



Universidade Federal do Maranhão
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,
Pós-Graduação e Internacionalização
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**EXPRESSÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DE TROP-2 E HER-2
NO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE PÊNIS E ASSOCIAÇÃO
COM CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE
AGRESSIVIDADE TUMORAL**

Paulo de Tarcio Rocha Lino

**São Luís
2026**

PAULO DE TARCIO ROCHA LINO

**EXPRESSÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DE TROP-2 E HER-2
NO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE PÊNIS E ASSOCIAÇÃO
COM CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE
AGRESSIVIDADE TUMORAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Processos Biológicos em Saúde

Linha de Pesquisa: Pesquisas em Oncologia e áreas correlatas

Orientador: Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva

Coorientadores: Dra. Jaqueline Diniz Pinho e Dr. Antônio Augusto Lima Teixeira Júnior

Coordenador: Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade

São Luís
2026

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Lino, Paulo de Tarcio Rocha.

Expressão imuno-histoquímica de TROP-2 e HER-2 no carcinoma epidermoide de
pênis e associação com características histopatológicas de agressividade
tumoral

/ Paulo de Tarcio Rocha Lino. - 2026.

64 f.

Coorientador(a) 1: Jaqueline Diniz Pinho.

Coorientador(a) 2: Antônio Augusto Lima Teixeira
Júnior.

Orientador(a): Gyl Eanes Barros Silva.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto/ccbs,
Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2026.

1. Carcinoma Epidermoide de Pênis. 2. TROP-2. 3. HER-2. 4. Imuno-histoquímica.
5. Biomarcadores

PAULO DE TARCIO ROCHA LINO

**EXPRESSÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DE TROP-2 E HER-2
NO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE PÊNIS E ASSOCIAÇÃO
COM CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE
AGRESSIVIDADE TUMORAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: 29/04/2026

Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Janielle Ferreira de Brito Lima (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Ivan Abreu Figueiredo (Examinador)
Centro Universitário UNDB

Prof. Dr. José de Ribamar Rodrigues Calixto (Suplente)
Universidade Federal do Maranhão

Dedicatória

A Deus, toda a honra.

Aos meus pais, pelos ensinamentos.

À minha esposa, por todo amor, presença e apoio.

Aos meus amigos, pelas orações.

Aos meus mestres, pela inspiração.

AGRADECIMENTOS

A gratidão é uma das virtudes mais nobres do ser humano. Não se vai longe sem reconhecer, com humildade, aqueles que caminham conosco. Sem gratidão, a vida se torna estéril. Por isso, nestas primeiras páginas, gostaria de registrar minha gratidão por mais um passo em minha caminhada acadêmica.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, que colocou em meu caminho pessoas que me inspiram a ser melhor a cada dia e a buscar crescimento pessoal para fazer a diferença na vida de outros. Sou grato pelas portas que Ele abriu e por Seu cuidado em cada passo desta jornada.

Aos meus pais, Francisco e Maria, minha mais profunda gratidão por todo o sacrifício feito para me oferecer o melhor. Aprendi desde cedo que, embora não pudessem me dar tudo, deram tudo o que lhes era possível. Sem eles, eu não estaria onde estou hoje, fazendo o que amo e buscando motivar e influenciar outras pessoas.

À minha esposa, Mônica, minha gratidão mais afetuosa. Ela colore os meus dias e dá mais beleza à vida. Partilhar cada dia com ela é uma bênção diária, que me relembra que a verdadeira razão de viver está nas pessoas. Obrigado pela paciência, pelo cuidado, pela preocupação e pela presença constante. Obrigado por estar ao meu lado em todos os momentos, trazendo serenidade mesmo nos dias mais difíceis.

Agradeço também aos meus amigos, mais chegados que irmãos. Josy, Rafael, Renata, Bruna e Luydhi não são os únicos amigos importantes nesta caminhada, mas estão entre aqueles com quem compartilho bênçãos e tristezas, com a certeza de que oram por mim. A todos os demais que não posso nomear aqui, deixo igualmente minha sincera gratidão.

De forma especial, agradeço ao meu orientador, Dr. Gyl, pela paciência e pela condução de todo este processo. Sua orientação foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço também aos meus coorientadores, formais e informais, que ajudaram a pavimentar o caminho até este dia. Registro ainda minha gratidão ao Prof. Dr. Marcelo, que não foi apenas coordenador do PPGSAD, mas também um conselheiro próximo, atencioso e sempre disponível, mesmo em meio a

tantas atribuições. Um agradecimento especial também aos meus coorientadores, Dra. Jaqueline e Dr. Augusto pelas valiosas colaborações para o desenvolvimento desse projeto. Também agradeço imensamente à Dra. Janiele por todo o apoio orientando o processo de análise estatística e o desenho metodológico.

A todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para essa caminhada, deixo registrada minha mais sincera gratidão.

RESUMO

O carcinoma epidermoide de pênis, embora incomum em países desenvolvidos, apresenta elevada incidência em regiões como o Maranhão, associado a diagnóstico tardio, tratamentos mutilantes e pior prognóstico. Nesse cenário de alta agressividade biológica e escassez de marcadores robustos, TROP-2 desponta como antígeno de superfície já validado como alvo terapêutico em carcinomas de mama e urotelial, enquanto o receptor HER-2, classicamente relevante em outras neoplasias, tem sua participação no câncer de pênis ainda pouco esclarecida. Persiste, portanto, uma lacuna sobre o valor prognóstico e o potencial terapêutico de TROP-2 e HER-2 nessa topografia, sobretudo em regiões de alta incidência, justificando sua investigação. Assim, o objetivo deste estudo foi caracterizar a expressão imuno-histoquímica de TROP-2 e HER-2 no carcinoma epidermoide de pênis e avaliar sua associação com características histopatológicas de agressividade tumoral. Trata-se de estudo observacional, retrospectivo e transversal, com componente prognóstico exploratório, que incluiu 57 pacientes com carcinoma epidermoide de pênis, nos quais se analisou a expressão imuno-histoquímica de TROP-2 e HER-2 em amostras tumorais, correlacionando-a com variáveis clínico-patológicas. A positividade de TROP-2 foi predominante, com expressão elevada (escore 3+) em cerca de três quartos dos tumores, especialmente nos subtipos condilomatoso e misto e em neoplasias bem ou moderadamente diferenciadas, enquanto a expressão de HER-2 foi rara, restrita a dois casos, sem associações significativas com variáveis histopatológicas ou com o fenótipo de risco. Alta expressão de TROP-2 associou-se a menor frequência de invasão vascular sanguínea e perineural e a maior probabilidade de fenótipo de baixo risco patológico. Conclui-se que TROP-2 é amplamente expresso no carcinoma epidermoide de pênis e se vincula a um perfil histopatológico menos agressivo e a menor risco patológico composto, configurando-se como potencial biomarcador para refinamento da estratificação biológica e como candidato relevante a alvo terapêutico, ao passo que HER-2 se mostrou pouco frequente e de relevância limitada na população estudada.

Palavras-chave: Carcinoma epidermoide de pênis. TROP-2. HER-2. Imuno-histoquímica. Biomarcadores prognósticos.

