

MARCO ANTONIO VAZ SAMPAIO RIBEIRO

**LINFOCINTILOGRAFIA NO CÂNCER DE PÊNIS –
estudo prospectivo**

CAMPINAS

Unicamp

2008

MARCO ANTONIO VAZ SAMPAIO RIBEIRO

**LINFOCINTILOGRAFIA NO CÂNCER DE PÊNIS –
estudo prospectivo**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção de título de
Mestre em Cirurgia, área de concentração Cirurgia

ORIENTADOR: PROF. DR. UBIRAJARA FERREIRA

**CAMPINAS
Unicamp
2008**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

R354l Ribeiro, Marco Antonio Vaz Sampaio
 Linfocintilografia no câncer do pênis - Estudo prospectivo / Marco
 Antonio Vaz Sampaio Ribeiro. Campinas, SP: [s.n.], 2008.

Orientador: Ubirajara Ferreira
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Linfocintilografia. 2. Câncer. 3. Pênis. I. Ferreira, Ubirajara.
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Título em inglês: “Lymphoscintigraphy in penile câncer - a prospective study”

Keywords: • Lymphoscintigraphy

- Cancer
- Penis

Titulação: Mestre em Cirurgia

Área de concentração: Cirurgia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Ubirajara Ferreira

Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus

Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis

Data da defesa: 26 - 11 - 2008

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Marco Antonio Vaz Sampaio Ribeiro

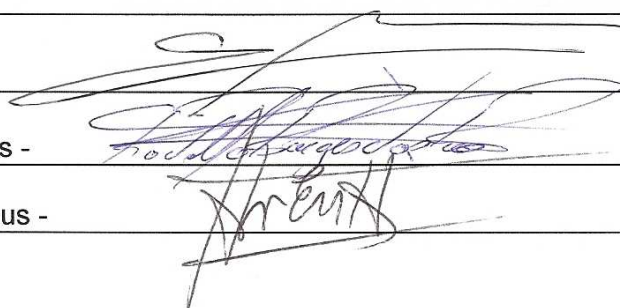
Orientador: Prof. Dr. Ubirajara Ferreira

Membros:

1. Prof. Dr. Ubirajara Ferreira -

2. Prof. Dr. Rodolfo Borges dos Reis -

3. Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus -



Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26/11/2008

Dedicatória

*Ao meu pai,
pela lembrança,
pelos momentos felizes que vivemos e
pela contribuição em minha formação moral;*

*À minha mãe,
pela demonstração de garra;*

*Ao meu irmão,
em quem sempre pude confiar;*

***Aos meus filhos
Caio e Aline,
inspiração e luz
do meu caminho.***

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ubirajara Ferreira pelo estímulo constante à produção científica e exemplo, fundamental para realização deste projeto.

Ao Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Jr. pelo academicismo incessante e contribuição na minha formação e de jovens urólogos.

Aos docentes da disciplina de urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas por contribuírem definitivamente na minha conduta profissional.

Ao corpo clínico da disciplina de urologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, do passado e em atividade, notadamente os residentes e ex-residentes, sem o trabalho dos quais não seria possível a finalização deste estudo.

Ao corpo clínico, notadamente aos professores da disciplina de medicina nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

Aos pacientes aqui estudados que entenderam a importância do desenvolvimento científico para o bem da humanidade.

	Pág.
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xiv
1- INTRODUÇÃO.....	17
2- OBJETIVO.....	25
3- PACIENTES E MÉTODO.....	27
3.1- Seleção de pacientes.....	28
3.2- Critérios de exclusão.....	28
3.3- Avaliação clínica inicial.....	29
3.4- Estadiamento clínico.....	29
3.5- Avaliação pré-operatória e estadiamento por imagem.....	29
3.6- Procedimento cirúrgico.....	30
3.6.1- Pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela.....	30
3.6.2- Tratamento da lesão primária.....	31
3.6.3- Retirada do linfonodo sentinela e linfadenectomia regional.....	32

4- RESULTADOS.....	36
4.1- Idade.....	37
4.2- Estadiamento clínico.....	37
4.3- Pesquisa do linfonodo sentinela.....	37
4.4.- Linfadenectomia regional.....	38
4.5.- Linfadenectomia radical.....	39
4.6- Estadiamento cirúrgico e grau histológico.....	39
4.7- Seguimento.....	41
5- DISCUSSÃO.....	42
6- CONCLUSÃO.....	50
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
8- ANEXOS.....	62
9- APÊNDICES.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
CEC	Carcinoma espino celular
MBq	MegaBequeréis
mCi	MiliCurrie
ml	Mililitro
RF	Radiofármaco
TNM	Tumor node metastasis

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Limites da linfadenectomia radical proposta por DASELER et al., (1947). Adaptado de DASELER et al., (1947).....	22
Figura 2 Passos da penectomia parcial. Adaptado de COSTA et al., (1990).....	32
Figura 3 Limites da linfadenectomia inguinal proposta por CATALONA (1988) - traçado contínuo. Adaptado de COLBERG et al., (1997).....	34

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1 Estadiamento Cirúrgico - TNM (T).....	40
Gráfico 2 Grau Histológico - Broders.....	40

RESUMO

O câncer de pênis é uma doença rara potencialmente curável pela excisão da lesão primária em conjunto com metástases linfáticas. Devido à alta morbidade associada à linfadenectomia inguinal desenvolvemos um estudo prospectivo para avaliar a eficácia de um novo método diagnóstico de metástases ocultas, comparando-o à linfadenectomia inguinal, o padrão-ouro.

No período compreendido entre agosto de 1999 a setembro de 2004, dezessete pacientes com diagnóstico de carcinoma espinho celular invasivo do pênis, sem evidência de doença metastática em pelo menos uma das regiões inguinais, foram incluídos neste estudo. Um total de 13 pacientes apresentava regiões inguinais clinicamente negativas bilateralmente e 4 unilateralmente. Para localizar o linfonodo sentinela foi realizada a linfocintilografia com a injeção de fitato de tecnécio-99m, radiomarcado, em 4 pontos ao redor da lesão primária, duas horas antes da operação. A leitura dinâmica da distribuição do radiofármaco (RF) foi feita em gama câmara e a localização intra-operatória feita com auxílio de um detector portátil de radiação gama. A biópsia do linfonodo sentinela foi comparada com a análise histopatológica da linfadenectomia inguinal, esta última realizada bilateralmente em todos pacientes. Os pacientes foram seguidos ambulatorialmente, com seguimento médio de 20 meses (variando de 2 a 54 meses).

O estadiamento tumoral foi pT1 em 5 pacientes, pT2 em 11 e pT3 em 1. O grau de diferenciação histológica foi I em 13 pacientes, grau II em 3 e grau III em 1. Quarenta e sete linfonodos sentinelas de 25 regiões inguinais de 17 pacientes foram ressecados, todos identificados pela linfocintilografia e pelo detector portátil de radiação gama. Em cinco regiões inguinais de 5 pacientes não houve detecção de linfonodos sentinelas. A linfocintilografia demonstrou drenagem bilateral em 9 pacientes e unilateral em 4. Um paciente dos quatro com estadiamento clínico N1, teve um linfonodo sentinela positivo para metástase do lado clinicamente negativo e outro não demonstrou qualquer distribuição do RF. A linfocintilografia identificou linfonodos sentinelas com metástases ocultas em 2 regiões inguinais de 2 pacientes. Três regiões inguinais de 2 pacientes apresentaram metástases,

2 em correspondência com as metástases detectadas pelos linfonodos sentinelas e 1 de uma região onde não se visibilizou distribuição do RF. Nenhum dos casos com biópsia negativa do linfonodo sentinela apresentou metástase.

A linfadenectomia inguinal poderá ser dispensada quando o linfonodo sentinela for negativo para disseminação tumoral e deverá ser realizada sempre que houver falha na detecção desta estrutura pelo método.

ABSTRACT

Penile cancer is a rare condition that is potentially cured by tumor excision and regional lymphadenectomy. Considering the great morbidity and mortality associated to inguinal lymphadenectomy, its indication is still controversial. We designed a prospective study to evaluate the accuracy of dynamic sentinel node biopsy in the detection of occult inguinal metastasis.

From august 1999 to september 2004, seventeen consecutive patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis and clinically node negative disease were prospectively entered in this study. A total of 13 patients had bilateral and 4 unilateral clinically node negative disease. All patients underwent lymphoscintigraphy with 99mTechnetium fitate injected intradermally in 4 points around the primary tumor two hours before the operation to locate the sentinel node. After obtaining dynamic images of the tracer distribution using a gamma camera, the sentinel node was identified intraoperatively by a gamma ray detection probe and then excised. Inguinal lymph node dissection was also performed bilaterally in all of the patients. The hystopathological result of the sentinel node was compared to the hystopathological result of the regional lymphadenectomy. Patients were seen at regular outpatient visits, with a mean follow-up of 20 months (range 2 to 54 months).

Tumor stage was pT1 in 5 patients, pT2 in 11 and pT3 in 1. The differentiation grade was I in 13 patients, grade II in 3 and grade III in 1. Sentinel nodes from 25 inguinal regions of 17 patients were resected, all nodes were identified by scintigraphy and by the gamma ray detection probe. Five inguinal regions of 5 patients showed no sentinel node. Scintigraphy revealed bilateral drainage in 9 patients, unilateral in 4. One patient of 4 with unilateral clinical stage N1 disease had a tumor positive sentinel node at the clinically node negative side and other did not show any sentinel node at all. Sentinel node metastasis was found in 2 inguinal regions of 2 patients. Three regional lymphadenectomies of 2 patients showed metastasis, 2 corresponding to the tumor positive sentinel nodes and 1 from a groin that no sentinel node was found. No metastasis was found in inguinal regions with a tumor free sentinel node.

The regional lymphadenectomy may not be done when a sentinel node is detected and negative for tumor spread and should be performed when a sentinel node is not detected.

