

2022

Pênis

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Genitourinários SBOC

Dr. Daniel Herchenhorn
Dr. Fernando Nunes Galvão de Oliveira
Dr. Igor Alexandre Protzner Morbeck
Dr. José Maurício Segundo Correia Mota
Dra. Mariane Sousa Fontes Dias
Dr. Oren Smaletz

Publicação

13/03/2022

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

5-FU	5-fluorouracil
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FDG	Fluordesoxiglicose
FR	Força de recomendação
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
ILV	Invasão linfovascular
IPN	Invasão perineural
LFN	Linfonodo(s)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
PS	<i>Performance status</i>
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
TC	Tomografia computadorizada
USG	Ultrassonografia

Estadiamento¹

Tumor primário

T	Definição
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (Neoplasia intraepitelial peniana – NIP)
Ta	Carcinoma escamoso não-invasivo localizado
T1	Na glândula: tumor com invasão de lâmina própria No prepúcio: tumor invade a derme Na rafe: tumor invade o tecido conectivo entre a epiderme e o corpo, independente da localização
T1a	Tumor sem ILV ou IPN e não alto grau*
T1b	Tumor com ILV e/ou IPN ou alto grau*
T2	Tumor invade o corpo esponjoso (glândula e/ou rafe ventral) com ou sem invasão uretral
T3	Tumor invade corpo cavernoso (incluindo túnica albugínea) com ou sem invasão uretral
T4	Tumor invade outras estruturas adjacentes (ex. escroto, próstata e/ou osso púbis)

* ou seja, grau 3 ou sarcomatóide

Linfonodos

Clínico

cN	Definição
cNx	LFN regionais não avaliáveis
cN0	Ausência de metástases em LFN
cN1	LFN inguinal móvel e palpável unilateral
cN2	LFN \geq 2cm móveis unilaterais inguinais ou LFN inguinais bilaterais
cN3	Massa inguinal palpável e fixa ou linfadenectomia pélvica uni- ou bilateral

Patológico

pN	Definição
pNx	Metástases linfonodais não avaliáveis
pN0	Ausência de metástases em LFN regionais
pN1	\leq 2 LFN inguinais unilaterais sem extensão extracapsular
pN2	\geq 3 LFN inguinais unilaterais ou LFN bilaterais sem extensão extracapsular
pN3	Extensão extracapsular ou LFN pélvicos uni- ou bilaterais

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Agrupamento TNM

Estádio	T	N	M
0is	Tis	N0	M0
0a	Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
IIa	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T1-T3	N1	M0
IIIb	T1-T3	N2	M0
IV	T4	Qualquer	M0
	Qualquer	N3	M0
	Qualquer	Qualquer	M1

Gradação histopatológica

Grau	Definição
Gx	Não avaliável
G1	Bem diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobrememente diferenciado

Exames para estadiamento²⁻⁵

Exame	FR
<p>Tumor primário:</p> <ul style="list-style-type: none">- História clínica detalhada- Exame físico com palpação peniana para avaliação da extensão local bem como avaliação de ambas virilhas observando número, lateralidade e características dos LFN inguinais	C
<p>Linfonodos regionais:</p> <ul style="list-style-type: none">- Não palpáveis e \geq T1b: TC ou RM de abdome/pelve + TC ou RX de torác. Em casos de LFN suspeitos prosseguir investigação invasiva.- Palpáveis: TC ou RM de abdome/pelve + TC ou RX de torác. Considerar cintilografia óssea em caso de dor óssea e/ou aumento de fosfatase alcalina. Considerar PET/CT com FDG caso exista acesso. Em casos de LFN suspeitos prosseguir investigação invasiva.	C
<p>Doença à distância:</p> <ul style="list-style-type: none">- LFN positivo ou doença a distância: TC ou RM de abdome/pelve + TC ou RX de torác. Considerar cintilografia óssea em caso de queixa álgica e/ou aumento de FALC. Considerar PET/cT com FDG caso exista acesso.	C

Tratamento

Doença localizada (Tis-T4N0)

Tratamento local

Ta ou Tis

Opções preferenciais

- 5-FU tópico;
- Imiquimode tópico.