ABSTRACT

Penile squamous cell carcinoma, although uncommon in developed countries, shows high incidence in regions such as Maranhão and is associated with delayed diagnosis, mutilating treatments and poorer prognosis. In this setting of high biological aggressiveness and scarcity of robust markers, TROP-2 stands out as a surface antigen already validated as a therapeutic target in breast and urothelial carcinomas, whereas the HER-2 receptor, classically relevant in other neoplasms, has its role in penile cancer still poorly clarified. Therefore, remains a gap regarding the prognostic value and therapeutic potential of TROP-2 and HER-2 at this site, especially in regions with high incidence, which justifies their investigation. Thus, the aim of this study was to characterize the immunohistochemical expression of TROP-2 and HER-2 in penile squamous cell carcinoma and to evaluate its association with histopathological features of tumor aggressiveness. This is an observational, retrospective, cross-sectional study with an exploratory prognostic component that included 57 patients with penile squamous cell carcinoma, in whom the immunohistochemical expression of TROP-2 and HER-2 in tumor samples was analyzed and correlated with clinicopathological variables. TROP-2 positivity predominated, with high expression (score 3+) in around three quarters of tumors, especially in condylomatous and mixed subtypes and in well or moderately differentiated neoplasms, whereas HER-2 expression was rare, restricted to two cases, with no significant associations with histopathological variables or with the risk phenotype. High TROP-2 expression was associated with lower frequency of blood vascular and perineural invasion and with a higher probability of a low pathological risk phenotype. It is concluded that TROP-2 is widely expressed in penile squamous cell carcinoma and is linked to a less aggressive histopathological profile and to lower composite pathological risk, emerging as a potential biomarker to refine biological stratification and as a relevant candidate therapeutic target, whereas HER-2 proved to be infrequent and of limited relevance in the studied population.

Keywords: Penile squamous cell carcinoma. TROP-2. HER-2. Immunohistochemistry. Prognostic biomarkers.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Subtipos histológicos do câncer de pênis	19
Tabela 2 - Características de pacientes com carcinoma de células escamosas do pênis	34
Tabela 3 - Características histopatológicas do carcinoma de células escamosas do pênis.....	35
Tabela 4 - Distribuição dos biomarcadores do carcinoma de células escamosas do pênis, de acordo com o fenótipo do risco patológico tumoral.....	37
Tabela 5 - Distribuição da expressão de TROP-2 de acordo com as características histopatológicas do carcinoma de células escamosas do pênis e agressividade tumoral.....	38
Tabela 6 - Modelo de regressão logística com correção de Firth da associação da expressão de TROP-2 e o fenótipo do risco patológico tumoral e tendência entre grupos ordenados	39

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Via de sinalização do TROP-2.....	14.
Figura 2 - Representação esquemática de conjugado anticorpo-droga (CADs).....	21.
Figura 3 - Representação esquemática de HER-2.....	23.
Figura 4 - Sistema de avaliação visual da técnica imuno-histoquímica.....	28.
Figura 5 - Análise imuno-histoquímica de TROP-2 conforme gradações.....	37.
Figura 6 - Análise imuno-histoquímica de HER-2 conforme gradações.....	38.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADAM17	Proteína 17 contendo domínio de desintegrina e metaloproteinase (<i>ADAM17 disintegrin and metalloproteinase 17</i>)
AKT	<i>Protein Kinase B</i>
CAD	Conjugado anticorpo-droga
c-Myc	c-Myc Proteína celular Myc (<i>Cellular myelocytomatosis</i>)
DAB	3,3'-Diaminobenzidina
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
ERK	Quinase regulada por sinal extracelular (<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>)
FAK	Quinase de adesão focal (<i>Focal adhesion kinase</i>)
HER-2	Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HPV	Papilomavírus Humano
ICD	Domínio Intracelular (<i>Intracellular domain</i>)
IHQ	Imuno-histoquímica
MAPK/MEK	Proteína quinase ativada por mitógeno (<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>)
mTOR	Alvo da rapamicina em mamíferos (<i>Mammalian target of rapamycin</i>)
PIK3	Fosfoinosítideo 3-quinase (<i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>)
RAF	Família de proteínas quinases serina/treonina (<i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>)
RAS	Família de proteínas GTPases (<i>Rat sarcoma</i>)
RB1	<i>Proline Rich Protein BstNI Subfamily 1</i>
TEM	Transição epitelial-mesenquimal
TROP-2	Antígeno de superfície celular trofoblástico 2 (<i>Trophoblast Cell-Surface Antigen 2</i>)
TCF	Fator de transcrição de células T (<i>T-cell factor</i>)
Wnt	Proteína da via de sinalização Wnt (<i>Wingless-related integration site</i>)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	JUSTIFICATIVA	16
3	OBJETIVOS	17
4	REFERENCIAL TEÓRICO	18
	a. Epidemiologia e fatores de risco	18
	b. Carcinogênese peniana	19
	c. Tratamento e fatores histológicos e imuno-histoquímicos	20
	d. HER-2	22
	e. TROP-2	24
5	METODOLOGIA	26
	a. Tipo de estudo	26
	b. População do estudo	26
	c. Local do estudo	26
	d. Aspectos éticos	27
	e. Técnica imuno-histoquímica (IHQ)	27
	f. Coleta de dados e variáveis analisadas	28
	g. Construção da coorte prognóstica	29
	h. Análise estatística	29
6	RESULTADOS	32
7	DISCUSSÃO	42
8	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	51
	APÊNDICE A – Parecer consubstanciado do CEP	60
	APÊNDICE B – Questionário para coleta de informações do prontuário ..	61

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermoide de pênis representa uma neoplasia maligna rara em países desenvolvidos, mas permanece como um problema de saúde pública em nações em desenvolvimento, com incidências alarmantes em regiões como o Norte e Nordeste do Brasil (Coelho *et al.*, 2018). Apesar de ser uma doença prevenível, o diagnóstico frequentemente ocorre em estádios avançados, exigindo tratamentos cirúrgicos mutilantes — como a penectomia parcial ou total — que acarretam profundo impacto psicossocial e funcional (Joshi; Chadha; Chahoud, 2022).