1- INTRODUÇÃO

O câncer de pênis representa um problema de saúde pública em países subdesenvolvidos, esta doença guarda estreita relação com o nível socioeconômico da população, sendo que sua ocorrência é rara em regiões desenvolvidas (WATERHOUSE et al., 1982; CRAWFORD e SAKTI, 1992), já nos continentes em desenvolvimento como Ásia e África, o câncer de pênis corresponde de 10% a 20% dos cânceres no homem (PERSKY, 1977; NARAYANA et al., 1982). No Brasil apresenta incidências expressivas, principalmente em algumas regiões do norte e nordeste, representando cerca de 16% dos tumores malignos de homens adultos, sendo a terceira neoplasia mais freqüente do trato gênito-urinário masculino, superada apenas pelos tumores da próstata e da bexiga (BRUMI et al., 1982; BARBOSA et al., 1984; SOUZA, 1993).

O carcinoma espinho celular (CEC) representa cerca de 95% dos tumores malignos que acometem o pênis (FEGEN et al., 1970; GOLDMINZ et al., 1989; SOUZA, 1993), que incluem também o carcinoma verrucoso, o basocelular, o melanoma maligno e os sarcomas (HUTCHENSON et al., 1969; DEHNER e SMITH, 1970; BRAKEN e DIOKNO, 1974; LOWE e MCKEE, 1983). Os tumores metastáticos são extremamente raros (ABESHOUSE e ABESHOUSE, 1961; HAYES e YOUNG, 1967; WEITZENER, 1971; KARANJIA et al., 1987; DANIELS e SHAEFFER, 1991; GRIM et al., 2004). Usualmente acomete homens na sexta década de vida, com idade média de diagnóstico aos 58 anos (PERSKY, 1977; HOPPMANN e FRALEY, 1978).

A etiologia do CEC de pênis ainda não está bem determinada, entretanto a associação desta entidade com a não circuncisão e más condições de higiene pessoal está bem estabelecida (BURGERS, 1992). O esmegma tem sido implicado na carcinogênese deste tumor (PLANT e KOHN-SPEYER, 1947), mas o agente carcinogênico do esmegma permanece não identificado (MELICOW e GANEM, 1946; PRAT-THOMAS et al., 1956). Outros estudos dão ao vírus do papiloma humano, principalmente as cepas 16 e 18, importância na gênese tumoral, fato demonstrado pela presença de segmentos de ácido desoxirribonucléico (ADN) viral incorporado ao ADN de células neoplásicas

(THOMAS, 1982; MCCANE et al. 1986; MCDOUGAL et al., 1986; VILLA e LOPES, 1986; ROSEMBERG et al., 1991; WIENER et al., 1992; PICCONI et al., 2000).

O tratamento da lesão primária do CEC de pênis está bem determinado e é cirúrgico (DEKERNION et al., 1973; FAIR et al., 1989; COSTA et al., 1990). O problema essencial no manejo destes pacientes é a incapacidade dos métodos clínicos detectarem metástases nos estágios iniciais, principalmente as linfáticas. Metástases ocultas não podem ser detectadas sem a utilização de procedimentos invasivos, seja por exame físico, ultrassonografia, tomografia computadorizada ou imagem de ressonância nuclear magnética. Portanto metástases ocultas só podem ser diagnosticadas por métodos invasivos (HORENBLAS, 2001a).

Devido ao fato de o CEC de pênis se tratar de um câncer urológico no qual a retirada da lesão primária em conjunto com os linfonodos regionais envolvidos pode resultar na cura do paciente, torna-se necessário determinar pré-operatoriamente qual paciente é mais propenso a ter metástases linfonodais.

Alguns autores advogam a realização rotineira da linfadenectomia inguinal para o estadiamento loco-regional do CEC de pênis (FERGEN e PERSKY, 1969; HOPPMAN e FRALEY, 1978), já HORENBLAS et al., (2000) recomenda o seguimento clínico de pacientes Tis e T1 e sem evidência de metástases linfonodais, independentemente da conhecida baixa sensibilidade do estadiamento clínico.

O estadiamento clínico do CEC de pênis é reconhecidamente insatisfatório, aproximadamente 20% dos pacientes que possuem linfonodos inguinais clinicamente negativos têm metástases linfonodais ocultas, ao passo que aproximadamente 50% dos pacientes que possuem linfonodos clinicamente positivos podem não ter tumor metastático na avaliação histológica (CATALONA, 1980). Ao se comparar achados de exame físico e de histopatologia, as séries modernas mostram um índice de falso-positivo para o exame físico de até 50% (SCAPINI et al., 1986; HORENBLAS et al., 1991; ABI-AAD e DEKERNION, 1992; LOPES et al., 1996; HORENBLAS, 2001a).

Foi demonstrado que a sobrevida dos pacientes é melhor quando a linfadenectomia é realizada profilaticamente em comparação à que é realizada após o aparecimento de doença linfonodal clinicamente palpável (MCDOUGAL, 1995 e KROON et al., 2005a). O mesmo já havia sido demonstrado por ORNELAS et al., (1994) ao relatar uma sobrevida livre de doença em cinco anos de 62% para pacientes que realizaram linfadenectomias profiláticas comparada a uma de 8% quando o tratamento da região inguinal se deu apenas após o aparecimento de doença palpável.

Entretanto, a linfadenectomia profilática está associada a um índice de complicações de aproximadamente 35% a 40% (BEVAN-THOMAS et al., 2002; COBLENTZ e THEODERESCU, 2002; D'ANCONA et al., 2004; NELSON et al., 2004) e até mesmo a complicações em 100% dos casos estudados em outras séries, como demonstrado em um estudo que todos os pacientes apresentaram um certo grau de edema dos membros inferiores após o procedimento (CATALONA, 1988). As complicações mais comuns são a necrose da pele, edema de membro inferior, seroma, edema escrotal, e infecção da ferida cirúrgica (HORENBLAS, 2001b). Foram relatados até casos com complicações fatais (SKINER et al., 1972; DEKERNION et al., 1973; MCDOUGAL et al., 1986). Desta forma, apenas aqueles com alta probabilidade de metástases ou com comprometimento linfonodal demonstrado histologicamente seriam beneficiados pela linfadenectomia inguinal.

O entrave à conduta expectante para pacientes com linfonodos clinicamente negativos é que metástases ocultas podem estar presentes, e quando isso ocorre, a mortalidade pela doença pode alcançar 20%, conforme demonstrado na maioria das séries. Assim, uma proporção substancial de pacientes não pode ser salva depois que a metástase microscópica se torna clinicamente evidente (SKINER et al., 1972; DEKERNION et al., 1973; DERRICK et al., 1973; GURSEL et al., 1973).

Apesar do fato destes pacientes serem pouco assíduos ao retorno para reavaliações freqüentes após o tratamento da lesão primária (JOHNSON e LO, 1984; MCDOUGAL et al., 1986), mesmo com um seguimento cuidadoso, há a ocorrência de metástases linfonodais incuráveis (PERINETTI et al., 1980; FOWLER, 1984; WESPES et al., 1986; KROON et al., 2005a).

A dissecação inguinal radical classicamente descrita (DASELER et al., 1947), representada na figura 1, está associada a um elevado grau de morbidade e é desnecessária na maioria dos pacientes com linfonodos clinicamente negativos (CATALONA, 1988). Variações desta técnica foram descritas, com diminuição da área ressecada e preservação da veia safena, objetivando diminuir o índice de complicações (CATALONA, 1988). Entretanto persistem as complicações associadas a estes procedimentos (COLBERG et al., 1997; D'ANCONA et al., 2004), o que significa um excesso de tratamento em cerca de 80% dos pacientes com estadiamento clínico inicial negativo (CATALONA, 1980) e que efetivamente não albergam metástases linfonodais.

Muitas foram as técnicas desenvolvidas para se estadiar estes pacientes, para estratificá-los quanto a necessidade de se realizar a linfadenectomia ou não.

O grau de diferenciação da lesão primária e invasividade local são considerados os indicadores mais importantes de disseminação metastática, pela combinação destes fatores foram identificadas probabilidades de disseminação linfática (HORENBLAS et al., 1993), entretanto ao se basear apenas nestes fatores, ainda se têm elevados índices de operações desnecessárias (SLATON et al., 2001; SOLSONA et al., 2001).

Baseando-se em estudos linfangiográficos do pênis, dissecações anatômicas e avaliações microscópicas, descreveu-se a biópsia seletiva de um linfonodo inguinal adjacente a veia epigástrica superficial, denominado linfonodo sentinela; ele seria aquele que primeiro receberia metástases linfonodais.

A teoria do linfonodo sentinela preconiza que este seria o primeiro sítio a apresentar metástase no caso de disseminação linfática do tumor. Seria, em tese, o melhor tecido para análise histopatológica para pesquisa de metástases linfonodais (CABAÑAS, 1977).

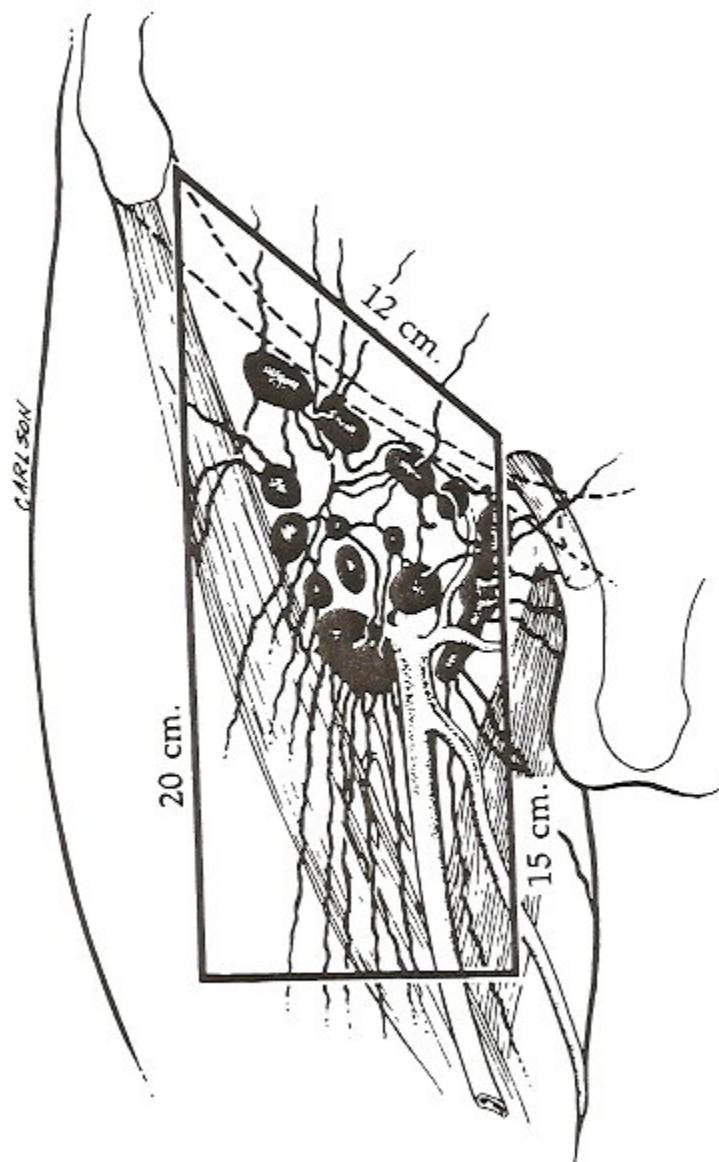


Figura 1- Limites da linfadenectomia radical proposta por DASELER et al. (1947).
Adaptado de DASELER et al (1947).