Outras opções

- Ressecção à laser;
- Cirurgia micrográfica de Mohs;
- Ressecção parcial ou total do epitélio acometido.

T1a

Opção preferencial

- Penectomia parcial.

Outras Opções

- Ressecção parcial ou total do epitélio acometido;
- Cirurgia micrográfica de Mohs;
- RT/braquiterapia.

T1b/T2

Opção preferencial

- Penectomia parcial ou total.

Pacientes inoperáveis

- RT ou RT + QT.

T2 extenso, T3 e T4

Opção preferencial

- Penectomia total.

Casos selecionados

- Penectomia parcial.

Pacientes inoperáveis

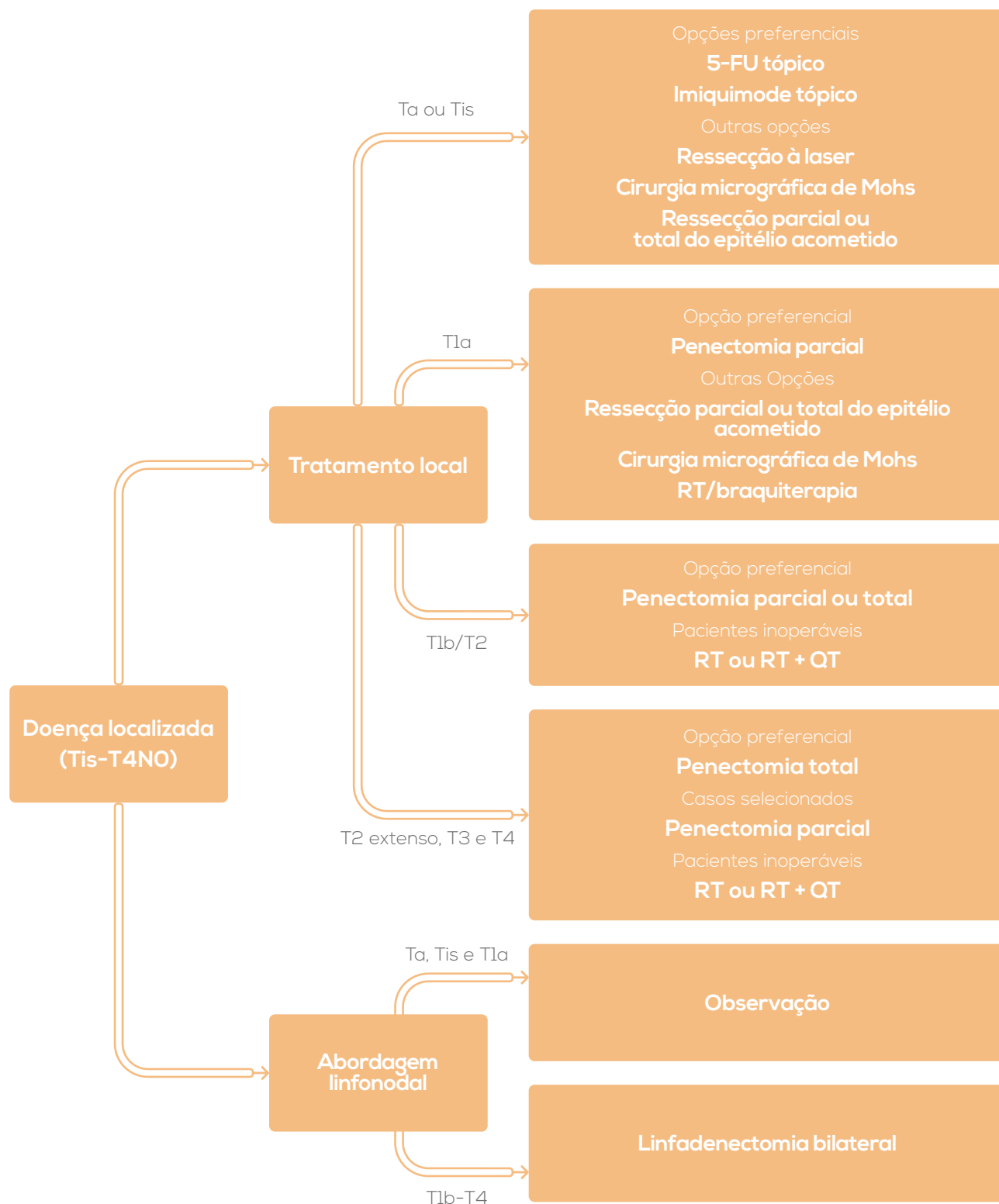
- RT ou RT + QT.