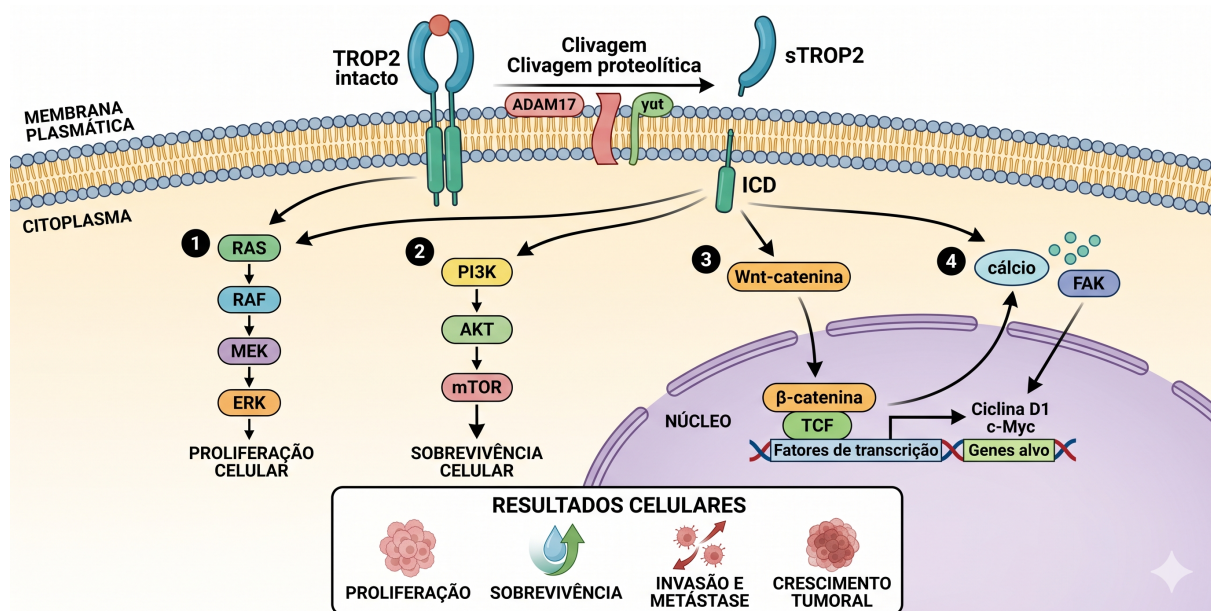
O prognóstico é drasticamente reduzido na presença de metástases inguinais, com uma sobrevida em 5 anos inferior a 50% para pacientes com linfonodos positivos, evidenciando a agressividade biológica dessa neoplasia em cenários de diagnóstico tardio. A doença ainda tem um tratamento com muita variância e carece de elementos sólidos de prognóstico (Tan *et al.*, 2023).

No cenário de doença avançada ou metastática, as opções terapêuticas sistêmicas permanecem limitadas e pouco evoluíram nas últimas décadas (Joshi; Chadha; Chahoud, 2022). A quimioterapia baseada em platina e taxanos oferece taxas de resposta modestas e toxicidade elevada, com rápida progressão da doença devido a mecanismos de quimiorresistência. Diante desse platô terapêutico, a oncologia de precisão volta-se para a identificação de antígenos de superfície celular que possam servir como antígenos de superfície direcionáveis para uma nova classe de fármacos: os conjugados anticorpo-droga (CADs). Essas moléculas permitem a entrega seletiva de agentes citotóxicos potentes diretamente nas células tumorais, minimizando danos sistêmicos (Tan *et al.*, 2023).

Nesse contexto, o antígeno de superfície celular trofoblástico 2 (TROP-2) emerge como um alvo promissor (Weiten *et al.*, 2024). Trata-se de uma glicoproteína transmembrana associada à transdução de sinais de cálcio intracelular e à ativação de vias oncogênicas (Figura 1), como MAPK e PI3K/AKT, que promovem proliferação celular, invasão e transição epitelial-mesenquimal (TEM). Embora amplamente validado como alvo terapêutico em carcinomas uroteliais e de mama — com a aprovação regulatória do sacituzumabe govitecã (Weiten *et al.*, 2024) —, o papel do TROP-2 no carcinoma de pênis foi, até recentemente, subexplorado. Evidências

contemporâneas sugerem que sua superexpressão pode estar correlacionada a fenótipos mais agressivos, justificando sua investigação como biomarcador prognóstico e preditivo nesta topografia (Weiten *et al.*, 2024).

Figura 1. Via de sinalização do TROP-2.



Fonte: Elaboração própria utilizando a Plataforma Gemini (2026). TROP-2: Antígeno de superfície celular trofoblástico 2 (*Trophoblast cell surface antigen 2*); sTROP-2: TROP-2 solúvel (*Soluble TROP-2*); ADAM17: Proteína 17 contendo domínio de desintegrina e metaloproteínase (*A disintegrin and metalloproteinase 17*); ICD: Domínio Intracelular (*Intracellular domain*); RAS: Família de proteínas GTPases (*Rat sarcoma*); RAF: Família de proteínas quinases serina/treonina (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*); MEK: Quinase quinase ativada por mitógeno (*Mitogen-activated protein kinase kinase*); ERK: Quinase regulada por sinal extracelular (*Extracellular signal-regulated kinase*); PI3K: Fosfoinosítideo 3-quinase (*Phosphoinositide 3-kinase*); AKT: Proteína quinase B (*AK strain transforming*); mTOR: Alvo da rapamicina em mamíferos (*Mammalian target of rapamycin*); Wnt: Proteína da via de sinalização Wnt (*Wingless-related integration site*); TCF: Fator de transcrição de células T (*T-cell factor*); FAK: Quinase de adesão focal (*Focal adhesion kinase*); c-Myc: Proteína celular Myc (*Cellular myelocytomatosis*).

Concomitantemente, o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) merece ser reavaliado. Historicamente considerado de baixa prevalência ou relevância clínica incerta no câncer de pênis, o HER-2 ganhou novo destaque com o

desenvolvimento de CADs de nova geração (como trastuzumabe deruxtecano e disitamab vedotin), que demonstram eficácia mesmo em tumores com baixa expressão ('HER-2-low') (Modi *et al.*, 2025). Estudos recentes indicam que a via HER-2 pode ser um mecanismo chave de escape à quimioterapia com cisplatina em tumores penianos, sugerindo que sua identificação imuno-histoquímica pode abrir caminhos para terapias de resgate anteriormente desconsideradas (Tan *et al.*, 2023).

A carcinogênese peniana apresenta duas vias moleculares distintas: uma relacionada à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), mediada pelas oncoproteínas E6 e E7 e frequentemente sinalizada pela superexpressão da proteína p16INK4a, e outra independente do vírus, associada a inflamação crônica e liquen escleroso (Mannweiler *et al.*, 2013). Contudo, ainda há escassez de dados sobre como essas vias distintas influenciam a expressão de alvos terapêuticos de superfície. Compreender se a positividade para TROP-2 ou HER-2 difere entre tumores HPV-positivos e HPV-negativos é crucial para estratificar quais pacientes poderiam se beneficiar de futuras terapias-alvo (Thomas *et al.*, 2021).

Dessa forma, esta pesquisa tem como objetivo avaliar a expressão de HER-2 e TROP-2 no carcinoma de pênis, correlacionando esses marcadores moleculares com características clínicas, patológicas e de prognóstico. A expectativa é que os achados contribuam para o entendimento dos mecanismos biológicos subjacentes à doença e identifiquem potenciais alvos terapêuticos, auxiliando na individualização do tratamento dessa neoplasia.

2. JUSTIFICATIVA

Entre os anos de 2015 e 2019, o Maranhão foi o segundo estado do Nordeste, em valores brutos, com o maior número de casos de câncer de pênis. No estado do Maranhão, pesquisa de nosso grupo de estudo caracteriza a maior incidência mundial da patologia, somando 6,1 casos a cada 100.000 homens em uma incidência mínima padronizada por idade (Coelho *et al.*, 2018).