A análise do produto da punção aspirativa de linfonodos, feita com agulha fina e guiada por ultrassonografia não demonstrou confiabilidade, uma vez que só deve ser considerada em caso de positividade para metástase. O resultado negativo pode significar falha na amostragem, principalmente quando se têm múltiplos linfonodos com diâmetro inferior a dois centímetros (AYYAPPAN et al., 1994).

A pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela por linfocintilografia é utilizada para estadiar e tratar o melanoma, tumores da mama e tumores da vulva, sendo o comportamento biológico deste último similar ao do câncer de pênis. Nestes tumores o método em questão já foi devidamente demonstrado como minimamente invasivo, seguro e eficaz para o mapeamento do padrão de drenagem linfática e identificação de metástases regionais, pois considera a variabilidade anatômica de cada paciente (LEVENBACK et al., 1994; ALAZRAKI et al., 1997).

A pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela por linfocintilografia, com detecção intra-operatória utilizando medidor portátil de radioatividade e por mapeamento visível da rede linfática pela injeção intradérmica de azul patente foi descrita no câncer de pênis por relato de caso (STEINBECKER e MURUVE, 2000) e vem sendo utilizada rotineiramente em outro centro (HORENBLAS et al., 2000; VALDÉS OLMOS et al., 2001). O seguimento dos pacientes demonstra resultados satisfatórios, sem relatos de complicações inerentes ao exame linfocintilográfico (TANIS et al., 2002). Entretanto críticas foram feitas por não realizarem a linfadenectomia regional comparativa (HORENBLAS et al., 2000). Os próprios autores do estudo reconhecem que a não realização da linfadenectomia regional é um fator limitante para determinação do valor clínico da técnica (VALDÉS OLMOS et al., 2001).

Os autores do primeiro relato de caso advogam que a dissecação inguinal comparativa deve ser realizada para validar a técnica diagnóstica (STEINBECKER e MURUVE, 2000).

PERDONÀ et al., (2006) demonstrou que a técnica da pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela por linfocintilografia associada à utilização da injeção intradérmica do azul patente, quando comparada com a linfadenectomia inguinal regional, apresenta uma sensibilidade de 88% e um valor preditivo negativo de 100%.

Devido à raridade da doença, fica muito difícil conduzir um estudo prospectivo randomizado para análise do tratamento das regiões inguinais destes indivíduos (SÁNCHEZ-ORTIZ e PETTAWAY, 2003). Sendo assim, propusemos um estudo prospectivo não randomizado, no qual se realizou a pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela previamente à linfadenectomia inguinal regional. Ao se analisar os espécimens separadamente, poder-se-ia validar ou não a técnica diagnóstica proposta.

2- OBJETIVO

Avaliar a eficácia da técnica do linfonodo sentinela identificado por linfocintilografia em detectar metástases inguinais ocultas no CEC invasivo do pênis, ao compará-la com a linfadenectomia modificada.

3- PACIENTES E MÉTODOS

Este é um estudo clínico prospectivo não randomizado para a avaliação de uma nova modalidade diagnóstica para o estadiamento cirúrgico dos linfonodos inguinais em pacientes com CEC invasivo do pênis. Os pacientes foram selecionados no ambulatório de urologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC – UNICAMP), no período compreendido entre agosto de 1999 a setembro de 2004.

Todos os pacientes foram esclarecidos quanto ao estudo, informados do tipo de doença e da necessidade de tratamento, bem como da característica da pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela e dos riscos do procedimento. A autorização para a realização do procedimento e para a inclusão neste estudo foi documentada pela assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela comissão de ética e pesquisa da instituição, conforme modelo representado no apêndice 1.

3.1- Seleção de pacientes

Todos pacientes portadores de lesão peniana cuja biópsia confirmou o diagnóstico histológico de CEC primário invasivo do pênis foram inicialmente incluídos neste estudo.

3.2- Critérios de exclusão

- Falta de condições clínicas para a cirurgia;
- Presença de metástases à distância;
- Presença de metástases inguinais bilaterais detectadas pelo exame clínico inicial;
- Tratamento oncológico prévio da lesão com radio e/ou quimioterapia;

- Tumor primário sem condições cirúrgicas de ressecabilidade;
- Operação prévia em linfonodos inguinais;
- Pacientes que já haviam extirpado cirurgicamente a lesão primária.

3.3- Avaliação clínica inicial

Todos os pacientes foram estadiados clinicamente com um exame loco-regional pela palpação da haste peniana para se detectar a invasão de tecidos subjacentes e avaliar a possibilidade de ressecção da lesão primária e pela palpação das regiões inguinais para se avaliar os linfonodos, os quais foram considerados clinicamente positivos para metástase caso tivessem apresentado aumento de volume, consistência endurecida e/ou aderência a planos superficiais ou profundos.

3.4- Estadiamento clínico

A lesão primária foi estadiada conforme a classificação TNM da união internacional contra o câncer (HERMANEK e SOBIN, 1987), conforme o anexo 1.

A lesão primária foi graduada de acordo com graus de diferenciação histológica propostos por BRODERS (1921) conforme o anexo 2.

3.5- Avaliação pré-operatória e estadiamento por imagem

Todos os pacientes realizaram exames séricos pré-operatórios: hemograma, dosagem da uréia, creatinina, do potássio e sódio séricos, além de testes de crase sanguínea (tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada) e da glicemia em jejum. Foram submetidos

também ao eletrocardiograma, telerradiografia do tórax e exames para estadiamento clínico da presença de outros sítios metastáticos como ultrassonografia abdominal e pélvica.

3.6- Procedimento cirúrgico

No dia da operação os pacientes receberam uma dose subcutânea de heparina de baixo peso molecular que foi repetida a cada vinte e quatro horas pelo tempo que o paciente permaneceu internado; no momento da indução anestésica foi administrado por via intravenosa um antibiótico, a cefazolina na dose de 1000 miligramas a cada oito horas, que também foi mantido pelo tempo de internação. Imediatamente após o procedimento cirúrgico, os pacientes foram estimulados a deambular e todos utilizaram meias elásticas, as quais deveriam ser mantidas até o sexto mês pós-operatório.

3.6.1- Pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela

O tratamento da lesão primária e das regiões inguinais foi precedido pela pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela que tinha início duas horas antes da operação.

Quinze minutos após anestesia local com xylocaína spray a 10% um volume aproximado de 0,4 ml de fitato de tecnécio-99m, radiomarcado com aproximadamente 68 MBq que corresponde a 1.8 mCi, foi administrado via intradérmica em quatro pontos de 0,1 ml cada, ao redor da lesão primária, abrangendo todo o seu perímetro. Para os tumores grandes, não restritos à glândula, o RF foi administrado preferencialmente no local em que o tumor apresentava acometimento do prepúcio.

Logo após a administração do RF, utilizando uma câmara de cintilação no departamento de medicina nuclear, imagens dinâmicas seqüenciais anteriores das regiões inguinais foram obtidas a cada segundo, durante 1 minuto; após cinco minutos foram obtidas imagens estáticas anterior e lateral das mesmas regiões. Observou-se qual o primeiro linfonodo a acumular o RF em cada uma das regiões inguinais. O critério utilizado para diferenciar o primeiro linfonodo a acumular o RF dos que o fez secundariamente foi a visibilização do vaso linfático aferente proveniente do sítio da injeção para o linfonodo. Em caso de não se identificar o linfático aferente, foi considerado o linfonodo sentinela aquele que primeiro acumulou o RF.

Com o auxílio de um detector portátil de radiação gama e se baseando nas leituras da câmara de cintilação, estes linfonodos foram identificados e sua posição topográfica assinalada na pele imediatamente acima com um marcador a base de tinta não tóxica.

Após a linfocintilografia, os pacientes foram encaminhados ao centro cirúrgico para o tratamento da doença.

3.6.2- Tratamento da lesão primária

O tratamento para o CEC da glândula peniana, corpos cavernosos ou uretra já está bem definido (DEKERNION et al., 1973; FAIR et al., 1989; COSTA et al., 1990) e consiste na amputação parcial do pênis com margem cirúrgica de segurança de dois centímetros (figura 2), sendo avaliada microscopicamente por estudo de congelação a ausência de neoplasia nesta margem. Quando o tumor era muito grande ou quando a margem de segurança não permitia a preservação de um coto peniano suficiente para que o paciente pudesse urinar de pé, optou-se pela realização da amputação total do pênis com transposição da uretra para região perineal. Os pacientes permaneceram sondados por dois dias com sonda uretral tipo Foley compatível com o calibre da uretra.