Abordagem linfonodal (após tratamento local)

Ta, Tis e T1a: observação;

T1b-T4: linfadenectomia inguinal bilateral eletiva.

Fluxograma para tratamento da doença localizada



Considerações e bases científicas para recomendações

O tratamento tópico para carcinoma *in situ* está associado a 57% taxa de resposta completa⁶.

Em pacientes com tumores T1-T2 de baixo volume G1 ou G2, a penectomia parcial foi associada a baixa taxa de recidiva local (6%)⁶. Em casos selecionados de tumores < 4cm e G1 ou G2, considerar como opção RT externa ou braquiterapia, com taxa de preservação peniana em torno de 65 a 90%^{7,8}.

A cirurgia micrográfica de Mohs é uma alternativa à ressecção local ampliada em casos selecionados de doença de muito baixo risco. É preferivelmente indicada em lesões superficiais do corpo proximal na tentativa de evitar uma penectomia total⁹.

Em casos selecionados de T3-T4 (tumores de pequeno volume), considerar penectomia parcial¹⁰.

A dissecação linfonodal em pacientes sem acometimento clínico linfonodal é controversa e a incidência de acometimento após o procedimento varia entre 10 e 20%¹¹. Não existem dados comparativos diretos que demonstrem ganho de sobrevida entre a dissecação imediata versus na recidiva, mas, devido à dificuldade de seguimento dos pacientes na maioria dos centros médicos brasileiros, a dissecação profilática torna-se um procedimento atrativo.

Doença locorregional

Tratamento neoadjuvante

Considerar QT neoadjuvante nos seguintes cenários

- Tumor primário irressecável
- Acometimento linfonodal inguinal volumoso
- Acometimento linfonodal inguinal bilateral
- Acometimento linfonodal pélvico

Esquemas de QT

- Preferencial: TIP
- Alternativa: TPF

Considerações e bases científicas para recomendações

QT neoadjuvante deve ser indicada em cenários de cirurgia não factível ou com baixa probabilidade de cura com tratamento cirúrgico¹².

Estudo fase II demonstrou o papel da neoadjuvância com esquema TIP em pacientes portadores de doença avançada: 65% de resposta objetiva, 10% de ypN0 pós cirurgia, e SG em 5 anos de 50% para os pacientes que apresentaram resposta objetiva na neoadjuvância versus 8% para aqueles que apresentaram progressão de doença^{13,14}.

O esquema TPF foi avaliado em uma série de 26 casos, apresentando 44% de resposta objetiva, aproximadamente 15% de doença estável e SLP em 2 anos de apenas 12%. Vale ressaltar a elevada toxicidade apresentada pelo esquema, com 52% dos pacientes não conseguindo completar os 4 ciclos inicialmente propostos¹⁵.

Tratamento adjuvante

Considerar QT adjuvante nos seguintes cenários

- Envolvimento linfonodal pélvico
- Extensão extranodal
- Envolvimento linfonodal inguinal bilateral 4 ou mais linfonodos positivos