Atualmente, embora existam algumas referências específicas sobre a expressão imuno-histoquímica, o papel e as implicações do TROP-2 no câncer de pênis ainda são pouco validados. A literatura científica disponível emite poucas definições sobre a relevância do marcador nesse tipo de neoplasia. Debates em fóruns internacionais de uro-oncologia têm levantado hipóteses sobre a investigação de HER-2 e TROP-2. A expressão de HER-2 é um fator prognóstico e terapêutico relevante em outros tipos de neoplasia, especialmente a neoplasia de mama, mas sua relevância no carcinoma de pênis ainda não está completamente estabelecida (Tan *et al.*, 2023). Portanto, a aplicação de terapias direcionadas a esses marcadores na neoplasia de pênis permanece incerta, consequência de uma lacuna considerável em dados que poderiam alicerçar decisões terapêuticas fundamentais para o enfrentamento da doença.

Observando essa realidade, é perceptível a necessidade de explorar e categorizar métricas subjacentes ao problema, especialmente no contexto do tratamento de uma patologia mutilante e fatal. Sendo assim, dada a magnitude da neoplasia de pênis no estado do Maranhão, justifica-se a avaliação da expressividade desses marcadores imuno-histoquímicos na neoplasia de pênis, visando buscar defini-los como achados de prognóstico ou alvos terapêuticos, bem como auxiliar na instituição de novas diretrizes amparadas na relevância estatística dos achados.

3. OBJETIVOS

- **Geral**

- Caracterizar a expressão imuno-histoquímica de HER-2 e TROP-2 em carcinoma epidermoide de pênis e avaliar sua associação com características histopatológicas de agressividade tumoral e com o fenótipo de risco patológico tumoral, analisando adicionalmente a relação de outros biomarcadores tumorais com esse desfecho.

- **Específicos**

- Determinar a frequência e o padrão de expressão imuno-histoquímica do HER-2 e TROP-2 em amostras de carcinoma espinocelular de pênis;
- Avaliar a associação entre a expressão de TROP-2 e características histopatológicas relacionadas à agressividade tumoral;
- Investigar a relação entre a expressão de TROP-2, HER-2 e o fenótipo de risco patológico tumoral, adicionando dados sobre HPV e p16INK4a, quando disponíveis;
- Explorar a associação entre a expressão de TROP-2 e mortalidade na subcoorte com seguimento clínico disponível.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

a. Epidemiologia e fatores de risco

O carcinoma peniano é considerado uma neoplasia incomum, sobretudo em nações desenvolvidas, onde sua ocorrência anual geralmente não ultrapassa 1 caso para cada 100 mil homens, representando menos de 1% dos tumores malignos masculinos. Em contrapartida, em algumas regiões da Ásia, África e América do Sul, a participação dessa neoplasia pode atingir proporções significativamente maiores, chegando a cerca de 10% dos cânceres em homens. A Índia destaca-se entre os países com maiores taxas registradas, alcançando mais de 3 casos por 100 mil homens em determinadas áreas, enquanto entre judeus nascidos em Israel a incidência é praticamente inexistente (Cardona e García-Perdomo, 2017).

A doença acomete principalmente indivíduos em faixas etárias mais avançadas, com aumento progressivo da frequência ao longo do envelhecimento, sendo mais comum entre 50 e 70 anos, embora também possa ocorrer em pacientes mais jovens (Cardona; García-Perdomo, 2017).

Diversos fatores estão associados ao aumento do risco de carcinoma peniano, envolvendo condições anatômicas, inflamatórias, comportamentais e infecciosas. A ausência de circuncisão, especialmente na infância, figura entre os principais determinantes, uma vez que favorece acúmulo de secreções, infecções recorrentes e estados inflamatórios crônicos, como fimose e balanite. Condições inflamatórias persistentes, particularmente o líquen escleroso, também apresentam associação relevante, podendo evoluir ao longo de anos para transformação maligna. A infecção pelo papilomavírus humano (HPV), sobretudo por subtipos de alto risco, contribui significativamente para a carcinogênese em parcela expressiva dos casos. Além disso, tabagismo demonstra relação consistente com aumento do risco, inclusive com efeito dose-resposta. Obesidade, baixa condição socioeconômica, higiene inadequada e atraso na busca por atendimento médico também aparecem como fatores contribuintes (Douglawi; Masterson, 2019).

b. Carcinogênese peniana

A carcinogênese peniana é atualmente compreendida como resultado de mecanismos moleculares distintos, sendo que os carcinomas epidermóides de pênis englobam diversos padrões histológicos, os quais são agrupados em variantes relacionadas à infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e variantes independentes desse agente viral (Tabela 1). Entre esses subtipos, o mais comum é o subtipo usual, responsável por cerca de 49,0% dos casos, seguido pelos tumores condilomatosos, que correspondem a aproximadamente 20,7%; o primeiro é classificado como não associado ao HPV, enquanto o segundo integra o grupo de neoplasias HPV-relacionadas (Compérat; Moguelet, 2022; Rego *et al.*, 2023).

Tabela 1. Subtipos histológicos do câncer de pênis

Associados ao HPV	Não associados ao HPV
Basaloide	Tipo usual
Misto (papilífero-basaloide)	Pseudo-hiperplásico
Warty-basaloide	Pseudoglandular
Condilomatoso	Verrucoso
Misto (condilomatoso-basaloide)	Papilífero
Células claras	Adenoescamoso
Linfoepitelioma	Sarcomatoide
	Misto

Fonte: Adaptado (WHO, 2022).

Na via associada ao HPV, a integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro leva à expressão persistente das oncoproteínas E6 e E7, responsáveis pela inativação funcional dos supressores tumorais p53 e RB1, respectivamente, promovendo desregulação do ciclo celular e instabilidade genômica (Bleeker *et al.*, 2009; Spiess *et al.*, 2016). A superexpressão nuclear de p16INK4a surge como consequência da inativação da via Rb, sendo amplamente utilizada como marcador substituto de infecção por HPV de alto risco (Mannweiler *et al.*, 2013). Estudos também demonstram que os subtipos HPV-16 e 18 estão entre os mais frequentemente

identificados em tumores penianos, reforçando o papel etiológico viral em parcela significativa dos casos (Wiener *et al.*, 1992).

Por outro lado, os carcinomas HPV-independentes parecem desenvolver-se a partir de lesões precursoras em áreas submetidas a irritação crônica e processos inflamatórios persistentes, como ocorre no líquen escleroso. Nesses contextos, a inflamação sustentada favorece a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, capazes de induzir dano genético cumulativo e alterações epigenéticas (Kruk; Aboul-Enein, 2017). Diferentemente da via viral, esses tumores apresentam maior frequência de mutações disruptivas em TP53 e alterações na via p16INK4a/ciclina D/Rb, frequentemente por mecanismos não virais, como hipermetilação promotora ou perda de heterozigosidade (Kashofer *et al.*, 2017; Ferreux *et al.*, 2003). A expressão de p53, associada à ausência de superexpressão de p16, é característica comum nesses casos (Mannweiler *et al.*, 2013).