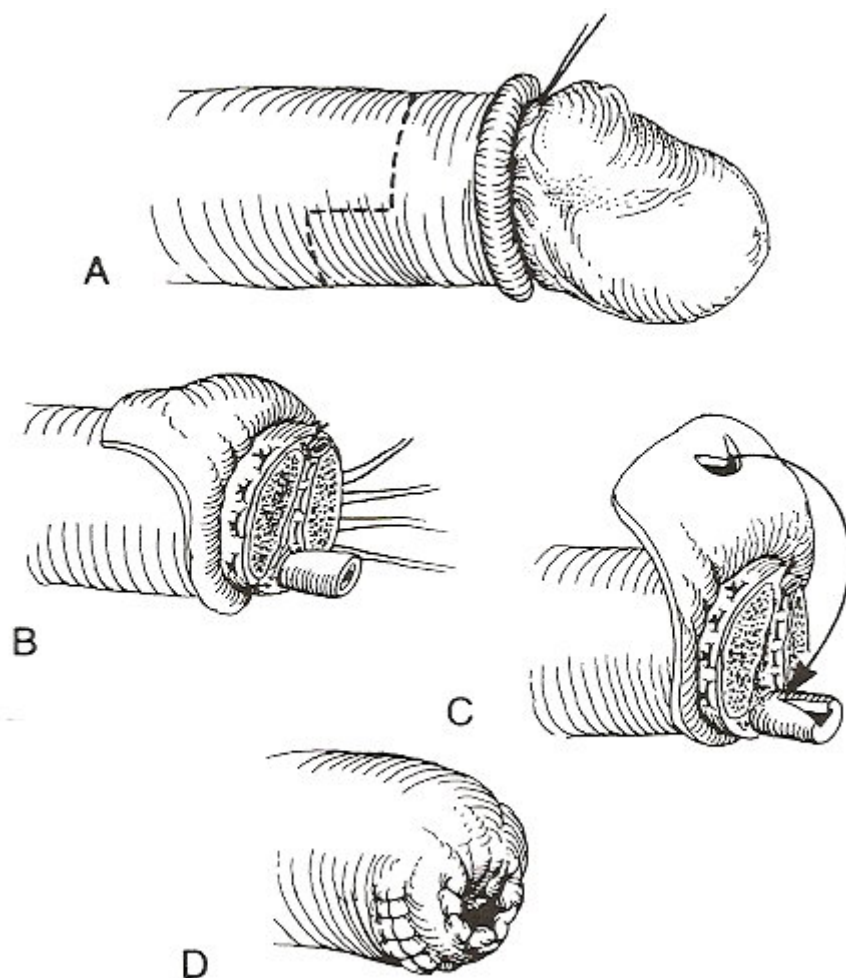


Figura 2- Passos da penectomia parcial. Adaptado de COSTA et al., (1990).

3.6.3- Retirada do linfonodo sentinela e linfadenectomia regional

Foi realizada em cada região inguinal uma incisão 2 cm abaixo do ligamento inguinal de aproximadamente 10 cm de extensão, novamente com o auxílio do medidor portátil de radiação gama, totalmente envolto por uma capa plástica estéril, procedeu-se a identificação e retirada do linfonodo sentinela previamente marcado na pele. O linfonodo sentinela foi encaminhado separadamente para análise microscópica de congelação quanto à presença de células neoplásicas.

Realizou-se a linfadenectomia inguinal modificada, conforme descrita por CATALONA (1988) em todas regiões inguinais (figura 3). Os tecidos adiposo e linfático abaixo da fáscia de Scarpa foram retirados em bloco tendo como limites: cranial, o músculo oblíquo externo acima do cordão espermático; lateral, a borda lateral da artéria femoral; medial, o músculo adutor longo; inferior, a fáscia lata e distalmente, a fossa ovalis. Preservou-se a veia safena. Todo material foi encaminhado para análise de congelação.

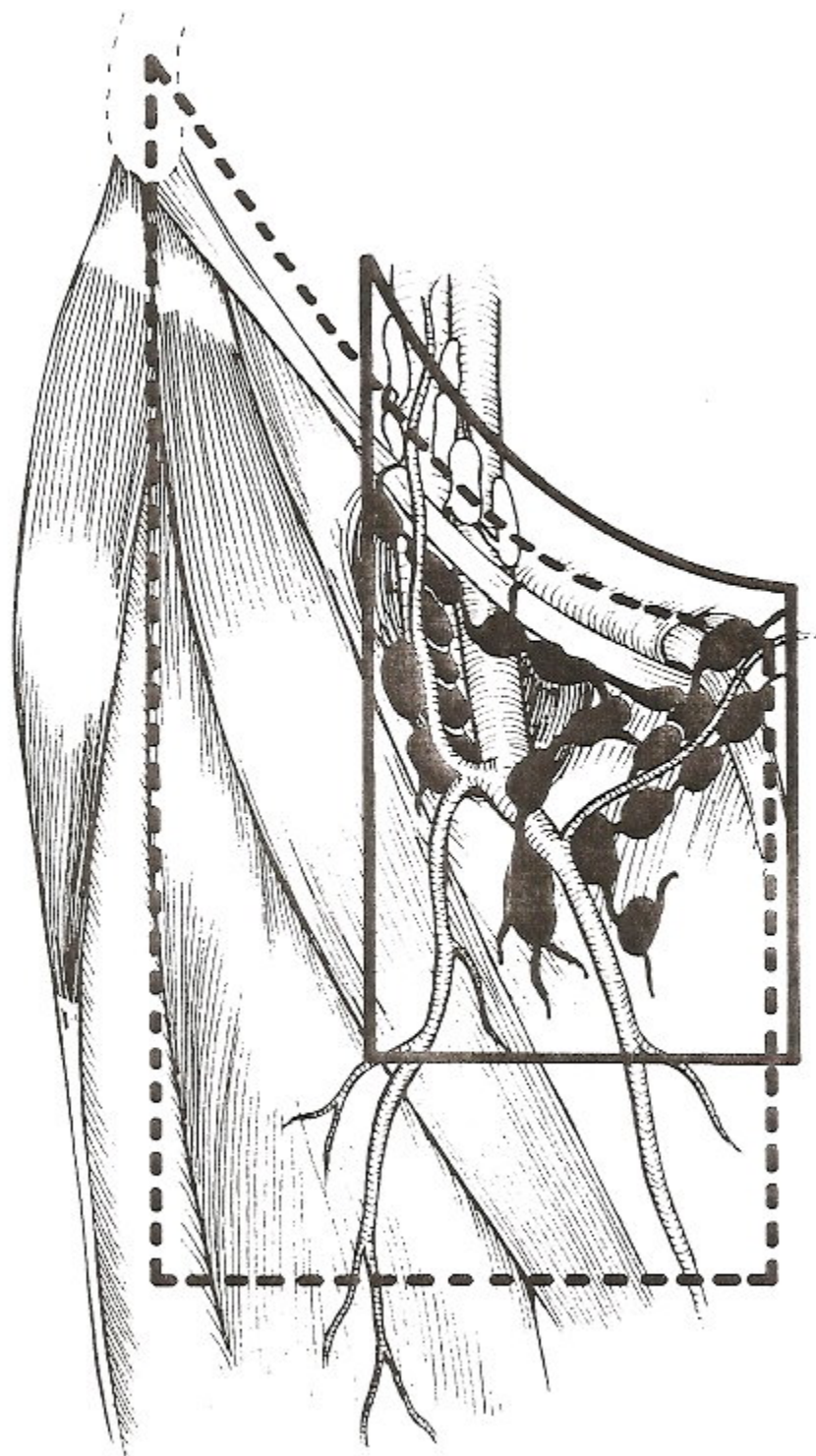


Figura 3- Limites da linfadenectomia inguinal proposta por CATALONA (1988) - traçado contínuo. Adaptado de COLBERG et al. (1997).

De posse do resultado, em caso de positividade para células neoplásicas no linfonodo sentinela ou no produto da linfadenectomia modificada, a dissecação inguinal era estendida lateralmente aos vasos femorais com retirada em bloco da veia safena magna. Neste caso, os vasos femorais eram protegidos por um retalho de músculo sartório, que os recobria.

Quando não se detectou áreas de concentração do RF, procedeu-se diretamente a linfadenectomia modificada, repetindo os passos descritos anteriormente.

Após o procedimento, realizava-se uma inspeção rigorosa das bordas da ferida e toda área mal vascularizada era retirada. Inseria-se um dreno de sucção de cada lado, os quais permaneciam até apresentar débito inferior a 50 mililitros por dia.

Todos os espécimens cirúrgicos foram analisados posteriormente em parafina utilizando a coloração de hematoxilina e eosina. A imunohistoquímica seria realizada em caso de dúvida diagnóstica.

Os pacientes foram seguidos ambulatorialmente a cada três meses nos dois primeiros anos, a cada quatro meses nos dois anos subseqüentes, posteriormente a cada seis meses por mais um ano e em seguida, anualmente.

Analisou-se a identificação ou não de linfonodos sentinelas, sua positividade ou não para metástases e os resultados foram comparados com os da linfadenectomia inguinal modificada.

4- RESULTADOS

O estudo de 17 pacientes portadores de CEC invasivo do pênis forneceu dados observados na tabela do apêndice 2 e descritos a seguir:

4.1- Idade

Variou de 44 a 81 anos tendo como média 58.35 anos.

4.2- Estadiamento clínico

A incidência de linfonodos clinicamente positivos identificados durante a avaliação pré-operatória ocorreu em 4 pacientes, todos com estágio clínico N1. O estadiamento clínico negativo para tumor bilateralmente ocorreu em 13 pacientes.

4.3- Pesquisa do linfonodo sentinela

Quarenta e sete linfonodos sentinelas foram identificados em 25 regiões inguinais de 17 pacientes com uma média de 1.9 linfonodo (mínimo de 1, máximo de 4) por região inguinal, todos os linfonodos sentinelas foram identificados pela linfocintigrafia e pelo detector portátil de radiação gama intra-operatoriamente. Cinco regiões inguinais de cinco pacientes não demonstraram linfonodos sentinelas. Quatro regiões inguinais clinicamente positivas foram excluídas do estudo.

A linfocintilografia das regiões inguinais clinicamente negativas demonstrou linfonodos sentinelas bilaterais em 9 pacientes, unilaterais em 7 e não houve captação alguma do RF em 1 paciente. Nos 4 casos clinicamente N1, a drenagem do RF para o lado clinicamente negativo se deu em 3 pacientes e não houve captação do RF na região inguinal clinicamente negativa de 1 paciente.

