

# Biópsia dinâmica de Gânglio Sentinela no Carcinoma do Pénis – a solução? A propósito de um caso clínico

## *Dynamic sentinel node biopsy on Penis Cancer– new frontier?*

### Autores:

J. Preza-Fernandes<sup>1</sup>, F. Almeida<sup>1</sup>, M. Gomes<sup>2</sup>, M. Oliveira<sup>1</sup>, S. Ribeiro<sup>2</sup>, A. Fraga<sup>3</sup>

### Instituições:

<sup>1</sup>Interno Complementar de Urologia do Serviço de Urologia do Hospital de Santo António do Centro Hospitalar do Porto;

<sup>2</sup>Assistente Graduado de Urologia do Serviço de Urologia do Hospital de Santo António do Centro Hospitalar do Porto;

<sup>3</sup>Director de Serviço do Serviço de Urologia do Hospital de Santo António do Centro Hospitalar do Porto.

### Correspondência:

J. Preza Fernandes  
R. Orfeão do Porto, 280, 7ºA 4150-798 Porto  
Email: jescpf@gmail.com

Data de Submissão: 28 de Fevereiro de 2011 | Data de Aceitação: 12 de Agosto de 2011

### Resumo:

**Introdução:** Os autores apresentam um caso clínico de um doente, observado na nossa instituição com o diagnóstico de carcinoma espinocelular do pénis, submetido a pesquisa dinâmica do gânglio sentinela (PDGS).

**Caso Clínico:** Doente de 34 anos, submetido a penectomia total e uretroplastia perineal por neoplasia do pénis extensa (cT3), em que o estadiamento locoregional da doença foi inconclusivo e para o qual foi proposto a PDGS. Com base neste caso e na nossa experiência, foi realizada uma pesquisa na Pubmed e revisão da literatura científica publicada desde 1970 acerca do tema.

**Discussão:** Apesar de durante muitos anos vista com alguma reserva, a pesquisa e biópsia dinâmica do gânglio sentinela no estadiamento do carcinoma do pénis NO afigura-se, nos dias de hoje, como a técnica que parece evitar uma linfadenectomia desnecessária oferecendo, no entanto, uma segurança de diagnóstico correcto com sensibilidades aceitáveis.

**Palavras-chave:** Carcinoma espinocelular do pénis, metástases inguinais linfáticas, Pesquisa Dinâmica de Gânglio Sentinela

### Abstract:

**Introduction:** The authors present a case of a patient, observed at our institution with the diagnosis of squamous cell carcinoma of the penis, who underwent dynamic sentinel node search (PDGS).

**Clinical Case:** Patient of 34 years old, who underwent total penectomy and perineal urethroplasty for extensive penile carcinoma (cT3), where the loco regional staging of the disease was inconclusive, and for which it was proposed the DSNB. Based on this case and in our experience, a survey was conducted in Pubmed for a review of scientific literature published since 1970 on the theme.

**Discussion:** Although for many years viewed with some reservation, research and dynamic sentinel node biopsy in staging N0 penile carcinoma appears today as the technique that seems to avoid an unnecessary lymphadenectomy providing a safe yet accurate diagnosis with an acceptable sensitivity.

**Key-words:** Squamous Penis cancer, Inguinal node metastasis, Dynamic Sentinel Node Biopsy

### Introdução

O Carcinoma do Pénis é uma entidade oncológica com rara incidência na população masculina. Os dados publicados, relativos à população dos EUA, mostram uma incidência de 0,58/100.000 habitantes-ano<sup>1</sup>. Em Portugal, os dados publicados pelo RON (Registo Oncológico Nacional) revelam uma incidência superior (1,19/100.000-ano)<sup>2</sup>. Existe uma variação na distribuição da incidência desta doença por todo o globo, com maior incidência nos países em desenvolvimento. É uma doença que atinge maioritariamente a população idosa (a partir da 5ªdecada de vida), não estando, no entanto, completamente ausente nos mais jovens. Parece existir uma maior prevalência desta doença

nos indivíduos de raça hispânica. A variante histológica mais prevalente é o carcinoma Espinocelular (cerca de 75% dos casos), seguido pelo Carcinoma Verrucoso, Carcinoma Basaloide e Carcinoma Sarcomatoide.