Apesar das diferenças iniciais entre as duas vias, ambas convergem para a desregulação de eixos moleculares semelhantes, incluindo as vias p53 e Rb, além de ativação de sinais proliferativos mediados por EGFR e PI3K/Akt (Stankiewicz *et al.*, 2011; Chaux *et al.*, 2013). Alterações genômicas adicionais, como amplificações de MYC e CCND1, também foram descritas em estudos de perfil molecular, sugerindo que múltiplos eventos cooperam para a progressão tumoral (McDaniel *et al.*, 2015). Assim, embora a etiologia possa diferir entre tumores HPV-relacionados e não relacionados, a progressão para carcinoma invasivo envolve redes moleculares convergentes que sustentam proliferação, evasão de mecanismos supressores e potencial metastático.

c. Tratamento e fatores histológicos e imuno-histoquímicos

Os tumores geralmente estão restritos ao pênis no momento do diagnóstico, e podem ser controlados por excisão local ou circuncisão, ablação a laser, braquiterapia, radiação externa, ou penectomia parcial. Preservação do pênis é uma preocupação para a maioria dos pacientes, mas lesões mais proximais ou avançadas (estágio T3) requerem uma penectomia total (Pagliaro; Crook, 2009).

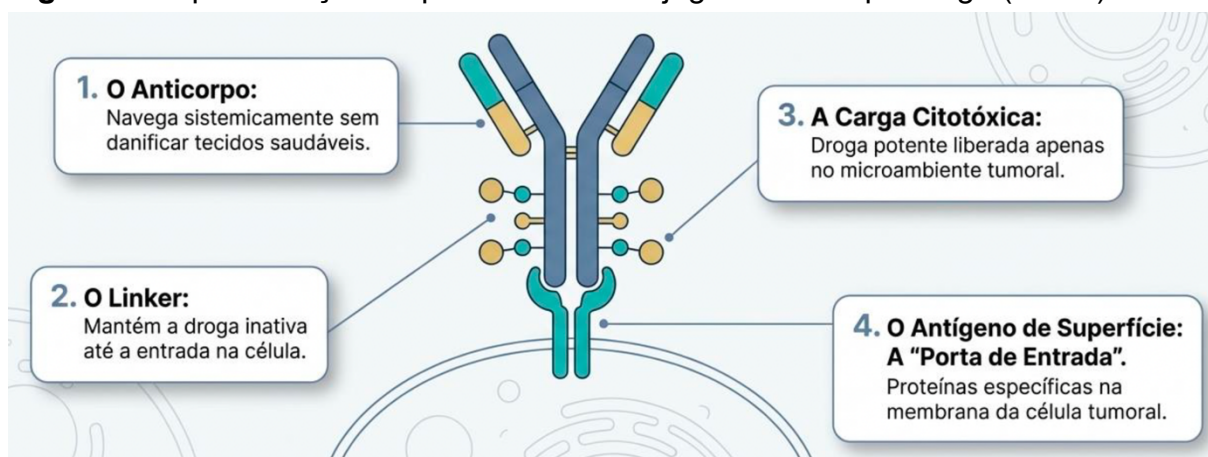
O costumeiro tratamento para o câncer de pênis tem sido do tipo cirúrgico, especialmente em casos de lesões restritas ao pênis, podendo ou não se poupar o

órgão, com taxas de recorrência relativamente baixas. A realidade muda à medida que temos casos com doença nodal ou metastática extranodal, com grande impacto na sobrevida, com percentuais de sobrevida em 5 anos não ultrapassando 20% (Joshi; Chadha; Chahoud, 2022).

Com o tratamento adequado do tumor primário, a taxa de recorrência local é muito baixa. Para pacientes que não apresentam adenopatia inguinal palpável quando são vistos pela primeira vez, o risco de metástases ocultas é estimado em 40% e é previsto pelo grau do tumor e pela presença de invasão linfocascular (Pagliaro; Crook, 2009).

Outra opção terapêutica são os conjugados anticorpo–droga (CADs), que são medicamentos que unem duas partes em uma mesma molécula: de um lado, um anticorpo, que reconhece e se liga de forma bastante específica a proteínas presentes na superfície das células do tumor; de outro, uma droga altamente tóxica para as células, que é “carregada” até o câncer por esse anticorpo (Figura 2). Assim, em vez de circular livremente pelo organismo, como na quimioterapia tradicional, a droga tende a se concentrar mais nas células tumorais, o que pode aumentar a eficácia e, ao mesmo tempo, reduzir alguns efeitos colaterais em tecidos saudáveis. Estudos recentes mostram que, além das drogas quimioterápicas clássicas, já se testam novas “cargas” acopladas a esses anticorpos — como moléculas que ativam o sistema imunológico ou outras substâncias altamente específicas —, ampliando as possibilidades de tratamento, embora ainda existam desafios importantes relacionados à toxicidade e à segurança a longo prazo (Izzo *et al.*, 2025)

Figura 2. Representação esquemática de conjugado anticorpo-droga (CADs)



Fonte: Elaboração própria utilizando a Plataforma Gemini (2026).

Os fatores prognósticos patológicos do tumor primário mais importantes são a profundidade da invasão, o grau do tumor, a invasão linfovascular e a invasão perineural, porque predizem o risco de disseminação nodal e mortalidade (Chahoud; Kohli; Spiess, 2021). A maior parte dos protocolos atuais recomenda uma abordagem multimodal de primeira linha, envolvendo quimioterapia neoadjuvante seguida de linfadenectomia para o tratamento de doença nodal volumosa (Joshi; Chadha; Chahoud, 2022).

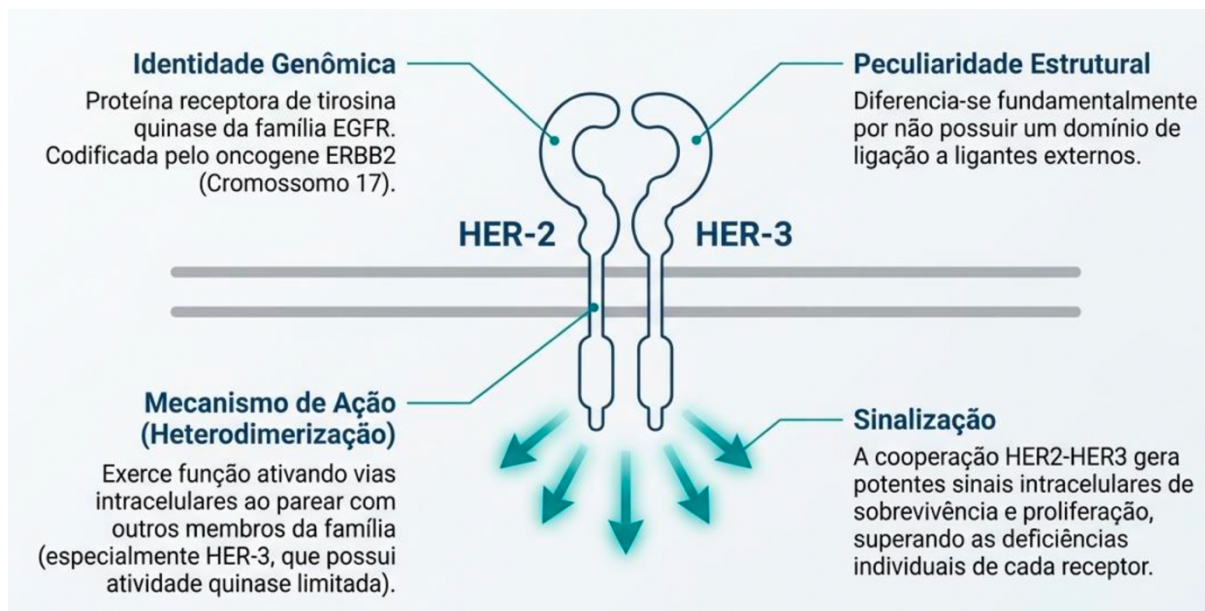
A técnica imuno-histoquímica (IHQ) permite a detecção e localização de proteínas específicas em tecidos tumorais, fornecendo informações sobre a origem celular, a agressividade do tumor e a possível resposta a terapias direcionadas. Entre os marcadores frequentemente utilizados em neoplasias escamosas de pênis, destacam-se o p16, p53, Ki-67 e o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). A expressão de p16, por exemplo, é amplamente utilizada como um indicador de infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em carcinomas de orofaringe, estando associada a um melhor prognóstico e a uma resposta favorável à radioterapia e à quimioterapia (Chambers *et al.*, 2020; Lohavanichbutr *et al.*, 2019). Portanto, a incorporação de marcadores imuno-histoquímicos na prática clínica pode melhorar significativamente a acurácia diagnóstica, orientar a escolha terapêutica e proporcionar uma previsão mais precisa dos desfechos clínicos em pacientes com neoplasias de células escamosas.