O linfonodo sentinela pôde ser identificado com sucesso pela linfocintilografia e pelo medidor portátil de radiação durante a operação em 25 regiões inguinais clinicamente negativas, sendo biopsiados. A biópsia do linfonodo sentinela nas outras 5 regiões inguinais clinicamente negativas não foi realizada por conta da não visualização linfocinilográfica da estrutura.

O exame histopatológico revelou presença tumoral em linfonodos sentinelas de 2 regiões inguinais de 2 pacientes distintos, sendo que em um deles havia doença linfonodal clinicamente palpável na região inguinal contralateral e que no outro não havia evidências de adenopatia inguinal.

Dos 4 pacientes clinicamente N1, um teve linfonodo sentinela positivo para tumor do lado não acometido clinicamente. Em outro, o linfonodo sentinela não foi visualizado. Nos outros dois, os linfonodos sentinelas foram negativos para doença metastática.

4.4- Linfadenectomia regional

O estadiamento cirúrgico realizado pela análise anatomopatológica da linfadenectomia inguinal regional foi negativo em 27 regiões inguinais de 15 pacientes, sendo negativo bilateralmente em 12 pacientes.

O estadiamento cirúrgico foi positivo em 7 regiões inguinais de 5 pacientes, sendo positivo bilateralmente em 2 pacientes.

Das 2 regiões clinicamente negativas em que foram identificados linfonodos sentinelas e estes foram positivos para metástases, ele foi o único foco tumoral da linfadenectomia regional de uma delas. Na outra região inguinal identificou-se novo foco neoplásico no produto da linfadenectomia regional.

Em todas quatro regiões clinicamente positivas foi diagnosticada metástase no produto da linfadenectomia regional.

Das 5 regiões em que não houve captação do RF, isto é, nos 16,7% dos casos em que o método falhou em identificar o linfonodo sentinela, a linfadenectomia regional de uma delas foi positiva para metástase.

Em todas 23 linfadenectomias regionais nas regiões inguinais em que os linfonodos sentinelas foram identificados pela linfocintilografia e que se apresentaram negativos para metástase, não foi identificado tumor. Não houve, portanto, casos falso-negativos.

O total de linfonodos estudados nas linfadenectomias regionais foi de 281 sendo 149 à direita e 132 à esquerda, com uma média de 8,3 linfonodos por região inguinal.

4.5- Linfadenectomia radical

Cinco pacientes foram submetidos à linfadenctomia inguinal radical, sendo que em 2, o procedimento foi bilateral. O estudo histopatológico de todos os linfonodos retirados após a linfadenectomia modificada destas 7 linfadenectomias radicais foi negativo para neoplasia.

4.6- Estadiamento cirúrgico e grau histológico

Do total de 17 pacientes, 5 pacientes foram pT1G1, 8 pT2G1, 3 pT2GII e 1 pT3GIII (Gráficos 1 e 2).

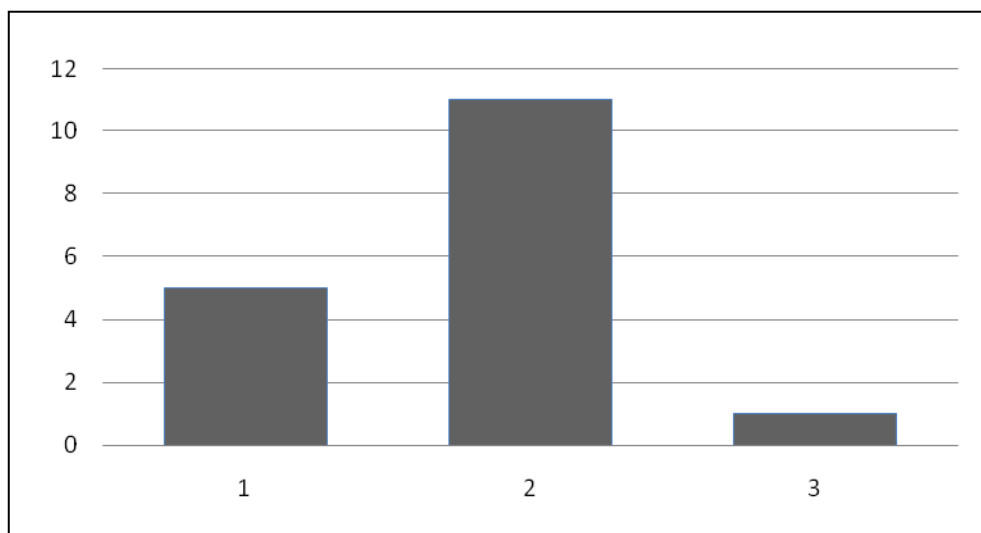


Gráfico 1: Estadiamento Cirúrgico - TNM (T)

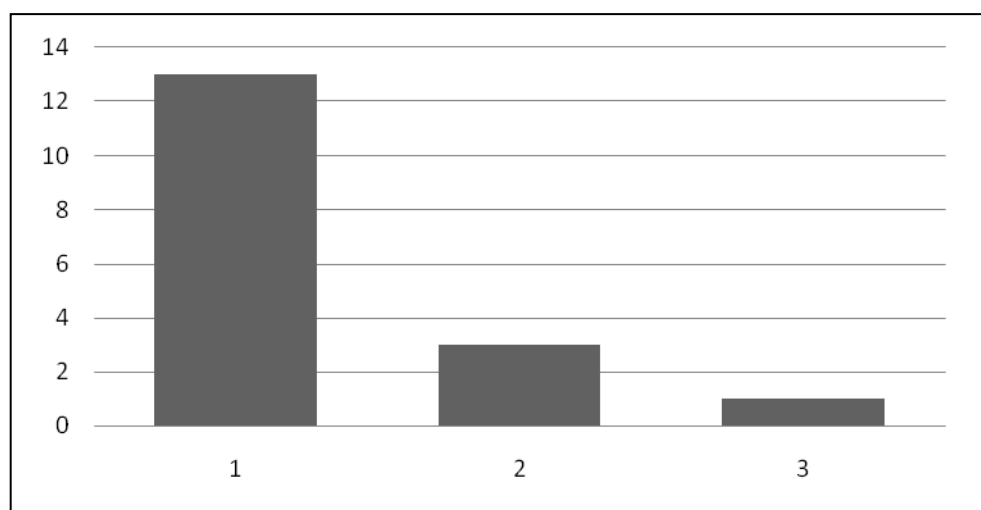


Gráfico 2- Grau Histológico - Broders

Dos 5 pacientes com doença metastática, 2 foram pT2GI, 2 foram pT2GII e 1 pT3GIII.

Não foram detectadas metástases em pacientes com estadiamento T1 da lesão primária.

4.7- Seguimento

O período de seguimento variou de 2 a 54 meses, sendo 20 meses o tempo médio de seguimento. Do total de 17 pacientes, 3 perderam o acompanhamento com 2, 8 e 15 meses respectivamente, sendo considerada suas últimas avaliações no ambulatório para se calcular o período de seguimento. Na última avaliação, todos estes pacientes se encontravam livres de recorrência.

Durante o acompanhamento, dois pacientes apresentaram recidiva regional da doença, confirmada pelo exame histopatológico. Ambos tinham estadiamento cirúrgico positivo para metástases nas regiões inguinais que apresentaram recidiva. Eles evoluíram para óbito 2 e 4 meses após a recidiva. Outro óbito ocorreu em 1 paciente com 81 anos de idade, 3 meses após a operação, por causa não relacionada diretamente com a doença neoplásica abordada pelo estudo.

5- DISCUSSÃO

Foi CABAÑAS (1977) quem concebeu o conceito de linfonodo sentinela tentando desenvolver um método diagnóstico de metástases linfáticas ocultas, pouco invasivo, em pacientes portadores de câncer invasivo do pênis. O procedimento original se baseava na análise histopatológica de um grupo de linfonodos localizados adjacente à veia epigástrica superficial, que haviam sido identificados por estudos de linfangiografia dorsal do pênis e tidos como o primeiro foco de disseminação tumoral em caso de ocorrência de metástases. Destarte o método não considerava o padrão de drenagem individual de cada tumor nem a diversidade anatômica de cada paciente (CABAÑAS, 1992).

No estudo realizado pelo autor da teoria (CABAÑAS, 1977), a causa mortis de 3 pacientes que tiveram a biópsia do linfonodo sentinela negativa para metástases não foi mencionada. Se eles morreram de recidiva regional da doença, observa-se um elevado índice de falso-negativo associado a este método.

Este conceito de linfonodo sentinela para câncer de pênis foi considerado com reservas por muitos pesquisadores e um grande número de biópsias falso-negativas foram relatadas (PERINETTI et al., 1980, FOWLER, 1984; WESPES et al., 1986; PETTAWAY et al., 1995). Ensaio objetivando modificar o procedimento para uma biópsia estendida do linfonodo sentinela, que consistia em ressecar todo tecido linfonodal medial à junção safeno-femoral entre a veia epigástrica superficial e o ligamento inguinal, foram igualmente desencorajadoras. PETTAWAY et al., (1995) relatou um índice de falso-negativo de 25% ao avaliar esta última técnica.

MORTON et al., (1992) foi quem primeiro descreveu a pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela em pacientes com melanoma. Assumindo que a disseminação metastática do tumor se dá de forma seqüencial, descreveu uma técnica capaz de analisar o padrão de drenagem linfática de cada paciente. Com a referida técnica, identificou o linfonodo sentinela em 82% de 237 casos estudados, com uma taxa de falso-negativo inferior a 1%.

Devido ao sucesso obtido com o melanoma, a pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela passou a ser utilizada em outros tipos de cânceres, como o câncer de vulva (LEVENBACK et al. 1995). Os resultados obtidos no CEC de vulva são dignos de nota por conta do comportamento de disseminação metastática similar ao do CEC de pênis. LEVENBACK et al. (1995) identificou o linfonodo sentinela em 19 de 29 regiões inguinais no estudo da disseminação regional do câncer de vulva, não foram obtidos resultados falso-negativos. TANIS et al. (2002) demonstrou a pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela no câncer de pênis, identificando 208 linfonodos sentinelas em 159 regiões inguinais estudadas, com um índice de falso-negativo de aproximadamente 22% e sensibilidade de aproximadamente 80%. Para detecção do linfonodo sentinela, ele utilizou a linfocintilografia, a injeção intradérmica de azul patente ao redor da lesão tumoral, para obter um mapeamento visível da trama linfática, e um medidor portátil de radioatividade para estudo intra-operatório das regiões inguinais. Neste trabalho nenhum padrão-ouro foi utilizado, sendo os pacientes acompanhados em consultas regulares durante os três primeiros anos após a biópsia do linfonodo sentinela para se estabelecer o índice de recorrência. Após dez anos de experiência, com aprimoramento técnico e vencida a curva de aprendizado, este mesmo grupo publicou novo trabalho no qual demonstrou queda do índice de falso-negativo para 16% (KROON et al., 2005c).

