Setor de Anatomia Patológica do Hospital, de acordo com a SNOMED (Nomenclatura Sistematizada de Medicina - 1980)

M.7400/8	Displasia grave
M.8000/3	Neoplasia maligna – tumor não-classificado
M.8010/2	Carcinoma <i>in situ</i> intraepitelial
M.8010/3	Carcinoma epitelial maligno
M.8070/2	Carcinoma de células escamosas <i>in situ</i>
M.8070/3	Carcinoma de células escamosas
M.8071/3	Carcinoma de células escamosas não-ceratinizado
M.8072/3	Carcinoma de células escamosas do tipo grandes células não-ceratinizado
M.8073/3	Carcinoma de células escamosas do tipo pequenas células não-ceratinizado
M.8076/2	Carcinoma de células escamosas <i>in situ</i> com questionada invasão do estroma
M.8076/5	Carcinoma microinvasivo de células escamosas
M.8080/2	Eritroplasia de Queyrat
M.8081/3	Doença de Bowen

pênis, pesquisaram-se também características histológicas do tumor relacionadas ao prognóstico; estadiamento (segundo os critérios da *Union International Contre le Cancer* / 1997 - TNM) e óbito relacionado à neoplasia.<sup>3</sup>

Os pacientes que não se encontravam em acompanhamento regular no Ambulatório de Dermatologia Genital foram convocados por carta e/ou telefone. Os pacientes acessíveis para o estudo foram entrevistados e examinados clinicamente. Naqueles entrevistados antes de serem submetidos à cirurgia, a lesão clínica foi fotografada. No restante dos pacientes, os dados foram obtidos nos prontuários médicos.

Os preparados histológicos referentes às biópsias e/ou peças cirúrgicas de todos os casos incluídos no estudo foram revisados. Os casos de CE foram classificados como *in situ*, quando a neoplasia era restrita à epiderme, em geral acantótica, constituída por ceratinócitos despolarizados, com núcleo hiper cromático, pleomórficos, em intensidade variável, às vezes vacuolizados, presentes por basicamente toda a espessura epitelial (Figura 1); ou invasivo, quando a neoplasia estava presente no estroma conjuntivo, em geral como massas ou agrupamentos irregulares de células escamosas mais ou menos diferenciadas, com graus variados de disqueratose, manifesta ceratinização individual e/ou formação de pérolas córneas (Figura 2). Em todos os casos, foi investigada a presença de alterações peritumorais sugestivas de outras dermatoses e analisou-se a qualidade e a intensidade da resposta inflamatória associada, graduada como leve, moderada ou intensa. Nos CE invasivos, foram pesquisados também o grau de diferenciação do tumor e a presença de invasão vas-

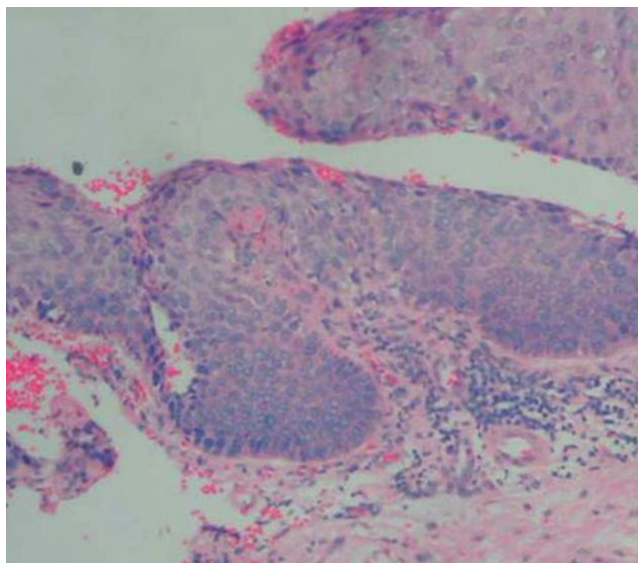


Figura 1: Carcinoma epidermoide *in situ*: acantose com queratinócitos vacuolizados, ocupando toda a espessura epitelial

cular. Para avaliar o grau de diferenciação foi adotada a classificação de Broders modificada, que compreende 3 níveis no lugar dos 4 níveis da classificação original: tumor bem diferenciado (grau I), quando menos de 25% das células são indiferenciadas; moderadamente diferenciado (grau II), quando 25 a 75% das células são indiferenciadas; e indiferenciado (grau III), quando mais de 75% das células são indiferenciadas.<sup>10</sup>

## RESULTADOS

Nos 26 anos abrangidos pelo estudo (março de 1978 a julho de 2004), foram registrados 34 casos de CE do pênis no Hospital, dos quais 11 foram diagnosticados no Ambulatório de Dermatologia Genital, entre janeiro de 2001 e julho de 2004 (4 CE *in situ* e 7 CE invasivo). Os 34 casos de CE foram classificados em 2 grupos, segundo a variante histológica: *in situ* (8 casos) e invasivo (26 casos) (Figuras 3 a 7).

Em relação à idade na época do diagnóstico, os pacientes com CE *in situ* tinham entre 21 e 80 anos (média =  $54,7 \pm 22,4$ ) e aqueles com CE invasivo tinham entre 38 e 86 anos (média =  $64,7 \pm 12,5$ ).