Os doentes apresentam-se, habitualmente, com queixas decorrentes das lesões penianas (de aparência muito variável) com um atraso de cerca de 3-6 meses desde o momento do aparecimento inicial dos sintomas.

O factor de prognóstico mais importante para a sobrevida destes doentes é a presença de doença locoregional (atingimento linfático ganglionar inguinal e/ou pélvico) no momento do diagnóstico<sup>3</sup>. Este diagnóstico do envolvimento ganglionar nem sempre é fácil e, perante os doentes cujo exame é inconclusivo, este problema torna-se de extrema complexidade para o urologista. Diversos instrumentos demonstram-se ineficazes no diagnóstico da metastização oculta destes doentes (ultrassonografia, TC, RMN, PetScan, Tabelas de previsão de risco)<sup>4</sup>. A linfadenectomia inguinal completa ou modificada foi, até há pouco tempo, a única forma de identificar o envolvimento linfático. Os estudos recentemente publicados na Pesquisa Dinâmica do Gânglio Sentinela (PDGS)<sup>5,6</sup> vieram alterar este paradigma ao demonstrar uma aplicação da técnica com baixas taxas de falsos negativos e morbilidade, evitando assim linfadenectomias desnecessárias.

Os autores apresentam um caso clínico, observado na sua instituição, de um doente com o diagnóstico de carcinoma do pénis estadiado como cT3N0 no qual foi efectuada a PDGS.

### Caso Clínico

Indivíduo de sexo masculino, caucasiano, 34 anos, casado que recorreu ao serviço de urgência da nossa instituição por queixas de dor e tumefacção peniana dolorosa com cerca de 4 meses de evolução. À anamnese negava sintomatologia urinária baixa, corrimento uretral, antecedentes familiares ou patológicos de relevo, bem como história de contactos sexuais de risco nos últimos 5 anos.

Ao exame físico apresentava pénis tumefacto, fimose cerrada e presença de duas neofomações ulceradas na face dorsal e lateral direita do órgão (com cerca de 3cm e 4cm, respectivamente, de maior diâmetro) e uma outra localizada na glândula (cuja caracterização se tornou impossível por prepúcio não retráctil). A palpação inguinal revelou gânglio linfático inguinal esquerdo palpável e doloroso, cuja biópsia aspirativa ecoguiada identificou hiperplasia linfóide reactiva com ausência de células malignas presentes. Perante a dúvida quanto à extensão da doença, realizou RMN que

revelou volumosa massa heterogénea envolvendo a metade distal do pénis e com atingimento da uretra. Os marcadores serológicos de Sífilis, VIH 1e 2, VHC, VHB, e Herpes simplex revelaram-se negativos.