Esquema de QT

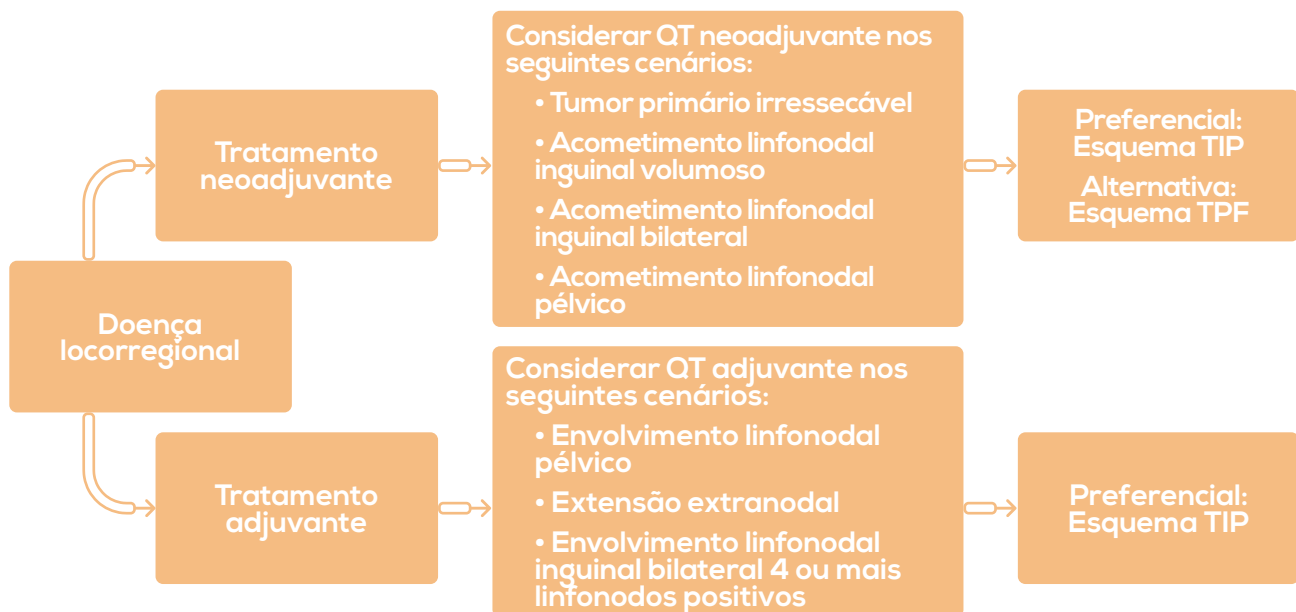
- Preferencial: TIP



Considerações e bases científicas para recomendações:

A literatura científica para QT adjuvante é escassa, no entanto consideramos adequado extrapolar os princípios dos benefícios demonstrados no cenário neoadjuvante^{12,16,17}.

Fluxograma para tratamento da doença locorregional



Doença metastática

1ª linha paliativa (pacientes com PS ECOG 0 ou 1)

Cisplatina + 5-FU ¹⁸	
- Cisplatina 75mg/m ² EV D1	- A cada 4 semanas
- 5-FU 1.000mg/m ² EV (bomba de infusão de 96h) D1 a D4	
Esquema TIP ¹³	
- Paclitaxel 175mg/m ² EV D1	- A cada 3 semanas
- Cisplatina 25mg/m ² D1 a D3	
- Ifosfamida 1200mg/m ² EV D1 a D3	
Esquema TPF ¹⁹	
- Cisplatina 75mg/m ² EV D1	- A cada 3 semanas
- Docetaxel 75mg/m ² EV D1	
- 5-FU 750mg/m ² EV (bomba de infusão de 96h) D1 a D4	

Pacientes com depuração da creatinina < 50

Considerar carboplatina e paclitaxel²⁰, apesar da ausência de estudo prospectivo nesta situação.



Considerações e bases científicas para recomendações

Existem poucos dados prospectivos que avaliaram a eficácia do tratamento paliativo do câncer de pênis. Fatores prognósticos adversos identificados foram a presença de metástase visceral e PS ECOG > 1^{13,21}.

O tratamento consiste em QT baseada em cisplatina, podendo ser cisplatina + 5-FU¹⁸, TIP (cisplatina, paclitaxel e ifosfamida)¹³, cisplatina e gemcitabina, TPF (cisplatina, docetaxel e 5-FU)¹⁹. A taxa de resposta varia entre 30% e 70% nos estudos, a SG em torno de 8 meses. Dados de 2ª linha somente com paclitaxel semanal e taxa de resposta de 30%²⁰.