Entre os fatores de risco e cofatores pesquisados, o tabagismo foi o mais frequente, verificado em 2 pacientes com CE *in situ* e em 15 com CE invasivo. A história pregressa ou a presença de fimose no momento do diagnóstico foram registradas em 5 pacientes com CE invasivo. A postectomia foi realizada em apenas 2 pacientes com CE invasivo durante a idade adulta; outros 11 pacientes negaram ter sido submetidos a este procedimento e nos 21 restantes, esta informação não pôde ser confirmada.

História pregressa de DST foi registrada entre os pacientes com CE *in situ* (3 casos de verrugas genitais associadas à infecção pelo HIV e 1 caso de sífilis), e entre os pacientes com CE invasivo (1 caso de verrugas genitais e gonorreia, 1 caso de sífilis e 1 caso de gonorreia). Ao exame clínico, foram observadas verrugas em 6 pacientes (4 CE *in situ* e 2 CE invasivo). Ao exame histopatológico, foram identificadas alterações compatíveis com a infecção pelo HPV em 9 casos: 5 suspeitos clinicamente (3 CE *in situ* e 2 CE invasivo) e 4 casos de CE invasivo não suspeitados ao exame clínico.

Alterações sugestivas de líquen escleroso ao exame clínico foram pesquisadas nos 11 pacientes diagnosticados no Ambulatório de Dermatologia Genital e foram encontradas em 4 casos: 2 CE *in situ* e 2 CE invasivo, enquanto nos 23 casos restantes, características sugestivas dessa doença não foram mencionadas nos prontuários. Alterações compatíveis com líquen escleroso não foram detectadas no exame histopatológico de nenhum dos casos de CE *in situ*, porém, foram encontradas nos 2 casos de CE invasivo, que também mostravam alterações clínicas sugestivas

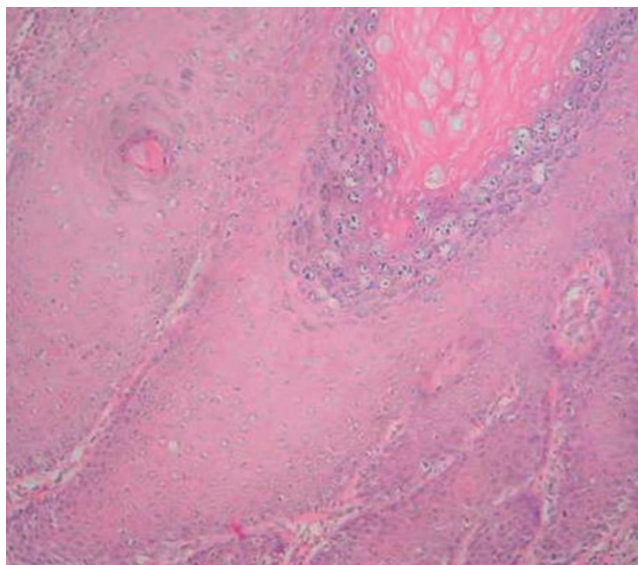


FIGURA 2: Carcinoma epidermoide invasivo: sinais sugestivos de infecção, associada ao HPV (hipergranulose, coilocitose) nos queratinócitos situados nas porções mais altas do estrato de Malpighi

dessa doença. Houve ainda 1 caso de CE invasivo previamente submetido à postectomia em decorrência de fimose, mas que não apresentava alterações clinicamente sugestivas de líquen escleroso no momento do diagnóstico da neoplasia, localizada na glândula.

No quadro 2, encontram-se os achados do exame clínico: localização da neoplasia, lesão elementar dermatológica predominante, número e tamanho das lesões. Em relação à sintomatologia local, 8 pacientes (3 CE *in situ* e 5 CE invasivo) eram assintomáticos, enquanto 21 referiram: dor (2 CE *in situ* e 10 CE invasivo); prurido (3 CE *in situ* e 3 CE invasivo); dor e prurido (3 CE invasivo). Nos 5 casos restantes, esta informação não foi encontrada nos prontuários.

Do ponto de vista histopatológico, a resposta inflamatória foi observada em todos os pacientes, em intensidades variáveis: leve (6 casos de CE *in situ* e 7 casos de CE invasivo), moderado (1 caso de CE *in situ* e 10 casos de CE invasivo) e intenso (1 caso de CE *in situ* e 9 casos de CE invasivo). Em relação ao grau de diferenciação dos CE invasivos, 21 (80,8%) eram bem diferenciados e 5 (19,2%) moderadamente diferenciados; apenas 2 apresentaram imagens de êmbolos linfáticos (Figura 8).

Em 2 pacientes, dentre os 26 com CE invasivo, não havia referência à palpação dos linfonodos inguinais no prontuário. Dos 24 restantes, 13 apresentavam adenomegalia inguinal no momento do diagnóstico e nos 7 submetidos à linfadenectomia, o exame histopatológico revelou adenomegalias metastáticas. Entre os pacientes com CE *in situ*, não foram detecta-

QUADRO 2: Distribuição do número de casos de carcinoma epidermoide do pênis, de acordo com os aspectos clínicos observados

Características das lesões	Número de casos	
	CE <i>in situ</i> (n=8)	CE invasivo (n=26)
Localização do tumor		
Glândula	3	16
Prepúcio	1	2
Glândula + prepúcio	2	6
Glândula + prepúcio + corpo do pênis	2	1
Glândula + corpo do pênis	0	1
Lesão elementar predominante		
Mácula	1	0
Pápula	3	0
Erosão	1	0
Mácula + erosão	2	0
Ulceração	1	1
Vegetação	0	5
Nódulo	0	1
Vegetação + ulceração	0	18
Não informado	0	1
Tamanho da lesão (cm)		
< 0,5	1	0
0,6 – 2,0	4	5
2,1 – 5,0	0	14
> 5,1	0	3
Não informado	3	4
Número de lesões		
1	3	18
2 – 5	2	3
6 – 10	0	0
> 10	1	0
Não informado	2	5

das adenomegalias inguinais ao exame físico.