Figura 1) Tumor primário

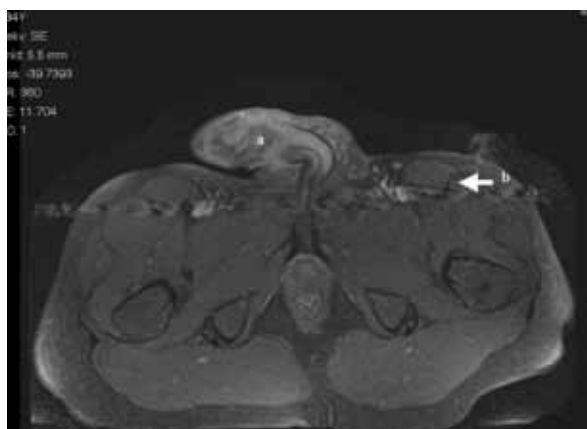


Figura 2) RMN pré-operatória: a: lesão peniana b: adenopatia inguinal

Foi submetido a biópsia incisional das lesões penianas, que revelaram tratar-se de um carcinoma espinocelular queratinizante. Perante tal e dado o atingimento de quase todo o órgão, foi submetido a penectomia total com uretroplastia perineal. O resultado anatomopatológico da peça cirúrgica confirmou o diagnóstico inicial -Carcinoma epidermóide queratinizante, bem diferenciado com infiltração dos corpos cavernosos e uretra distal (pT3), com imagens de permeação peri-neural mas sem identificação inequívoca de invasão vascular e com margens cirúrgicas livres de doença. O indivíduo cumpriu um ciclo de quatro semanas de antibioterapia (ciprofloxacina 500mg 12/12h) após tratamento da lesão primária, tendo-se constatado, no final deste, ausência da tumefacção inguinal anteriormente descrita. Perante a suspeita de doença clinicamente oculta, foi proposto para a técnica de pesquisa dinâmica de gânglio sentinela (PDGS) bilateralmente.

### A técnica consistiu nos seguintes passos:

#### Pré cirurgia:

- ↪ 6 horas previas: mapeamento linfático inguinal em gama câmara após a injeção com nanocolóide  $^{99m}\text{Tc}$  com pesquisa e sinalização na pele do gânglio sentinela.



Figura 3) Marcação do gânglio sentinela após linfocintigrafia em Gama câmara

#### Cirurgia:

- ↪ Pre-operatoriamente: injeção de 10ml de azul de metileno na intraderme peri cicatriz do tumor primário.



Figura 4) Identificação visual com azul de metileno

- ↪ Pesquisa do gânglio sentinela visualmente (através da coloração azulada dos vasos linfáticos e gânglio) e através da pesquisa com sonda de raios gama.

Identificaram-se dois gânglios esquerdos e um direito que coravam de azul e que emitiam sinais de radioactividade (Esquerda: 1500 MBq e 600 MBq e Direita: 430 MBq). O exame extemporâneo revelou-se negativo para células malignas (linfadenite reactiva sem metástases). Este resultado foi posteriormente confirmado pela análise histológica dos cortes seriados da peça cirúrgica.



Figura 5) Identificação com sonda de gama câmara

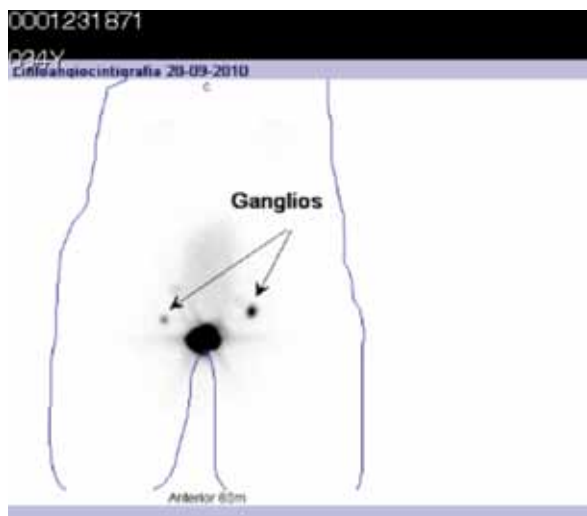


Figura 6) Cintigrafia de Pesquisa de Gânglio Sentinela

Perante tais resultados, optou-se por abortar a linfadenectomia e manter o doente sob vigilância apertada.

### Discussão

O caso aqui apresentado pretende retratar a complexidade que a abordagem deste tipo de doentes representa para a comunidade urológica.

O carcinoma do pênis é uma doença com rara incidência na população masculina e os seus factores de risco conhecidos são diversos (presença de fimose, os processos inflamatórios crónicos daí decorrentes, maus cuidados de higiene, infecção

pelo HPV, tratamento com fotoquimioterapia ultravioleta A e exposição a esporaleno, tabaco, história sexual não protegida com múltiplas parceiras e/ou parceiras com antecedentes de infecção do colo do útero pelo HPV/Neoplasia do colo do útero)<sup>7,8</sup>. Sendo uma patologia com maior expressão no idoso, revela-se também na comunidade masculina mais jovem, como é observado neste caso.