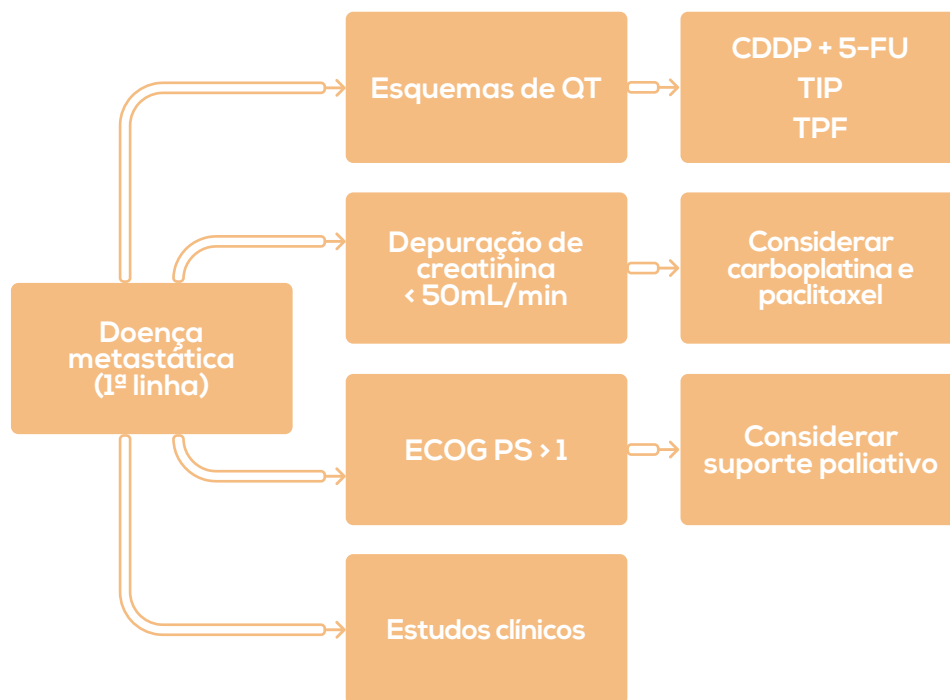
Apesar da importância da via do EGFR na progressão do câncer de pênis, a adição de inibidores do EGFR no tratamento paliativo mostrou resultados modestos e não é indicada de rotina²².

Ensaio clínico com inibidores de checkpoint imunológico estão em andamento com pacientes refratários à 1ª linha de QT paliativa, já que 40 a 60% dos tumores de pênis expressam PD-L1 em algumas séries de casos, além de > 50% estarem associados a infecção pelo vírus HPV, sendo imunoterapia um tratamento com potencial promissor para estes casos²³.

Suporte paliativo exclusivo está indicado naqueles pacientes com PS > 1.

Na presença de ensaios clínicos em andamento, a inclusão de pacientes deve ser estimulada.

Fluxograma para tratamento da doença metastática





Seguimento²⁴⁻²⁷

Dependerá do tratamento inicial empregado e da presença de LFN inguinais comprometidos.

Tratamento primário	Intervalo		Exames	Duração	FR
	1º-2º ano	3º-5º ano			
Preservação peniana	3 meses	6 meses	Exame físico Repetir biopsia para tratamento local ou laser para Cis	5 anos	C
Amputação	3 meses	1 ano	Exame físico	5 anos	C

Avaliação linfonodal	Intervalo		Exames	Duração	FR
	1º-2º ano	3º-5º ano			
Vigilância ativa	3 meses	6 meses	Exame físico	5 anos	C
pN0	3 meses	1 ano	Exame físico USG com biopsia é opcional	5 anos	C
pN+	3 meses	6 meses	Exame físico	5 anos	C
	3 meses (1º ano)	---	RM de abdome e pelve*	5 anos	C
	6 meses (2º ano)				
	6 meses	---	TC/RX de tórax*	5 anos	C