Em 3 pacientes não havia dados suficientes para determinar o estadiamento; os demais distribuíram-se da seguinte forma: 13 no estágio I; 3 no estágio II, 4 no estágio III e 3 no estágio IV.

Entre os 8 pacientes com CE *in situ*, o tipo de tratamento instituído foi o seguinte: postectomia em 1 caso, excisão simples em 1 caso, criocirurgia em 1 caso; tratamentos químicos locais (ácido tricloroacético a 90%, 5-fluoruracil e imiquimod) em 3 casos; tratamento não informado no prontuário de 2 casos. Entre os 26 pacientes com CE invasivo, 2 foram submetidos à postectomia, 16 foram submetidos à amputação par-



FIGURA 3: Carcinoma epidermoide *in situ* e líquen escleroso: área eritematosa mal delimitada, com algumas erosões, na porção distal do corpo do pênis até o sulco balanoprepucial, que mostra discreto aspecto céreo



FIGURA 5: Carcinoma epidermoide invasivo e líquen escleroso: lesão acrômica opaca no terço distal do pênis, com borramento do sulco balanoprepucial, áreas eritematosas e ulceração circundada por exuberante ceratose, contornando o meato uretral



FIGURA 4: Carcinoma epidermoide *in situ* e líquen escleroso: área hipocrômica com fina ceratose, acometendo grande parte da glândula e cerca de 2 cm acima do sulco balanoprepucial, onde há discreto eritema e um anel de estreitamento



FIGURA 6: Carcinoma epidermoide invasivo: úlcera com aproximadamente 3 cm, fundo sujo e bordos hipertróficos no corpo do pênis. Fimose com exposição da extremidade da glândula, acrômica e cérea, com pontilhado hemorrágico na superfície de uma pequena úlcera parauretral

cial do pênis e 5 à amputação total, complementados em alguns por linfadenectomia, radioterapia/radioterapia; em 3 casos, não obtivemos nenhuma informação sobre o tratamento nos prontuários analisados. Houve 3 óbitos relacionados à neoplasia, sendo 1 caso no estágio III e 2 no estágio IV.

#### DISCUSSÃO

A motivação para realizar esse estudo surgiu da constatação, no Ambulatório de Dermatologia Genital

do Hospital, de algumas dificuldades em relação à abordagem de pacientes com câncer do pênis, tais como o aspecto clínico inespecífico (Figuras 2 e 3) de muitos casos de carcinoma *in situ* não suspeitados pelos médicos-assistentes, o estado avançado em que muitos pacientes com CE invasivo chegaram ao Hospital (Figuras 5 a 7), a falta de protocolos orientando e padronizando o atendimento integral a estes pacientes, além das controvérsias conceituais e de nomenclaturas.



FIGURA 7: Carcinoma epidermoide invasivo: lesão úlcero-vegetante, cercada por ceratose, deformando a região do sulco balanoprepucial e glande, em um homem de 43 anos

O CE do pênis é um tumor raro. Ao longo dos 26 anos pesquisados, desde a inauguração do Hospital, em março de 1978, foram registrados apenas 34 casos (8 CE *in situ* e 26 invasivos). Foi marcante a concentração de casos diagnosticados (n=11), sobretudo de CE *in situ* (n=4), nos 4 anos e meio da coleta de dados no Ambulatório de Dermatologia Genital. Este ambulatório, inaugurado em 1985, inicialmente como um Ambulatório de Patologia Vulvar, constituiu-se em referência para o encaminhamento de pacientes com lesões cutâneas da região genital, especialmente líquen escleroso e lesões relacionadas aos HPV. A partir de 1999, estendeu seu atendimento a pacientes do sexo masculino. Nessa época, intensificou-se o intercâmbio entre o Ambulatório de Dermatologia Genital e o Serviço de Urologia. Como o câncer do pênis manifesta-se como uma lesão dermatológica, a detecção de casos, sobretudo aqueles iniciais, depende da acurácia do exame clínico e, nesse sentido, o treinamento em lesões dermatológicas desta região é essencial.