A patologia apresenta-se quase sempre como uma lesão peniana, com maior ou menor destruição do órgão. Os indivíduos podem, igualmente, apresentar uma tumefacção inguinal, com ou sem presença de sinais inflamatórios, compatível com envolvimento da cadeia ganglionar regional por doença ou infecção/inflamação. Existe uma tendência generalizada por parte dos indivíduos atingidos por esta patologia em protelar a procura de assistência especializada, sendo que decorrem em média 3-6 meses entre a primeira manifestação da doença e o primeiro contacto com o médico urologista. No caso presente, o doente protelou a procura de assistência especializada por cerca de 4 meses por questões de embaraço e vergonha a esta associada.

O tratamento destas lesões deve ser o resultado entre o equilíbrio de uma cura cirúrgica da doença e, quando possível, a máxima preservação do órgão. Nos doentes com extensão da doença à uretra está preconizado a penectomia parcial ou total com uretostomia perineal. Dada a extensão das lesões, o doente aqui apresentado foi submetido a penectomia total associado a uretroneostomia perineal (recusou a cirurgia de emasculação inicialmente proposta).

Perante a presença de um estágio clínico T3N0 pós tratamento primário, e à luz dos actuais conhecimentos científicos<sup>9</sup>, o doente foi proposto para PDGS. A presença de atingimento ganglionar regional tem influência sobre a sobrevida geral do doente<sup>2</sup> e o estadiamento meramente clínico tem uma baixa capacidade de aferir a presença ou não de doença<sup>4</sup>. Diversos estudos demonstraram que linfadenectomia electiva versus linfadenectomia no momento de evidência de progressão de doença promove, claramente, melhoria nas taxas de sobrevida dos doentes clinicamente estadiados como N0<sup>11</sup>. No entanto, somente em 20-25% dos doentes submetidos a esvaziamento ganglionar, se confirmou a presença de doença<sup>12</sup>. Existiu, até recentemente, um grupo de doentes desnecessariamente submetido a uma intervenção cirúrgica delicada e às morbidades daí decorrentes (Linfedema, necroses do “flap” cutâneo, infecções, etc...) <sup>13</sup>. Estas observações levantaram a dúvida quanto à validade da linfadenectomia inguinal neste grupo de doentes.

Era, pois, urgente definir uma forma correcta de aferir quais os doentes com metastização inguinal

presente no momento do diagnóstico. Até à data, os diversos instrumentos de diagnóstico propostos (Ultrasonografia, TC, RMN, Pet Scan e tabelas de previsão de risco) revelaram-se insuficientes para identificar com segurança estes doentes. Os recentes resultados publicados acerca da PDGS<sup>5,14-16</sup> vieram alterar este paradigma de incertezas (apesar de já desenvolvida da forma actual desde há cerca de 15 anos, só recentemente vigoram como orientação diagnóstica nas linhas de orientação da European Urology Association<sup>9</sup>).

Desenvolvida por Cabanas<sup>17</sup> de uma forma estática na década de 70 do século passado, através de estudos linfoangiográficos, este defendia que a progressão da doença era faseada de uma forma sistemática e com invasão de gânglios linfáticos previamente à disseminação à distância. Perante esta teoria, procurou identificar pré-operatoriamente, através da linfografia, qual o gânglio linfático para onde primariamente era drenada a linfa do pénis (e consequentemente da área tumoral). No entanto, dada a alta taxa de falsos negativos, esta técnica rapidamente foi abandonada.

Alterações à técnica inicial<sup>5,14-16</sup> permitiram uma mais correcta identificação intraoperatória do(s) gânglio(s) sentinela(s), tornando-a na ferramenta para estudo dos doentes com carcinoma do pénis clinicamente estadiados como N0 como revelam os dados publicados por um estudo realizado em dois centros europeus<sup>5</sup>.