d. HER-2

O HER-2 corresponde a uma proteína receptora de tirosina quinase, integrante da família dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR), distinguindo-se por não apresentar um domínio de ligação a ligantes (Figura 3). Sua codificação é realizada pelo oncogene ERBB2, situado no cromossomo 17 (Egebjerg *et al.*, 2021). Apesar dessa característica, ele exerce papel central na ativação de vias de sinalização intracelular ao formar heterodímeros com outros membros da família, especialmente com o HER3, cuja atividade quinase é limitada. Essa cooperação funcional entre HER-2 e HER3 permite a geração de sinais proliferativos e de sobrevivência potentes, mesmo diante das deficiências individuais de cada receptor. A superexpressão de proteínas da família HER, incluindo o HER-2, tem sido associada

a pior prognóstico em diferentes tipos de câncer, sugerindo que esse receptor pode desempenhar um papel relevante na progressão tumoral e na resistência terapêutica, inclusive no carcinoma espinocelular de pênis (Stankiewicz *et al.*, 2011).

Figura 3. Representação esquemática de HER-2



Fonte: Elaboração própria utilizando a Plataforma Gemini (2026).

Os receptores HER-2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2) tem sido amplamente estudado em diferentes neoplasias escamosas. O HER-2 é conhecido por sua superexpressão em carcinomas de mama, gástrico e de pulmão, sendo um alvo consolidado de terapias como o trastuzumabe (Moasser, 2007). Já em neoplasias escamosas, como os carcinomas de cabeça e pescoço, a expressão de HER-2 tem sido associada a prognósticos desfavoráveis, embora sua aplicação como alvo terapêutico ainda seja limitada (Licitra *et al.*, 2011).

O HER-2 tem sido cada vez mais investigado como um marcador preditor de prognóstico em diferentes tipos de neoplasias. Nos tumores de glândulas salivares, por exemplo, sua expressão apresenta relevância variável. Estudos demonstram que a superexpressão concomitante de HER-2 e p53 está associada a um curso clínico mais agressivo e a um prognóstico desfavorável no carcinoma ductal salivar (SDC), reforçando o potencial do HER-2 como indicador de desfecho clínico e alvo terapêutico emergente (Kawano *et al.*, 2022).

Sendo um biomarcador clássico associado a pior prognóstico, o HER-2 está

envolvido na parada do ciclo celular, na inibição da apoptose e no desenvolvimento de quimiorresistência em grande parte dos tumores. Contudo, sua função permanece ainda incerta no carcinoma espinocelular de pênis (Tan *et al.*, 2023).

e. TROP-2

O TROP-2 é um antígeno de superfície altamente expresso em vários tipos de câncer, incluindo os carcinomas escamosos de pulmão e esôfago, onde está associado à proliferação tumoral, invasividade e resistência ao tratamento (Fornaro *et al.*, 2020). Ele é pouco ou nada expresso em tecidos saudáveis, sugerindo que terapias direcionadas ao TROP-2 podem oferecer maior seletividade, reduzindo os efeitos adversos em tecidos não tumorais durante o tratamento oncológico. Recentemente, o sacituzumabe govitecã, um conjugado anticorpo-droga direcionado ao TROP-2, mostrou eficácia no tratamento de carcinomas triplo-negativos de mama, bem como carcinoma urotelial metastático, reforçando o potencial terapêutico desse marcador (Goldenberg *et al.*, 2018).

Zeybek *et al.* avaliaram que 95% dos carcinomas espinocelulares e 81% dos carcinomas adeno/adenosquamosos apresentaram expressão moderada a intensa de TROP-2. 89% das linhagens celulares de câncer cervical primário exibiram forte expressão de TROP-2 por citometria de fluxo (Zeybek *et al.*, 2020).

Jiang *et al.* detectaram que a expressão de TROP-2 foi significativamente maior nos tecidos cancerosos em comparação aos tecidos normais adjacentes, assim como houve expressão mais alta tumores de células escamosas em comparação com adenocarcinomas. Em relação ao prognóstico, Pacientes negativos para TROP-2 apresentaram uma sobrevida mediana significativamente maior do que os pacientes positivos para TROP-2. O estudo demonstrou que a correlação significativa entre a superexpressão de TROP-2 e a piora na sobrevida em pacientes com adenocarcinoma sugere que o TROP-2 pode atuar promovendo a proliferação e agressividade tumoral (Jiang *et al.*, 2013).

O TROP-2 desempenha várias funções no câncer que ainda não são completamente esclarecidas. Em algumas formas de câncer, a expressão de TROP-2 tem sido associada a um fenótipo epitelial, caracterizado pela ausência de

assinaturas genéticas mesenquimais, mas com uma correlação positiva com a expressão preservada de E-caderina. Por outro lado, em outras formas de câncer, a expressão de TROP-2 foi associada ao fenótipo mesenquimal. Portanto, a relação entre TROP-2 e a transição epitelial-mesenquimal (TEM) é contraditória e provavelmente depende, entre outros fatores, do tipo de tumor. A expressão reduzida de TROP-2 foi observada em carcinomas de células escamosas que apresentam características moleculares e histológicas de TEM (Erber *et al.*, 2021).

Segundo Weiten *et al.* (2024), TROP-2 parece ter relevância importante no câncer de pênis, especialmente no carcinoma espinocelular peniano, porque o estudo mostrou superexpressão consistente do marcador no tumor primário, nas recidivas e nas metástases, com níveis de mRNA e proteína sérica significativamente maiores do que em controles saudáveis. Além disso, a forte expressão membranosa de TROP-2 e sua correlação com os níveis no sangue sugerem potencial uso como biomarcador não invasivo e como alvo terapêutico para anticorpos conjugados a fármacos.