Assim como na maioria dos artigos, nacionais e internacionais, também nos registros dos casos de câncer do Ministério da Saúde do Brasil, “câncer do pênis” é empregado como um termo geral, sem especificar-se a linhagem celular da neoplasia. No entanto, como o carcinoma epidermoide representa quase 95% desses casos, grande parte das informações encontradas nesses trabalhos pode ser comparada aos resultados do presente estudo.<sup>1,2</sup> Entretanto, mesmo entre os casos de carcinoma epidermoide, a nomenclatura empregada pelos diferentes autores não é padronizada. Isso é ainda mais evidente no que diz

respeito ao CE *in situ* do pênis, com artigos sobre “doença de Bowen”, “eritroplasia de Queyrat”, “papulose bowenoide” e “neoplasia intraepitelial peniana” (NIP), que correspondem, histologicamente, à mesma neoplasia - o carcinoma epidermoide *in situ* - porém, com características clínicas eventualmente diferentes.<sup>11</sup> Desde 1966, a expressão “neoplasia intraepitelial” é empregada nas lesões do colo uterino e passou, gradativamente, a ser adotada em outros epitélios.<sup>11</sup> Em relação ao CE do pênis, a designação NIP para os casos de CE *in situ* tem sido empregada apenas recentemente.<sup>12</sup> Certamente, a padronização da nomenclatura do CE *in situ* do pênis facilitaria a comparabilidade entre os estudos, aumentando o nível de conhecimento sobre o assunto. No trabalho aqui apresentado, empregou-se apenas a denominação “CE *in situ*” por tratar-se de termo mais abrangente, que identifica a neoplasia escamosa intraepitelial, independentemente das características clínicas.

Um estudo, também realizado no Rio de Janeiro, reuniu entre 1995 e 2000, 80 casos de CE do pênis, provenientes de 3 hospitais: Instituto Nacional do Câncer, Hospital Universitário Pedro Ernesto e Hospital do Câncer Mário Kröeff.<sup>7</sup> Possivelmente, a participação dos hospitais oncológicos contribuiu para que, num período de tempo 5 vezes inferior ao do nosso estudo, fosse reunido o triplo do número de casos, na mesma cidade. Esta frequência de CE invasivo do pênis é bem superior à encontrada em países desenvolvidos. Um estudo realizado em um hospital urológico de Madri, abrangendo um período de 23 anos (1981-2004), detectou apenas 16 casos de CE invasivo do pênis, apontando para a raridade da neoplasia na Europa.<sup>13</sup> Em outra investigação, envolvendo 62 laboratórios de Patologia na França (1990-1992), foram computados 11 casos de CE invasivo, contrastando com a maior frequência de neoplasias intraepiteliais do pênis: 60 de baixo grau (NIP I) e 41 de alto grau (NIP II e NIP III, esta última correspondente ao CE *in situ*).<sup>14</sup>

Em um estudo epidemiológico sobre câncer do pênis (invasivo) no Brasil, divulgado em 2007 pela Sociedade Brasileira de Urologia, as maiores taxas de incidência foram encontradas em São Paulo (24,26%), Ceará (12,87%), Maranhão (10,66%) e Rio de Janeiro (9,19%); e as menores, no Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná (0,37%).<sup>15</sup> Tem-se observado um aumento das taxas de incidência nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, e as regiões Norte e Nordeste do Brasil seguem esta tendência.<sup>9,15</sup> Nos países desenvolvidos, em contraste, a incidência do câncer do pênis vem diminuindo ao longo dos anos, o que pode ser explicado, pelo menos em parte, pelas melhores condições socioeconômicas, pelos níveis mais elevados de escolaridade e pela maior eficácia do

sistema de saúde.<sup>2,5</sup>

Desde 2007, a Sociedade Brasileira de Urologia desenvolve uma campanha educativa nacional e de caráter permanente com a finalidade de erradicar o câncer do pênis, por meio da divulgação dos sinais e sintomas mais comumente encontrados e do exame da população em diferentes cidades do interior do país.<sup>15</sup> Medidas como esta contribuem para que os homens fiquem menos constrangidos e procurem o atendimento médico, permitindo o diagnóstico precoce do câncer do pênis em lesões aparentemente inocentes.

Neste estudo, de uma maneira geral, os pacientes com CE *in situ* (média de idade  $54,7 \pm 22,4$ ) eram mais jovens do que aqueles com CE invasivo (média de idade  $64,7 \pm 12,5$ ). O CE *in situ* acometeu indivíduos em todas as faixas etárias situadas entre 21 e 80 anos de idade, enquanto o CE invasivo, apesar de abranger uma ampla faixa etária, apresentou um predomínio entre os mais idosos (69,2% tinham entre 61 e 80 anos de idade). O paciente mais jovem com CE *in situ* tinha 21 anos na época do diagnóstico e apresentava verrugas genitais, além de ser portador do HIV, ilustrando a contribuição da imunodeficiência tanto para o risco de adquirir um tipo oncogênico de HPV, quanto para a iniciação e progressão tumoral.<sup>6,16</sup> O paciente mais jovem com CE invasivo tinha 38 anos na época do diagnóstico e apresentava fimose associada a alterações histopatológicas sugestivas de líquen escleroso, outro fator de risco para essa neoplasia. No manual do Ministério da Saúde sobre câncer do pênis encontra-se que esta neoplasia afeta homens acima dos 50 anos de idade, corroborando nossos achados, em que 80,7% dos casos de CE invasivo e 62,5% dos casos de CE *in situ* pertenciam a esse grupo etário. Nos estudos europeus citados anteriormente, as médias das idades dos pacientes com CE invasivo foram semelhantes às nossas:  $71,7 \pm 10,2$  anos no estudo espanhol e 68 anos no estudo francês.<sup>3,13,14</sup> No estudo brasileiro realizado no Rio de Janeiro, a idade média foi de 57,6 anos (36 a 86 anos).<sup>7</sup> Em relação aos CE *in situ*, a média de idade no estudo francês foi de 33 anos, bem inferior à nossa, e provavelmente é mais representativa dos casos diagnosticáveis, devido ao maior tamanho amostral daquele estudo.<sup>14</sup>