O câncer de pênis é mais prevalente em populações pobres, menos esclarecidas e com baixo desenvolvimento socioeconômico, sendo a maioria incapaz de manter um seguimento pós-operatório com consultas regulares, tão freqüentes quanto a cada dois meses nos dois primeiros anos, para se detectar precocemente a recidiva regional. É conhecido por dados de literatura que o paciente portador de câncer peniano é dos menos assíduos ao seguimento clínico (CATALONA, 1980). Outro ponto importante é que a doença linfonodal metastática apresenta índices de cura superiores quando tratada ainda em uma fase clinicamente não detectável em comparação ao tratamento realizado após o aparecimento da lesão palpável (MCDOUGAL, 1995; KROON et al., 2005a). ORNELAS et al. (1994) demonstrou uma sobrevida livre de doença em

cinco anos superior a 60% para pacientes que foram submetidos a linfadenectomias profiláticas, comparada a 8% quando o tratamento se deu após a detecção clínica do comprometimento linfonodal. Desta forma optou-se por realizar o tratamento da lesão primária e das regiões inguinais no mesmo ato cirúrgico.

Devido à grande morbidade e à mortalidade associada ao método (SKINER et al., 1972; DEKERNION et al., 1973; MCDOUGAL et al., 1986), a linfadenectomia inguinal radical inicialmente proposta por DASELER et al., (1947) foi modificada por alguns autores (CATALONA, 1988; PARRA, 1996), com índices variados de capacidade de detecção tumoral e cura, associada a uma substancial diminuição da morbi-mortalidade inerente ao procedimento radical (PARRA, 1996; COLBERG et al., 1997; D'ANCONA et al., 2004). Em um estudo com 9 pacientes seguidos por um tempo médio de 67,5 meses COLBERG et al., (1997) demonstrou que a técnica modificada de linfadenectomia por CATALONA (1988), que preserva a veia safena, é capaz de detectar 100% dos casos que realmente albergam metástases ocultas.

Todos nossos pacientes portadores de câncer invasivo do pênis foram submetidos à linfadenectomia profilática modificada por CATALONA (1988), sendo a linfadenectomia radical descrita por DASELER et al. (1947) reservada aos casos em que se comprovou a presença de metástase inguinal. A extensão da dissecação inguinal descrita por CATALONA (1988) para a dissecação radical não evidenciou novos sítios metastáticos linfáticos neste estudo, confirmando a linfadenectomia modificada como método de estadiamento cirúrgico eficiente na detecção de metástases inguinais.

No presente estudo realizou-se a pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela com linfocintilografia, que foi fundamental na visibilização da distribuição do RF na região inguinal, a ela se associou a pesquisa intra-operatória do linfonodo sentinela com um medidor portátil de radioatividade. Comprovou-se posteriormente que os métodos são complementares e que devem ser realizados

em associação, para a boa identificação do linfonodo sentinela (KROON et al., 2005c).

Todos linfonodos sentinelas foram identificados tanto pela linfocintilografia, quanto pela pesquisa intra-operatória. Optou-se por não utilizar a injeção intradérmica do azul patente devido aos achados discrepantes que podem ocorrer entre este método e a detecção baseada na emissão radioativa (TANIS et al., 2002) e pelo fato de realizarmos o exame no mesmo dia da operação com dose do RF aproximada de 68MBq, um pouco mais elevada que a habitualmente utilizada por outros grupos e que, posteriormente, foi comprovada como mais eficiente para detecção do linfonodo sentinela (KROON et al., 2005b).

Entretanto a não utilização do azul patente, que facilita a visibilização intra-operatória da trama linfática (KROON et al., 2004), pode estar associada a incapacidade de detecção do linfonodo sentinela em um dos casos com metástase oculta. Foi demonstrado que afinamentos técnicos e utilização de métodos combinados levam a índices de falha menores (KROON et al., 2005c).

Identificou-se uma média aproximada de 2 linfonodos sentinelas por região (variou de 1 a 4), demonstrando que o linfonodo sentinela pode ser único ou estar intimamente agrupado a outros linfonodos, sendo que todos devem ser retirados para análise histopatológica.

Das 25 regiões inguinais em que foi identificado e biopsiado o linfonodo sentinela detectado por linfocintilografia, a técnica foi capaz de detectar metástases ocultas nas 2 regiões inguinais que realmente apresentavam metástases ocultas. Em uma destas regiões o linfonodo sentinela foi o único foco tumoral. Em todos os casos em que a biópsia do linfonodo sentinela foi negativa para tumor, nenhum foco metastático foi encontrado na linfadenectomia inguinal realizada. A técnica revelou possuir valor preditivo negativo de 100%, similar aos resultados de séries já publicadas (HORENBLAS et al., 2000 e PERDONÀ et al., 2006). Considerando-se apenas as regiões em que a técnica foi capaz de identificar o linfonodo sentinela, não houve caso falso-negativo.

Em 5 regiões clinicamente negativas (aproximadamente 17% dos casos), não foi possível detectar o linfonodo sentinela, pois não houve distribuição inguinal do RF. Destas regiões, uma apresentou metástase à linfadenectomia. Entretanto, em nenhum dos casos que a linfocintilografia detectou o linfonodo sentinela e que a histopatologia deste foi negativa para tumor, ocorreu a presença de metástase na linfadenectomia modificada.

A não captação inguinal do RF pode ser explicada pela obliteração do linfático aferente por células tumorais, impedindo o ingresso do RF no linfonodo tumoral (TANIS et al., 2002; KROON et al., 2004). Má técnica de administração intradérmica também pode estar associada à incapacidade de identificação do linfonodo sentinela. Baseado nesta observação e em dados de outros autores (TANIS et al., 2002 e PERDONÀ et al., 2006), recomendamos a linfadenectomia modificada sempre que não houver captação do RF pelos linfonodos inguinais.

A associação do método a exames pré-operatórios, como punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassom de alta definição, poderá reduzir o índice de falha na detecção do linfonodo sentinela, por identificar as metástases inguinais clinicamente ocultas, ao visibilizar os linfonodos com a estrutura anatômica grosseiramente modificada pela neoplasia, os quais seriam puncionados (KROON et al., 2005c).

Quando consideramos as 4 regiões clinicamente positivas, 3 delas apresentaram linfonodos sentinelas, nos quais não foram encontradas metástases e em 1 delas não houve captação do RF, entretanto todas estas regiões apresentaram metástase no produto da linfadenectomia regional, o que sugere o baixo valor da pesquisa dinâmica do linfonodo sentinela em casos que se apresentam clinicamente positivos para metástases, conforme já demonstrado por HUNGERHUBER et al., (2006).

Dos 17 pacientes inicialmente incluídos neste estudo, 5 (29,4% dos casos) apresentavam lesão primária localmente pouco invasiva, estadiamento T1 pela classificação TNM (HERMANECK e SOBIN, 1987). Muitos autores defendem

a idéia de não se realizar a linfadenectomia nestes pacientes por possuírem um baixo risco de disseminação metastática, recomendam que eles devam ser seguidos clinicamente (HORENBLAS, 2001a; TANIS et al., 2002). Porém, baseado na observação dos resultados de outros autores que recomendam a linfadenectomia em pacientes com estadiamento local T1 (THEODORESCU et al., 1996; JACOBELLIS, 2003), no fato de que até 6% destes pacientes podem apresentar metástases ocultas (SANCHEZ-ORTIZ e PETTAWAY, 2003), de que o paciente portador do câncer de pênis é pouco assíduo a consultas regulares (CATALONA, 1980; JOHNSON e LO, 1984; MCDOUGAL et al., 1986) - o que foi confirmado por este estudo, no qual 17,65% dos pacientes perderam seguimento e que a grande maioria não cumpriu com o planejamento de retorno tendo que ser convocados ativamente para comparecer às revisões, e de que a linfadenectomia profilática melhora a sobrevida do paciente com metástases inguinais (KROON et al., 2005a), optou-se por realizar a linfadenectomia em todos os casos que apresentavam doença invasiva. Entretanto, o elevado número de indivíduos com doença pouco invasiva neste estudo, quase 30% dos casos, pode ser responsável pela ausência de casos falso-negativos.

O seguimento médio de 20 meses (variando de 2 a 54 meses) não foi fator limitante para a análise dos resultados obtidos neste estudo devido a adoção da linfadenectomia modificada, já demonstrada como eficiente na detecção de metástases ocultas (COLBERG et al., 1997), como padrão-ouro para comparação dos resultados da técnica em análise.

De um total de 3 óbitos, 1 ocorreu em um paciente de 81 anos de idade 3 meses após a operação devido a causa não relacionada diretamente ao câncer. Os outros 2 óbitos ocorreram em pacientes com doença linfonodal localmente avançada, 2 e 4 meses após a operação, por recidiva regional do tumor.

A carência de significância estatística têm sido uma das grandes dificuldades dos ensaios clínicos prospectivos no desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas e terapêuticas para o câncer de pênis, como observado em

estudos importantes como o de PARRA (1996), com 12 pacientes em sete anos, o de THEODORESCU et al. (1996) com 42 pacientes em 15 anos e o de COLBERG et al., (1997) com 9 pacientes em dez anos, entre outros. No nosso estudo, o número total de 30 regiões inguinais, de 17 pacientes, num período de 5 anos leva a um resultado que carece de significância estatística. Isto se dá devido à raridade da entidade em análise.

A linfocintilografia com pesquisa intra-operatória do linfonodo sentinela requer treinamento específico e equipamento de alta tecnologia, assim estará inicialmente restrita a centros terciários especializados. Destarte, a possibilidade de utilização desta técnica nas populações mais acometidas pela doença é questionável, uma vez que o método possui um custo inicial de implantação elevado.