5. METODOLOGIA

a. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, transversal principal associado a uma subcoorte retrospectiva para análise exploratória de mortalidade. O presente estudo foi concebido como uma investigação translacional que correlaciona características biológicas do carcinoma epidermoide de pênis com o comportamento clinicopatológico, realizado no período de janeiro de 2024 a março de 2026.

b. População do estudo

O estudo tem como objeto a análise do histórico documental e prontuário oncológico dos pacientes portadores de neoplasia maligna do pênis, confirmada por análise anatomopatológica, cujas amostras tumorais estejam disponíveis para análise. O estudo inclui pacientes com neoplasia maligna de pênis confirmada por histopatologia, com prontuário oncológico e documentação clínica acessíveis, e com disponibilidade de amostras tumorais arquivadas (blocos de parafina e lâminas), em quantidade e qualidade suficientes para análise imuno-histoquímica, contendo área tumoral representativa. Os critérios de exclusão são pacientes sem confirmação histopatológica de neoplasia de pênis e/ou com quantidade de amostra tumoral insuficiente para avaliação imuno-histoquímica

c. Local do estudo

As amostras biológicas avaliadas são provenientes de pacientes de três hospitais de referência em diagnóstico e tratamento de doenças oncológicas, que atendem população adulta, com setor de internação, possuindo, cada um, em média mais de 100 leitos de internação divididos entre clínica cirúrgica, oncologia clínica e cuidados paliativos e unidade de terapia intensiva, ambulatórios, exames de imagem, realizando uma média de 300 cirurgias por mês e atendendo cerca de 6.000 pacientes por mês, incluindo consultas e administração de quimioterapia. Possui equipe multidisciplinar completa, composta por médicos de diversas especialidades, enfermeiros, assistentes sociais, fisioterapeutas, psicólogos, farmacêuticos, odontólogos, terapeutas ocupacionais e técnicos em enfermagem.

d. Aspectos éticos

Este estudo integra um projeto de pesquisa guarda-chuva previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), sob o parecer nº 5.934.574 (APÊNDICE A). A condução da pesquisa seguiu os princípios éticos que orientam estudos envolvendo seres humanos, com especial atenção à proteção dos participantes, ao respeito à dignidade, à confidencialidade das informações e ao uso responsável dos dados coletados.

e. Técnica imuno-histoquímica (IHQ)

Os blocos de parafina contendo áreas representativas do tumor de cada paciente foram refrigerados. Para cada bloco, foram realizados cortes histológicos de 3 µm de espessura, que foram dispostos em lâminas silanizadas próprias para imuno-histoquímica (IHQ). As lâminas foram incubadas em estufa a 60°C por 1 hora e 20 minutos para remoção do excesso de parafina (desparafinização). Em seguida, procedeu-se à desparafinização em três banhos consecutivos de xilol (I, II e III), com duração de 5 minutos cada, assegurando a completa remoção do agente fixador. Posteriormente, realizou-se a reidratação gradual dos tecidos por imersão em álcool absoluto (I, II e III) também por 5 minutos cada, seguida de lavagem em água corrente por 5 minutos.

A recuperação antigênica foi realizada pelo método físico-químico de aquecimento, com o objetivo de expor os epítomos proteicos mascarados durante o processo de fixação em formol e inclusão em parafina. As lâminas previamente desparafinizadas e hidratadas foram imersas em tampão de recuperação em pH alcalino (High pH) e submetidas a aquecimento em panela de pressão a 105 °C por 40 minutos. Após o término do aquecimento, as lâminas permaneceram em repouso para resfriamento gradual por aproximadamente 20 minutos, sendo em seguida lavadas com Wash Buffer para remoção de resíduos e continuidade das etapas subsequentes da imuno-histoquímica.

Em seguida, as lâminas foram lavadas e incubadas em Wash Buffer por 5 minutos. O protocolo prosseguiu com o bloqueio da peroxidase endógena, no qual as lâminas foram incubadas com solução de bloqueio por 5 minutos e lavadas e

incubadas em Wash Buffer por cinco minutos. Na etapa seguinte, foi aplicado o anticorpo primário monoclonal específico para cada marcador avaliado (EP431-465R-14), com incubação de 60 minutos, seguida de lavagem e incubação em Wash Buffer por cinco minutos. Em seguida, o polímero secundário conjugado com peroxidase foi aplicado por 20 minutos, e as lâminas foram novamente lavadas e incubadas em Dako Wash Buffer por cinco minutos. A revelação foi realizada com 3,3'-Diaminobenzidina (DAB) por 5 minutos, seguida de lavagem em Dako Wash Buffer por cinco minutos. As lâminas foram então contra-coradas com Hematoxilina de Harris por 5 minutos, lavadas em água corrente e submetidas à desidratação em álcool e xilol. Por fim, as lâminas foram montadas com lamínulas e analisadas em microscópio óptico, por patologista cego para os dados clínicos. Em relação à interpretação de TROP-2 (Figura 4), foi realizada uma gradação para a negatividade (0) e três gradações para positividade (+1, +2 e +3). Já em relação à interpretação de HER-2 (Figura 4), foi realizada uma gradação para a negatividade (0) e duas gradações para positividade (+1 e +2).

Figura 4. Sistema de avaliação visual da técnica imuno-histoquímica



Fonte: Elaboração própria utilizando a Plataforma Gemini (2026).

f. Coleta de dados e variáveis analisadas

A coleta de dados sociodemográficos foi feita através da análise de histórico documental e prontuário médico dos pacientes portadores de neoplasia maligna do pênis, objetivando analisar dados diversos, incluindo histórico social, sexual e de saúde. Todos os dados foram coletados mediante preenchimento de questionário (APÊNDICE B). Foi realizada a revisão dos dados clínicos avaliando-se as seguintes variáveis: história pessoal e familiar de câncer, tabagismo, etilismo, hábitos de higiene, presença ou não de fimose, renda familiar, escolaridade, região e cidade de origem, queixa principal, sintomas associados e histórico de infecção por HPV. As variáveis anatomopatológicas são características macroscópicas da lesão, tamanho e localização da lesão, tipo e subtipo histológico, nível de infiltração, grau de

diferenciação celular, margens cirúrgicas, estadiamento clínico-patológico, presença de invasão angiolinfática e perineural.

O estadiamento patológico do tumor primário (categoria pT) foi adotado como variável qualitativa ordinal, segundo o sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC)*, 8ª edição. Essa categoria expressa a extensão anatômica da infiltração tumoral nas estruturas do pênis, avaliada no exame anatomopatológico da peça cirúrgica, e foi classificada nos seguintes estratos: pTX, quando o tumor primário não pôde ser avaliado; pT0, na ausência de evidência de tumor primário; pTis, correspondente ao carcinoma in situ (neoplasia intraepitelial peniana); pTa, referente ao carcinoma não invasivo (verrucoso ou de crescimento expansivo, sem invasão destrutiva do estroma); pT1a, quando há invasão do tecido conjuntivo subepitelial na ausência de invasão linfovascular ou perineural e sem tumor pouco diferenciado (grau 3); pT1b, quando a invasão subepitelial se associa a invasão linfovascular, invasão perineural ou alto grau histológico (grau 3); pT2, na invasão do corpo esponjoso; pT3, na invasão do corpo cavernoso; e pT4, na invasão de estruturas adjacentes, como escroto, próstata ou osso púbico. A definição das categorias e suas respectivas subdivisões baseou-se nos critérios estabelecidos pela 8ª edição do manual de estadiamento da AJCC (AMIN et al., 2017).