Em nosso estudo, o tempo de evolução da doença até o momento do diagnóstico informado pelos pacientes foi de  $18,4 \pm 27,9$  meses no CE *in situ* e  $19,8 \pm 18,8$  meses no CE invasivo. Esta informação está sujeita a diversos vieses, como os da memória, a falta de correlação pelo paciente entre as lesões precursoras e a lesão atual e até o constrangimento do paciente em admitir as falhas do cuidado com a própria saúde. No estudo espanhol citado anteriormente,

o tempo médio de evolução dos casos de CE invasivo até o diagnóstico foi de 18 meses, comparável ao do nosso estudo.<sup>13</sup>

Embora alguns fatores tenham sido relacionados ao CE do pênis desde as primeiras publicações sobre o assunto e repetidos ao longo de grande parte da literatura consultada, é provável que eles apenas coexistam com os verdadeiros fatores de risco, que atualmente parecem ser a infecção persistente por tipos oncogênicos dos HPV, sobretudo o 16, e o líquen escleroso.<sup>12</sup> Assim, a falta de higiene, o acúmulo de esmegma e a presença de fimose poderiam estar, na verdade, relacionados ao líquen escleroso. Fimose pode estar presente em até 53% dos adultos com líquen escleroso.<sup>17</sup> No presente estudo, embora a insuficiência de informações nos prontuários tenha prejudicado a análise sobre supostos fatores de risco, a ocorrência de alguns destes pôde ser constatada.

Verrugas genitais foram registradas em 7 (14,2%) dos nossos pacientes com CE invasivo e em 5 (60%) dos pacientes com CE *in situ*, estes últimos coinfetados pelo HIV, ilustrando o papel da imunodeficiência na carcinogênese.<sup>6,16</sup> Admite-se que o HPV esteja implicado na patogênese de uma parte dos casos de CE do pênis, uma vez que o DNA do HPV é detectado, por PCR, em 30,5% a 81,8% dos casos.<sup>6,7</sup> No estudo realizado no Rio de Janeiro, Brasil, o HPV-16 foi o tipo mais prevalente (52% dos casos).<sup>7</sup> No entanto, a infecção pelo HPV não é suficiente para determinar o câncer, haja vista a grande prevalência da infecção viral e a raridade da neoplasia; fatores genéticos e fatores ambientais parecem necessários. O intervalo de tempo entre a infecção pelo HPV e o surgimento do CE do pênis pode ser de décadas, o que reforça a hipótese da ação sinérgica de outros agentes, como o tabagismo, por exemplo.<sup>5</sup> Em nosso estudo, o tabagismo atual ou passado foi identificado em 6 (33,4%) dos pacientes com CE *in situ* e em 20 (75%) dos pacientes com CE invasivo.

Fimose progressiva ou atual foi detectada em 5 (19,2%) dos nossos pacientes com CE invasivo, mas essa informação só foi obtida em 7 casos de CE invasivo e em 3 casos de CE *in situ*. Alterações clínicas sugestivas de líquen escleroso foram observadas em 4 (50%) casos de CE *in situ* e em 7 (28,6%) casos de CE invasivo. A frequência de CE nos pacientes com líquen escleroso no pênis varia de 4 a 8%, enquanto, entre os casos de CE do pênis, 32 a 50% coexistem com o líquen escleroso.<sup>18</sup> Embora a circuncisão neonatal seja considerada por alguns autores como fator protetor para o câncer do pênis, existem relatos de neoplasia peniana nestes indivíduos.<sup>19</sup>

Nesse estudo, verificamos que alguns casos clinicamente suspeitos de líquen escleroso e de verrugas genitais não foram confirmados histopatologicamen-

te. E, ao contrário, alguns casos dessas mesmas dermatoses, diagnosticados no exame histopatológico, não exibiam as alterações clínicas esperadas. Estas divergências podem ser explicadas, em parte, pela falta de informações nos prontuários médicos dos pacientes avaliados retrospectivamente. Por outro lado, é possível que o crescimento do tumor tenha modificado as características clínicas e histopatológicas específicas dessas doenças. A coilocitose, marcadora da infecção pelo HPV, muitas vezes não é observada nas lesões malignas pelo fato de o DNA viral, ao integrar-se ao genoma da célula hospedeira, deixar de produzir vírions, responsáveis pelo efeito citopático.