Neste estudo, numa série de 323 doentes e com um total de 611 regiões inguinais pesquisadas (apenas se pesquisou nos doentes clinicamente estadiados como N0) a taxa de falsos negativos combinada foi de 7% e com uma baixa taxa de complicações (4.7% dos gânglios avaliados). Estes resultados advêm de uma remodelação efectuada à técnica actual (mapeamento pré-operatório e identificação de gânglio sentinela com injeção de marcadores radioactivos e posterior linfocintigrafia, bem como injeção de azul patente na intraderme da região peritumoral) onde é acrescida a ecografia de tecidos moles e biópsia com citologia aspirativa em caso de existência de massas suspeitas.

A PDGS deve, no entanto, ser desenvolvida, no entender dos autores, em centros nos quais já está implementada a curva de aprendizagem. Na nossa instituição foi utilizada a experiência da especialidade da Cirurgia Geral no carcinoma da mama e do melanoma.

Ao 6º mês de follow-up, o doente apresenta-se assintomático e sem evidência de recidiva de doença, cumprindo um esquema de consultas trimestrais na qual se realiza a palpação inguinal para despiste de possíveis recidivas. Perante alguma suspeita, o doente será proposto para biópsia aspirativa da lesão.

## Conclusão

Este caso clínico pretende relevar a importância de uma ferramenta de diagnóstico que permite, actualmente, ao urologista ultrapassar uma dificuldade de correcto estadiamento da neoplasia do pénis com baixas taxas de falsos negativos e morbilidade. Parece-nos que os doentes atingidos por esta patologia têm benefício com esta abordagem terapêutica, tanto pela segurança de diagnóstico que esta técnica aparenta promover, como pela considerável diminuição da morbilidade de uma linfadenectomia desnecessária.

Além do mais, quando realizada em centros com experiência, e aproveitando a experiência de colegas na área do carcinoma da mama e/ou melanoma, a curva de aprendizagem pode ser diminuída em larga escala.

O caso aqui apresentado revela o primeiro caso submetido a esta pesquisa no nosso serviço. Uma vez que o tempo de follow-up é relativamente curto, o trabalho baseia-se na descrição do protocolo actualmente disponível no nosso serviço, de uma técnica de grande potencial para o diagnóstico da doença oculta dos doentes com Neoplasia do Pénis.

## Conflitos de Interesse

Todos os autores declaram que participaram no corrente trabalho e se responsabilizam por ele. Declaram, ainda, que não existem, da parte de qualquer um deles, conflitos de interesse nas afirmações proferidas no presente artigo.

## Bibliografia

1. Parkin DM, et al. Cancer incidence in five continents. Vol. VIII. IARC Scientific Publications. 2002 ; 155. Lyon, France.
2. <http://www.roreno.com.pt/pt/publicacoes/publicacoes-nacionais.html>
3. Ficarra V, Akduman B, Bouchot O, Palou J, Tobias-Machado M. Prognostic factors in penile cancer. *Urology*. 2010 Aug;76(2 Suppl 1):S66-73.
4. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al. 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* 1991;146:1279-83.
5. Leijte JAP, Hughes B, Graafland NM, et al. Two-center evaluation of dynamic sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2009;27:3325-9.
6. Leijte JAP, Kroon BK, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol* 2007;52:170-7.
7. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; 205:189-93.
8. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking for in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005;116:606-16.
9. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S, et al. EAU Penile Cancer Guidelines 2009. *European Urology* 2010; 57,1002-12
10. Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, Schlenker B, Yuvaraja TB, van Poppel H. Management of the lymph nodes in penile cancer. *Urology* 2010;76 (2 Suppl 1):S43-57.
11. McDougal WS. Carcinoma of the penis: Improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. *J Urol* 1995;154:1364-6.
12. Nelson BA, Cookson MS, Smith JA Jr, et al. Complications of inguinal and pelvic lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis: A contemporary series. *J Urol* 2004;172:494-7.
13. Perdona S, Autorino R, Gallo L, et al. Role of dynamic sentinel node biopsy in penile cancer: Our experience. *J Surg Oncol* 2006;3:181-5.
14. Leijte JA, Kroon BK, Valdes Olmos RA, et al: Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol* 2007;52:170- 7.
15. Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, et al. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol* 2000;163:100-4.
16. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.