* Indicação preferencialmente para pN2-N3

Referências

1. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
2. Kirkham A. MRI of the penis. *Br J Radiol*. 2012 Nov;85(Spec Iss 1):S86–93.
3. Graafland NM, Teertstra HJ, Besnard APE, van Boven HH, Horenblas S. Identification of high risk pathological node positive penile carcinoma: value of preoperative computerized tomography imaging. *J Urol*. 2011 Mar;185(3):881–7.
4. Graafland NM, Leijte JAP, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Teertstra HJ, Horenblas S. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol*. 2009 Aug;56(2):339–45.
5. Suh CH, Baheti AD, Tirumani SH, Rosenthal MH, Kim KW, Ramaiya NH, et al. Multimodality imaging of penile cancer: what radiologists need to know. *Abdom Imaging*. 2015 Feb 1;40(2):424–35.
6. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, Rees RW, Perry MJA, Watkin NA. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol*. 2012 Nov;62(5):923–8.
7. Veeratterapillay R, Sahadevan K, Aluru P, Asterling S, Rao GS, Greene D. Organ-preserving surgery for penile cancer: description of techniques and surgical outcomes. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11):1792–5.
8. Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol*. 2000 Sep;38(3):306–12.
9. Shindel AW, Mann MW, Lev RY, Sengelmann R, Petersen J, Hruza GJ, et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol*. 2007 Nov;178(5):1980–5.
10. Cordoba A, Escande A, Lopez S, Mortier L, Mirabel X, Coche-Déqueant B, et al. Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer: a 20-year single-institution study (73 patients). *Radiat Oncol* [Internet]. 2016 Jul 27 [cited 2019 Aug 31];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964092/>
11. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol*. 1997;32(1):5–15.
12. Carcinoma of the penis: Surgical and medical treatment. Uptodate; 2021.

- 13.** Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, Williams MB, Osai W, Kincaid M, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamida, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3851–7.
- 14.** Dickstein RJ, Munsell MF, Pagliaro LC, Pettaway CA. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. *BJU Int*. 2016 Jan;117(1):118–25.
- 15.** Djajadiningrat RS, Bergman AM, van Werkhoven E, Vegt E, Horenblas S. Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Feb;13(1):44–9.
- 16.** Sharma P, Djajadiningrat R, Zargar-Shoshtari K, Catanzaro M, Zhu Y, Nicolai N, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. *Urol Oncol*. 2015 Nov;33(11):496.e17-23.
- 17.** NCCN Guidelines Version 1.2012: Penile Cancer. [Internet]. NCCN; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf
- 18.** Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P, Perdonà S, Aieta M, Rescigno P, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11 Pt B):E661-666.
- 19.** Nicholson S, Hall E, Harland SJ, Chester JD, Pickering L, Barber J, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). *Br J Cancer*. 2013 Nov 12;109(10):2554–9.
- 20.** Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C, Longo N, Carteni G, Autorino R, et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol*. 2011 Dec;60(6):1280–4.
- 21.** Pond GR, Di Lorenzo G, Necchi A, Eigl BJ, Kolinsky MP, Chacko RT, et al. Prognostic risk stratification derived from individual patient level data for men with advanced penile squamous cell carcinoma receiving first-line systemic therapy. *Urol Oncol*. 2014 May;32(4):501–8.
- 22.** Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA, Pagliaro LC. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*. 2014 Jun;113(6):871–7.
- 23.** McGregor B, Sonpavde G. Immunotherapy for advanced penile cancer - rationale and potential. *Nat Rev Urol*. 2018 Dec;15(12):721–3.
- 24.** Leijte JAP, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol*. 2008 Jul;54(1):161–8.

- 25.** Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MPW, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol.* 2005 Mar;173(3):816–9.
- 26.** Horenblas S, Newling DW. Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up. *Br J Urol.* 1993 Dec;72(6):976.
- 27.** Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Meinhardt W, van Rhijn BWG, Bex A, van der Poel HG, et al. Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival? *J Urol.* 2014 Jul;192(1):120–5.

Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



Escaneie o código acima ou acesse
www.sbo.org.br/board-review-sboc-2021