No presente estudo, a localização predominantemente dos CE, *in situ* ou invasivos, foi a glândula, isoladamente (55,9%) ou associada a outras regiões do pênis (91,1%). Em seguida, o prepúcio, que foi acometido isoladamente em 8,8% dos casos e associado a outras regiões em 41,1%. Na literatura consultada, a glândula também foi a região predominante (48%), porém, numa proporção bem inferior à encontrada em nosso estudo, seguida pelo prepúcio (21%), glândula e prepúcio (9%), sulco balanoprepucial (6%) e corpo do pênis (menos de 2%).<sup>5,20,21</sup>

Em relação à morfologia clínica, o CE *in situ* pode apresentar-se com lesões inespecíficas, como máculas, pápulas, ceratoses, erosões e/ou ulcerações e com cores variadas (brancacenta, rosa, vermelha, violácea, cinza, castanha, negra).<sup>11</sup> Nesse estudo, mesmo com o pequeno número de casos de CE *in situ*, observaram-se variados aspectos clínicos, que poderiam facilmente confundir-se com lesões inflamatórias: mácula eritematosa, erosão, mácula eritematosa com erosão, ulceração e pápula (Figuras 3 e 4). A presença de erosões nesses casos poderia estar associada à coexistência de outras lesões traumáticas ou inflamatórias, como por exemplo, o líquen escleroso. Vale ressaltar que o único paciente com lesão de CE *in situ* ulcerada queixava-se de prurido no local e eventuais coçaduras poderiam tê-la provocado. Em relação ao CE *in situ* do pênis, são diagnósticos diferenciais algumas dermatoses, como candidíase, balanite plasmocitária de Zoon, psoríase, dermatite de contato, líquen plano e líquen escleroso. Em contraste, o aspecto clínico dos CE invasivos, predominantemente ulcerado e/ou vegetante, remete prontamente à possibilidade de neoplasia maligna (Figuras 5, 6 e 7). No entanto, ainda assim, essas lesões são inespecíficas e devem ser biopsiadas para excluir outras causas de úlceras crônicas da região genital, como por exemplo, a donovanose e o herpes simples crônico, assim como nos casos de condilomas acuminados exuberantes. A alta prevalência (73%) de lesões ulceradas entre os CE invasivos reforça a noção de que a ulceração indica, na maioria das vezes, invasão tumo-

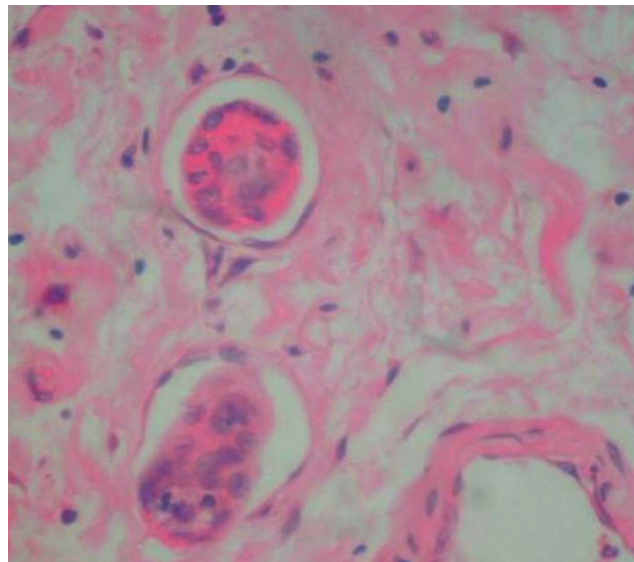


FIGURA 8: Carcinoma epidermoide invasivo: êmbolos linfáticos

ral. No estudo espanhol citado anteriormente, observou-se uma maior variabilidade na morfologia clínica dos CE invasivos: ulceração (53%), pápula (33%), nódulo (7%) e placa (7%).<sup>13</sup> A descrição de lesões cutâneas, por vezes, traz dificuldades, sobretudo entre médicos não-dermatologistas. Tanto naquele trabalho realizado em um hospital urológico quanto em nosso estudo, a acurácia da descrição das lesões dermatológicas está sujeita a críticas pelo fato de nem sempre terem sido feitas por dermatologistas e pelos dados terem sido colhidos em prontuários.

Em relação ao número de lesões, semelhante ao encontrado na literatura, entre os CE invasivos predominaram as lesões únicas, observadas em 85,7% dos 21 CE invasivos em que essa informação estava disponível, e, no restante, havia até 5 lesões.<sup>13</sup> Dentre os 6 casos de CE *in situ* com o número de lesões informado, a metade mostrava lesão única, 2 tinham menos de 5 lesões e 1 apresentava mais de 10 lesões.

Quanto à dimensão das lesões, os CE invasivos tenderam a ser maiores do que os CE *in situ*. Dos 5 CE *in situ*, cujo tamanho era conhecido, todos mediam menos de 2 cm e foi detectada até uma lesão tão pequena quanto 0,5 cm. Dos 22 CE invasivos, cujos tamanhos eram conhecidos, 77,2% mediam mais de 2 cm e 13, 6% ultrapassaram os 5 cm; entretanto, lesões menores de 2 cm foram observadas em 22,7% dos casos.

A região genital é uma área rica em terminações nervosas e não surpreende o fato de a maioria dos pacientes ter apresentado prurido e/ou dor. Além disso, uma lesão de líquen escleroso, eventualmente associada ao CE, pode ser pruriginosa. A dor foi mais frequente entre os pacientes com CE invasivo. Muitos pacientes automedicam-se, assim como muitos médicos que rea-



lizam o atendimento primário prescrevem o uso de antifúngicos, antibióticos e/ou corticoides, supondo tratar-se de alguma das dermatoses que fazem diagnóstico diferencial com a neoplasia do pênis.