Este estudo deverá ser continuado e esforços devem ser feitos com o objetivo de validar estatisticamente os resultados aqui obtidos.

6- CONCLUSÃO

O método falhou em detectar o linfonodo sentinela em 5 regiões inguinais das 30 inicialmente incluídas no estudo (16,7% dos casos).

Considerando apenas as regiões inguinais onde houve detecção do linfonodo sentinela pela linfocintilografia, a análise histopatológica deste foi capaz de identificar disseminação tumoral em todos os casos estudados que realmente albergavam metástases ocultas.

Os nossos achados permitem concluir que a linfadenectomia deverá ser realizada sempre que houver falha na detecção do linfonodo sentinela pela linfocintilografia. Poderá ser dispensada quando esta estrutura for detectada e se mostrar negativa para câncer.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abeshouse B S, Abeshouse G A. Metastatic tumor of the penis. A review of the literature and a report of two cases. J Urol, 86: 99-112, 1961.

Abi-Aad A S, Dekernion J B. Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy for cancer of the penis. Urol Clin North Am, 19(2): 319-24, 1992.

Alazraqui N P, Eshima D, Eshima L A, Herda S C, Murray D R, Vansant J P, Taylor A T. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. Seminars Nucl Med, 27: 55-67, 1997.

Ayyapan K, Ananthakrisnan A, Sankaran V. Can regional lymph nodes involvement be predicted in patients with carcinoma of the penis? Br J Urol, 73: 549-53, 1994.

Barbosa A A J, Athanázio P R F, Oliveira B. Câncer do pênis: estudo de sua patologia geográfica no Estado da Bahia, Brasil. Rev Saúde Públ S Paulo, 18: 429-35, 1984.

Bevan-Thomas R, Slaton J W, Pettaway C A. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M. D. Anderson cancer center experience. J Urol, 167(4): 1638-42, 2002.

Bracken R B, Diokno A C. Melanoma of the penis and urethra: two case reports and review of the literature. J Urol, 111: 198-200, 1974.

Broders A C. Squamous cell carcinoma of the skin. Ann Surg, 73: 141-7, 1921.

Brumini R, Torloni H, Henson D E, Gotlieb S L D, De Souza J M P. Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-1980. Rio de Janeiro. Ministério da Saúde, 1982.

Burgers J K, Badalament R A, Drago J R. Penile cancer: clinical presentation, diagnosis and staging. Urol Clin North Am, 19(2): 247-56, 1992.

Cabañas R M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 39: 456-66, 1977.

Cabañas R M. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. *Urol Clin North Am*, 19(2): 267-76, 1992.

Catalona W J. Role of lymphadenectomy in carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am*, 7: 785, 1980.

Catalona W J. Surgical staging of genitourinary tumors. *Cancer*, 60: 459-63, 1987.

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

Coblentz T R, Theoderescu D. Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol*, 168 (4, parte 1 de 2): 1386-9, 2002.

Colberg J W, Andriole G L, Catalona W J. Long-term follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. *B J Urol*, 79(1): 54-7, 1997.

Costa R P, Schaal C H, Cortez J P. Amputação parcial do pênis. *J Bras Urol*, 16: 103-5, 1990.

Crawford E D, Sakti D A S. Penile, urethral and scrotal cancer-Preface. *Urol Clin North Am*, 19(2): 19-22, 1992.

D'Ancona C A L, De Lucena R G, Querne F A de O, Martins M H T, Denardi F, Netto Jr N R. Long-term follow up of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. *J Urol*, 172(2): 498-501, 2004.

Daniels G F, Schaeffer A J. Renal cell carcinoma involving penis and testis unusual inicial presentation of metastatic disease. *Urology*, 37: 369-73, 1991.

Daseler E H, Anson B J, Reimann A F. Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands: a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. Surg Gynec & Obst, 87: 679-94, 1947.

Dehner L P, Smith B H. Soft tissue tumors of the penis: a clinicopathologic study of 46 cases. Cancer, 25: 1437-47, 1970.

Dekernion J B, Tymberg P, Persky L, Fegen J P. Carcinoma of the penis. Cancer, 32: 1256-62, 1973.

Derrick F C, Lynch K M, Kretkowsky R C, Yarbrough W. Epidermoid carcinoma of the penis: computer analysis of 87 cases. J Urol, 110: 303-5, 1973.

Fair W R, Perez C A, Anderson T. Cancer of the urethra and penis. In: De Vita V T, Hellmann S, Rosenberg S A. Cancer: principles and practice of oncology. 3^a Ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1989. p. 1959-70.

Fegen P, Persky L. Squamous cell carcinoma of the penis: its treatment, with special reference to radical node dissection. Arch Surg, 99: 117, 1969.

Fegen J P, Beebe D, Persky L. Basal cell carcinoma of the penis. J Urol, 104: 864-6, 1970.

Fowler Jr J E. Sentinel lymph node biopsy for staging penile cancer. Urology, 23: 352, 1984.

Goldminz D, Scott G, Klaus S. Penile basal cell carcinoma: report of a case and review of the literature. J Am Acad Dermatol, 20: 1094-7, 1989.

Grimm M O, Spiegelhalder P, Heep H, Gerharz C D, Roher H D, Ackermann R. Penile metastasis secondary to follicular thyroid carcinoma. Scand Urol Nephrol, 38: 253-5, 2004.

Gursel E O, Georgountzos C, Uson A C, Melicow M M, Veenema R J. Penile cancer: a clinicopathologic study of 64 cases. Urology, 1: 569, 1973.

Hayes W T, Young J M. Metastatic carcinoma of the penis. J Chron Dis, 20: 891-5, 1967.

Hermanek P, Sobin L H. TNM Classification of malignant tumors. Springer Verlag, New York, 4^a Ed. 130, 1987.

Hoppman H J, Fraley E E. Squamous cell carcinoma of the penis. J Urol, 120: 393-8, 1978.

Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre J F, Moonem L M, Lustig V, Kroger R. Squamous cell carcinoma of the penis: accuracy of tumor, nodes and metastasis classification system and role of lymphangiography, computerized tomography scan and fine needle aspiration cytology. J Urol, 146: 1279-83, 1991.

Horenblas S, Van Tinteren H, Delemare J F. Squamous cell carcinoma of the penis. Treatment of the regional nodes. J Urol, 149: 492-7, 1993.

Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, Hoefnagel C A, De Jong D, Nieweg O E. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. J Urol, 163: 100-4, 2000.

Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. B J U Int, 88(5): 467-72, 2001a.

Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. B J U Int, 88(5): 473-83, 2001b.

Hungerhuber E, Schelenker B, Frimberger D, Linke R, Karl A, Stief C G, Schneede P. Lymphoscintigraphy in penile cancer: limited value of sentinel node biopsy in patients with clinically suspicious lymph nodes. World J Urol, 2006.

Hutchenson J B, Wittaker W W, Fronstin M H. Leiomyosarcoma of the penis: case report and review of literature. J Urol, 101: 874-5, 1969.

Jacobellis U. Modified radical inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis: technique and results. J Urol, 169(4): 1349-52, 2003.

Johnson D E, Lo R K. Management of regional lymph nodes in penile carcinoma: five-year results following therapeutic groin dissections. Urology, 24: 308, 1984.

Karanjia N D, King H, Scwitzer F A. Metastasis to the penis from carcinoma of the stomach. Br J Urol, 60: 368, 1987.

Kroon B K, Horenblas S, Estourgie S H, Lont A P, Valdés Olmos R A, Nieweg O E. How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. J Urol, 171(6, parte 1 de 2): 2191-4, 2004.

Kroon B K, Horenblas S, Lont A P, Tanis P J, Galee M P, Nieweg O E. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. J Urol, 173(3): 816-9, 2005a.

Kroon B K, Olmos R V, Nieweg O E, Horenblas S. Non-visualization of sentinel lymph nodes in penile carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 32(9):1096-9, 2005b.

Kroon B K, Horenblas S, Meinhardt W, Van Der Poel H G, Bex A, Van Tinteren H, Olmos R A V, Nieweg O E. Dinamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. Eur Urol, 47: 601-6, 2005c.

Levenback C, Burke T W, Gershenson D M et al.. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. Obstet Gynecol, 84: 163-7, 1994.

Lont A P, Horenblas S, Tanis P J, Gallee M P W, Van Tinteren H, Nieweg O E. Management of clinically node negative penile carcinoma: improved survival after the introduction of dynamic sentinel node biopsy. J Urol, 170(3): 783-6, 2003.

Lopes A, Hidalgo G S, Kowalski L P, Torloni H, Rossi B M, Fonseca F P. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol, 156(5): 1637-42, 1996.

Lowe D, Mckee P H. Verrucous carcinoma of the penis (Buschke-Lowenstein Tumor): a clinicopathological study. Br J Urol, 55: 427-9, 1983.

Mccance D J, Kalache A, Ashdown K. Human papilloma virus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brasil. Int J Cancer, 37: 55-8, 1986.

Mcdougal W S, Kirchner F K, Edwards R G, Killion L T. Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. J Urol, 136: 38-41, 1986.

Mcdougal W S. Carcinoma of penis: improved survival by Early reginal lymphadenectomy based on histological grade and depth of invasion of primary lesion. J Urol, 154(4): 1364-6, 1995.

Melicow M M, Ganem E J. Cancerous and precancerous lesions of the penis: a clinical and pathological study based on 23 cases. J Urol, 55: 486, 1946.

Morton D L, Wen D R, Wong J H et al.. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg, 127: 392-9, 1992.

Narayana A S, Olney L E, Loening S A et al.. Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. Cancer, 49: 2185, 1982.

Nelson B A, Cookson M S, Smith Jr J A, Chang S S. Complications of inguinal and pelvic lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis: a contemporary series. J Urol, 172(2): 494-7, 2004.

Ornelas A A, Seixas A L C, Marota A et al.. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol, 151: 1244-9, 1994.

Parra R O. Accurate staging of carcinoma of the penis in men with nonpalpable inguinal lymph nodes by modified inguinal lymphadenectomy. J Urol, 155: 560-3, 1996.