Nesse estudo, 50% dos casos de CE invasivo apresentavam adenomegalia inguinal na época do diagnóstico; entretanto, apenas 7 pacientes foram submetidos à linfadenectomia, que revelou metástase em 38,4% deles. Ressalta-se que nenhum dos pacientes com CE *in situ* apresentava gânglios inguinais palpáveis. A presença de linfonomegalia inguinal pode corresponder à adenopatia inflamatória reacional ou à metástase regional.<sup>2</sup> Em relação ao grau de diferenciação histológica dos CE invasivos, os resultados deste estudo coincidem com a literatura consultada: 80,8% dos casos eram bem diferenciados e 19,2% moderadamente diferenciados.<sup>6,10,22</sup> Apenas 2 pacientes apresentavam invasão vascular. Consideram-se indicadores de mau prognóstico no câncer do pênis o comprometimento ganglionar, os tumores mal diferenciados e a invasão vascular.<sup>10,23</sup>

Dentre os 23 casos de CE invasivo em que foi possível fazer o estadiamento, segundo os critérios da *Union Internacional Contre le Cancer/1997* - TNM (3), a maioria (56,5%) encontrava-se no estágio I e o restante, distribuído nos estágios II (13%), III (17,4%) e IV (13%). Os casos que evoluíram com óbito pertenciam aos estágios III (1 caso) e IV (2 casos).

Nesse estudo, 16 pacientes foram submetidos à amputação parcial ou total do pênis. A raridade do CE do pênis e a falta de protocolos implantados no período abrangido pelo estudo explicam a heterogeneidade dos esquemas adjuvantes adotados. Ainda hoje, a raridade da doença limita a realização de estudos randomizados comparando diferentes abordagens terapêuticas.<sup>4</sup> O tratamento do CE *in situ* do pênis pode ser medicamentoso ou cirúrgico, dependendo da extensão, da localização no órgão genital e da conveniência do paciente e do médico. No CE invasivo, entretanto, é sempre cirúrgico (postectomia, amputação parcial ou total do órgão) e, na dependência do estadiamento, pode ser associada linfadenectomia, radioterapia e/ou quimioterapia.<sup>24</sup> De todo modo, o tratamento dos CE invasivos é agressivo e pode deixar sequelas físicas e psicológicas.

A *European Association of Urology* elaborou, em 2009, as seguintes recomendações para o diagnóstico e estadiamento do câncer do pênis: exame físico e exame citológico e/ou histopatológico do tumor primário; exame físico das regiões inguinais: no caso de linfonodos impalpáveis, biópsia do linfonodo-sentinela; quando esta última não estiver disponível, citologia de material aspirado com agulha fina guiada por ultrassonografia; no caso de linfonodos palpáveis, citologia de material aspirado com agulha fina; nos

pacientes com metástase para linfonodos inguinais, tomografia pélvica e PET-CT scan; para investigar metástases à distância, na impossibilidade de realizar PET-CT scan, tomografia abdominal e radiografia do tórax; em pacientes com metástase à distância, sintomáticos, scan ósseo.<sup>23</sup> É importante ressaltar que, nos casos em que a lesão é mal delimitada ou quando coexistem morfologias variadas, é recomendável realizar mais de uma biópsia. Nas úlceras, é importante incluir a borda da lesão. Na suspeita de carcinoma verrucoso, a biópsia deve ser profunda o suficiente para ultrapassar a exuberante camada córnea e incluir toda a espessura da epiderme e da derme.

Controvérsias acadêmicas, como a profusão de nomenclaturas e imprecisões conceituais em relação ao câncer do pênis, repercutem no âmbito assistencial. É evidente a necessidade de protocolos que orientem a abordagem interdisciplinar e multiprofissional do câncer do pênis, do diagnóstico ao tratamento e acompanhamento posterior. Iniciativas como as da Sociedade Brasileira de Urologia e do Ministério da Saúde, visando à divulgação de informações sobre o câncer do pênis junto à população, são fundamentais para a desmistificação da doença e para vencer a relutância de muitos homens em procurar atendimento médico por lesões na pele da região genital. Estas iniciativas favorecem o diagnóstico precoce do CE do pênis, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo os custos com saúde e os prejuízos econômicos e psíquicos decorrentes do afastamento do trabalho. Por outro lado, implicam aumento da demanda de atendimentos médicos e necessidade de qualificação dos profissionais de saúde.

Este trabalho ressalta a importância do exame dermatológico minucioso da região genital como um passo na detecção precoce do câncer do pênis e de suas lesões precursoras. A implementação de programas multiprofissionais, envolvendo dermatologistas, urologistas, médicos do programa de saúde da família, patologistas, psicólogos e assistentes sociais, entre outros, certamente contribuiria para esta meta, proporcionando um atendimento integral, de melhor qualidade a estes homens.

## CONCLUSÃO

O CE do pênis é raro e os CE invasivos bem diferenciados predominaram sobre os CE *in situ*. Os CE invasivos foram mais frequentes em pacientes acima dos 60 anos, enquanto os CE *in situ* distribuíram-se mais homogênea em adultos de todas as faixas etárias. Entre os CE invasivos prevaleceram as lesões únicas, maiores de 2 cm, em geral ulceradas ou úlcero-vegetantes; já entre os CE *in situ* predominaram as lesões menores de 2 cm e com aspectos varia-

dos, simulando doenças inflamatórias. Prurido e/ou dor foram frequentes. Líquen escleroso e infecção pelo HPV coexistiram em uma pequena parte dos casos de CE do pênis. O tratamento dos CE invasivos é agressivo: apesar de a maioria dos casos encontrarse no estágio I, já havia indicação de amputação do órgão. O exame dermatológico minucioso da região

genital favorece o diagnóstico precoce do câncer do pênis, assim como das suas possíveis lesões precursoras. A divulgação destas informações e a implantação de protocolos para o diagnóstico, tratamento e seguimento dos pacientes com câncer do pênis pode interferir positivamente na qualidade de vida de muitos homens. □

## REFERÊNCIAS

- Lynch DFJ, Pettaway CA. Tumors of the penis. In: Walsh PC, editor. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Company; 2002. p. 2945-81.
- Micalí G, Innocenzi D, Nasca MR, Musumeci ML, Ferrau F, Greco M. Squamous cell carcinoma of the penis. J Am Acad Dermatol. 1996;35:432-51.
- Inca.gov [Internet]. Câncer de pênis. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. [acesso: 24 Out. 2010]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/penis>
- Rossari JR, Vora T, Gil T. Advances in penile cancer management. Curr Opin Oncol. 2010;22:226-35.
- Di Capua Sacoto C, Lujan Marco S, Morales Solchaga G, Budia Alba A, Pontones Moreno JL, Jimenez Cruz JF. Cancer of the penis. Our experience in 15 years. Actas Urol Esp. 2009;33:143-8.
- Bezerra AL, Lopes A, Landman G, Alencar GN, Torloni H, Villa LL. Clinicopathologic features and human papillomavirus dna prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. Am J Surg Pathol. 2001;25:673-8.
- Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, Chin EW, Ornellas MH, Andrada-Serpa MJ. Human Papillomavirus and Penile Cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV Typing and Clinical Features. International Braz J Urol. 2008;34:467-76.
- Powell J, Robson A, Cranston D, Wojnarowska F, Turner R. High incidence of lichen sclerosis in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Br J Dermatol. 2001;145:85-9.
- Rippentrop JM, Joslyn SA, Konety BR. Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the surveillance, epidemiology and end results program. Cancer. 2004;101:1357-63.
- Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW Jr, Tamboli P, Ro JY, et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol. 2001;165:1138-42.
- Azevedo LMS, Harris OMO. Carcinoma espinocelular in situ. In: Neves RG, Lupi O, Talhari S, editores. Câncer de pele. 1. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p. 147-169.
- Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Verola O, Morel P, Servant JM, Desgrandchamps F, et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2010;62:284-90.
- Diz Rodríguez R, Virseda Chamorro M, Arance Gil I, Quijano Barroso P, Martínez Benito MM, Paños Lozano P. Revisión de los tumores epidermoides de pene. Actas Urol Esp. 2007;31:7-10.
- Aynaud O, Asselain B, Bergeron C, Cartier I, Martin E, Sastre-Garau X, et al. Carcinomes intraépithéliaux et carcinomes invasifs de la vulve, du vagi net du pênis em Ile-de-France. Enquête PETRI portant sur 423 cas. Ann Dermatol Venerol. 2000;127: 429-83.
- sbu.org [Internet]. Primeiro Estudo Epidemiológico sobre o Câncer de Pênis. [acesso 15 Jul. 2009]. Disponível em: [http://www.sbu.org.br/pdf/bolu\\_232-2007.pdf](http://www.sbu.org.br/pdf/bolu_232-2007.pdf)
- Holey PM, Israel MA, Liotta LA, editors. The molecular basis of cancer. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
- Jasaitienė D, Valiukevicienė S, Vaitkienė D, Jievaltas M, Barauskas V, Gudiniaviciene I, et al. Lichen sclerosus et atrophicus in pediatric and adult male patients with congenital and acquired phimosis. Medicina (Kaunas). 2008;44:460-6.
- Ranjan N, Singh SK. Malignant transformation of penile lichen sclerosus: exactly how common is it? Int J Dermatol. 2008;47:1308-9.
- Saibishkumar EP, Crook J, Sweet J. Neonatal circumcision and invasive squamous cell carcinoma of the penis: a report of 3 cases and a review of the literature. Can Urol Assoc J. 2008;2:39-42.
- Pow-Sang MR, Benavente V, Pow-Sang JE, Morante C, Meza L, Baker M, et al. Cancer of the penis. Cancer Control. 2002;9:305-14.
- Soria JC, Theodore C, Gerbaulet A. Carcinome épidermoïde de la verge. Bull Cancer. 1998;85:773-84.
- Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol. 1996;156:1637-42.
- Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, Solsona E, Tana S, Van Der Poel H, et al. EAU Penile Cancer Guidelines 2009. Eur Urol. 2010;57:1002-12.
- Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BLB, Wisnescky A, Koifman N, Quirino R. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. J Surg Oncol. 2008;97:487-95.

### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

**Fabiana Braga França Wanick**  
 Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255 - 5o. andar  
 Sala 5B11 Cidade Universitária - Ilha do Fundão  
 21941 913 Rio de Janeiro - RJ  
 E-mail: [fabiana.wanick@gmail.com](mailto:fabiana.wanick@gmail.com)

Como citar este artigo/How to cite this article: Wanick FBF, Cuzzi T, Silva R, Magnanini MME, Azevedo LMS. Carcinoma epidermoide do pênis: estudo clínico-patológico de 34 casos. An Bras Dermatol. 2011;86(6):1082-91.