Perdonà S, Autorino R, Gallo L, Di Lorenzo G, Cascini G L, Lastoria F, Marra L, De Sio M, Damiano R, Gallo A. Role of dynamic sentinel node biopsy in penile cancer: our experience. J Surg Oncol, 93: 181-5, 2006.

Perinetti E, Crane D B, Catalona W J. Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. J Urol, 124: 734-5, 1980.

Persky L. Epidemiology of cancer of the penis. Recent Results Cancer Res, 60: 97, 1977.

Pettaway C A, Pisters L L, Dinney C P N, Jularbal F, Swanson D A, Voneschenbach A C et al.. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson cancer center experience. J Urol, 154(6): 1999-2003, 1995.

Picconi M A, Eiján A M, Distefano A L, Puey O S, Alonio L U, Gososti D S et al.. Human papillomavirus (HPV) in penile carcinomas in Argentina: analysis of primary tumors and lymph nodes. J Med Virol, 61: 65-9, 2000.

Plant A, Kohn-Speyer A C. The carcinogenic action of smegma. Science, 150: 391-3, 1947.

Pratt-Thomas H R, Heins H C, Latham E et al.. The carcinogenic effect of human smegma: a experimental study. Cancer, 9: 671, 1956.

Rosemberg, S K, Hennan G, Elfonte E. Sexually transmitted papillomaviral infection in the male is cancer of penis sexually transmitted. Urology, 37: 437-40, 1991.

Sánchez-Ortiz R F, Pettaway C A. Natural history, management, and surveillance of recurrent squamous cell penile carcinoma: a risk based approach. Urol Clin N Am, 30: 853-67, 2003.

Scappini P, Pisciolli F, Pusioli T, Rofstetter A, Rothenberger K, Luciani L. Penile cancer. Aspiration biopsy cytology for staging. Cancer, 58: 1526-33, 1986.

Skinner D G, Leadbetter W F, Kelley S B. The surgical management of squamous cell carcinoma of the penis. J Urol, 107: 273, 1972.

Slaton J W, Morgenstern N, Levy D A, Santos Jr M W, Tamboli P, Ro J Y 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, 165(4): 1138-42, 2001.

Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J L, Ricós J V, Calabuig C. Prospective validation of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. J Urol, 165(5): 1506-9, 2001.

Souza A A O. Câncer do pênis: incidência e avaliação das diversas formas de tratamento. Estudo retrospectivo com 445 pacientes no Instituto Nacional do Câncer. São Paulo, 1993. (Tese - Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

Steinbecker K M, Muruve N A. Lymphoscintigraphy for penile cancer. J Urol, 163(4): 1251-3, 2000.

Tanis P J, Lont A P, Meinhardt W, Valdés Olmos R A, Nieweg O E, Horenblas S. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. J Urol, 168: 76-80, 2002.

Theodorescu D, Russo P, Zhang Z, Morash C, Fair W R. Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. J Urol, 155(5): 1626-31, 1996.

Thomas J A. Penile carcinoma and viruses. J Urol, 128: 307-9, 1982.

Valdés Olmos R A, Tanis P J, Hoefnagel C A, Jansen L, Nieweg O E, Meinhardt W et al.. Penile lymphoscintigraphy for sentinel node identification. Eur J Nuc Med, 28(5): 581-85, 2001.

Villa L L, Lopes S A. Human papilloma virus DNA sequences in penile carcinomas in Brasil. Int J Cancer, 37: 853-5, 1986.

Waterhouse J, Muir C, Correa P. Cancer incidence in fine continents. IARC Sci Publ, 4: 750-1, 1982.

Weitzener S. Secondary carcinoma in penis. Report of three cases and literature review. Amer Surg, 37: 563-7, 1971.

Wespes E, Simon J, Schulman C C. Cabanas approach: is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? Urology, 28: 278, 1986.

Wiener J S, Effert P J, Humphrey P A, Yu L, Liu E T, Walther P J. Prevalence of human papilloma virus types 16 and 18 in squamous cell carcinoma of the penis: a retrospective analisys of primary and metastatic lesions by differential polymerase chain reaction. Int J Cancer, 1250: 694-701, 1992.

8- ANEXOS

Classificação TNM da união internacional contra o câncer (HERMANEK e SOBIN, 1987):

T- Tumor primário

Tx- tumor primário não avaliado

T0- sem evidência de tumor

Tis- carcinoma *in situ*

Ta- tumor verrucoso não invasivo

T1- tumor que invade o tecido conectivo subepitelial

T2- Tumor que invade o corpo cavernoso ou esponjoso

T3- tumor que invade a uretra ou a próstata

T4- tumor que invade estruturas adjacentes

N- Linfonodos regionais

Nx- linfonodos não avaliados

N0- linfonodos sem metástases

N1- metástase única

N2- metástases múltiplas ou bilaterais em linfonodos superficiais

N3- metástases em linfonodos profundos ou ilíacos

M- Metástases a distância

Mx- metástases não avaliadas

M0- sem evidência de metástases a distância

M1- Metástases a distância

Graus de diferenciação histológica propostos por BRODERS (1921):

Grau I- Tumores bem diferenciados

Grau II- Tumores moderadamente diferenciados

Grau III- Tumores indiferenciados

9- APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANÁLISE PROSPECTIVA DA PESQUISA DINÂMICA DO LINFONODO SENTINELA PARA DETECÇÃO DE METÁSTASES OCULTAS NO CARCINOMA ESPINO CELULAR INVASIVO DO PÊNIS, ESTUDO COMPARATIVO COM A LINFADENECTOMIA INGUINAL

O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PÊNIS CONSISTE NO CORTE EM PARTE OU TODO DO MEMBRO, JUNTAMENTE COM O TRATAMENTO DA “ÍNGUA” NA PARTE DE DENTRO DAS COXAS, QUE TAMBÉM SÃO RETIRADAS.

OS PROBLEMAS MAIS COMUNS QUE PODEM ACONTECER SÃO: COLEÇÃO DE SANGUE NO LUGAR DO CORTE, A FERIDA PODE FICAR “MINANDO”, A FERIDA PODE DEMORAR DE CICATRIZAR, AS PERNAS PODEM INCHAR E PODE TER INFECÇÃO.

ESTÁ SENDO FEITO UM ESTUDO NESTE HOSPITAL PARA SABER SE UM NOVO EXAME PRESTA TAMBÉM PARA O TRATAMENTO DESTA DOENÇA. ESTE EXAME JÁ É USADO EM OUTROS TIPOS DE CÂNCERES COM SUCESSO E SE CHAMA LINFOCINTILOGRAFIA.

PERGUNTARAM SE EU PODERIA PARTICIPAR DO ESTUDO DE PRÓPRIA VONTADE E SEM RECEBER DINHEIRO PARA ISSO. DISSERAM-ME QUE A ÚNICA DIFERENÇA ENTRE O TRATAMENTO FEITO NORMALMENTE E O EXAME É QUE EU TOMAREI UMA INJEÇÃO PERTO DO TUMOR COM UMA SUBSTÂNCIA RADIOATIVA PARA FAZER O EXAME.

A INJEÇÃO PODE DAR REAÇÃO ALÉRGICA E É RADIOATIVA, MAS NA DOSE UTILIZADA NÃO FAZ MAL PARA SAÚDE.

ESTOU DE ACORDO EM PARTICIPAR DO ESTUDO POR LIVRE VONTADE, E FICOU MUITO CLARO QUE SE EU NÃO QUISER REALIZAR O EXAME OU SE QUISER SAIR DO ESTUDO A QUALQUER HORA, ESTAREI SENDO TRATADO DA MESMA FORMA PARA A DOENÇA, SEM DEMORA NO MEU TRATAMENTO. AUTORIZO OS INVESTIGADORES A UTILIZAR OS DADOS REFERENTES A ESTE ESTUDO.

EM CASO DE DÚVIDA OU PROBLEMA ENTRE EM CONTATO COM O PESQUISADOR DR. MARCO RIBEIRO NO TELEFONE (019)81154744 OU (019)37887481, OU AINDA SE TIVER QUALQUER DÚVIDA COM RELAÇÃO À PESQUISA LIGAR PARA O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PELO TELEFONE (019)37888936.

ESTE FORMULÁRIO ME FOI EXPLICADO, O LI (OU FOI LIDO PARA MIM) E QUE ENTENDI E ESTOU DE ACORDO.

DIANTE DO EXPOSTO, EU _____,
RG_____, IDADE_____ANOS, ESTOU CIENTE DOS
ESCLARECIMENTOS ACIMA E ESTOU DE ACORDO EM REALIZAR O NOVO
EXAME.

CAMPINAS, ____DE _____DE____HORA: ____:____.

ASSINATURA DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL
CPF

MÉDICO
CRM

TESTEMUNHA
CPF

TESTEMUNHA
CPF

				Linfonodo Sentinela (biópsia)		Linfadenectomia Inguinal (anátomo)			
Paciente	Estadio	Grau	Idade	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	cN	pN
1	pT2	II	60	exclusa	s/captação	exclusa	(-)	N1	N1
2	pT1	I	55	(-)	(-)	(-)	(-)	N0	N0
3	pT2	I	50	(-)	(-)	(-)	(-)	N0	N0
4	pT1	I	55	(-)	(-)	(-)	(-)	N0	N0
5	pT1	I	63	(-)	(-)	(-)	(-)	N0	N0
6	pT1	I	56	(-)	(-)	(-)	(-)	N0	N0
7	pT2	I	44	(-)	(-)	(-)	(-)	N0	N0
8	pT2	II	49	(-)	(-)	(-)	(-)	N0	N0
9	pT2	I	81	(-)	exclusa	(-)	exclusa	N1	N1
10	pT1	I	50	(-)	(-)	(-)	(-)	N0	N0
11	pT2	I	45	(+)	s/captação	(+)	(+)	N1	N2
12	pT2	I	70	(-)	s/captação	(-)	(-)	N0	N0
13	pT2	I	52	(-)	(-)	(-)	(-)	N0	N0
14	pT2	I	63	(-)	s/captação	(-)	(-)	N0	N0
15	pT2	II	65	(-)	exclusa	(-)	exclusa	N1	N1
16	pT2	I	72	(-)	(-)	(-)	(-)	N0	N0
17	pT3	III	66	exclusa	(+)	exclusa	(+)	N1	N2