Foi criada uma variável composta denominada *fenótipo de risco patológico tumoral* (alto risco; baixo risco) para representar a agressividade global do carcinoma. Os carcinomas foram classificados como alto risco patológico quando apresentavam pelo menos uma característica histopatológica adversa: estadiamento histopatológico $\geq$ III, invasão vascular linfática, invasão perineural, margem cirúrgica positiva ou metástase linfonodal regional (Rodrigues *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2023; Moore *et al.*, 2023; Colevas *et al.*, 2025). Os casos que não dispunham de avaliação linfonodal não foram automaticamente considerados como negativos para metástase, tendo sido classificados de acordo com os demais critérios disponíveis. Esse desfecho composto foi adotado com o objetivo de captar a agressividade biológica global do carcinoma e reduzir a instabilidade estatística decorrente da baixa frequência individual de cada evento.

g. Construção da subcoorte prognóstica

Para a construção da subcoorte prognóstica, foram incluídos exclusivamente os pacientes da amostra total com registro de informações de seguimento clínico disponíveis, totalizando 18 indivíduos. Os dados referentes à evolução clínica foram obtidos por meio de revisão sistemática dos prontuários médicos e consulta ao Registro Hospitalar de Câncer da instituição, garantindo rastreabilidade das informações e padronização da coleta. O desfecho primário definido para análise prognóstica foi a mortalidade global, considerada como óbito por qualquer causa durante o período de acompanhamento, independentemente da progressão tumoral específica. O tempo de seguimento foi calculado a partir da data do diagnóstico anatomopatológico até a data do óbito ou da última informação registrada no prontuário, permitindo a estruturação de uma coorte retrospectiva com base em dados reais de prática clínica.

h. Análise estatística

Inicialmente foi realizada a verificação de consistência e padronização das variáveis coletadas. As informações provenientes de laudos anatomopatológicos e registros clínicos foram revisadas para uniformização da nomenclatura e codificação analítica.

Variáveis contínuas ou ordinais de interesse clínico foram categorizadas de acordo com relevância biológica e distribuição amostral, com o objetivo de permitir comparabilidade entre grupos e estabilidade das estimativas.

Os desfechos de interesse foram definidos como variáveis binárias. O principal desfecho foi o *fenótipo de risco patológico tumoral*, classificado como alto ou baixo risco conforme critérios previamente estabelecidos. Para a análise prognóstica exploratória, a mortalidade foi definida como ocorrência de óbito durante o seguimento.

Dados ausentes foram mantidos como valores faltantes e não foram submetidos à imputação. As análises foram conduzidas por caso completo para cada comparação específica, utilizando apenas os indivíduos com informação disponível

para as variáveis envolvidas. Nos casos de ausência de avaliação linfonodal, os pacientes não foram classificados automaticamente como negativos para metástase, sendo considerados apenas nos critérios restantes do *fenótipo de risco patológico tumoral*. Essa abordagem foi adotada para evitar classificações incorretas e reduzir viés de informação.

As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas. A associação entre a expressão de TROP-2 e as características histopatológicas foi avaliada por meio do teste exato de Fisher.

A associação entre a intensidade de expressão de TROP-2, categorizada em escores ordinais (+1, +2 e +3), e o *fenótipo de risco patológico tumoral* foi avaliada por teste não paramétrico de tendência, a fim de verificar a existência de um gradiente estatístico entre as variáveis.

Para estimar a magnitude da associação entre TROP-2 e o *fenótipo de risco patológico tumoral*, foi empregada regressão logística com correção de Firth (Suhas *et al.*, 2023). Esse método é recomendado para estudos de biomarcadores em tumores raros (Puhr *et al.*, 2017) e amostras pequenas (Suhas *et al.*, 2023), sendo adotado para reduzir o viés das estimativas de máxima verossimilhança (Firth, 1993) e obter estimativas mais confiáveis considerando o tamanho amostral e a presença de dados esparsos.

Na subcoorte (n=18) com informação de seguimento disponível, foi realizada análise exploratória da mortalidade por meio da comparação de proporções de óbito entre os grupos de expressão de TROP-2 utilizando o teste exato de Fisher. Não foram realizadas análises de tempo até o evento devido à limitação do número de observações e à ausência de datas completas para todos os indivíduos.

Adotou-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$). A interpretação dos resultados considerou também a magnitude do efeito estimado e a consistência biológica entre as análises. As análises estatísticas foram realizadas no software Stata versão 15.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, EUA).

6. RESULTADOS

Foram incluídos 57 pacientes com carcinoma epidermoide de pênis, com predomínio da faixa etária entre 51 e 70 anos, que correspondeu a 45,61% da amostra. A média de idade ao diagnóstico foi de 59,7 anos, com mediana de 59,0 anos e amplitude entre 31 e 95 anos (Tabela 2), indicando que a doença acometeu principalmente indivíduos em idade mais avançada, embora também tenham sido observados casos em adultos mais jovens.

Tabela 2. Características de pacientes com carcinoma de células escamosas do pênis (n=57). São Luís, Maranhão, Brasil, 2026.

Variáveis	n	%
Idade no diagnóstico		
31 a 50 anos	16	28,07
51 a 70 anos	26	45,61
71 anos ou mais	15	26,32
Cor da pele*		
Branca	11	20,37
Preta	10	18,52
Parda	33	61,11
Escolaridade*		
Ensino médio completo	07	12,96
Ensino fundamental completo	09	16,67
Ensino fundamental incompleto	18	33,33
Analfabeto	20	37,04
Renda familiar mensal*		
Maior que 1 salário-mínimo	19	38,78
1 salário-mínimo	11	22,45
Menor que 1 salário-mínimo	19	38,78
Moradia*		
Urbana	23	43,40
Rural	30	56,60
Tabagismo*		
Não	34	62,96

Sim	20	37,04
Etilismo*		
Não	20	37,04
Sim	34	62,96
Fimose*		
Ausente	26	56,52
Presente	20	43,48
Circuncisão*		
Ausente	34	73,91
Presente	12	26,09
Mortalidade (n=18)		
Em seguimento	12	66,67
Óbito	06	33,33

*Excluídos os ignorados.

Quanto às características sociodemográficas, observou-se predominância de pacientes pardos, que representaram 61,11% dos casos (Tabela 2), seguidos por brancos e pretos. Em relação ao estado civil, a maioria encontrava-se em união estável ou casada, refletindo um perfil de pacientes em vínculos conjugais estabelecidos. Esse padrão sugere uma distribuição demográfica concentrada em determinados grupos populacionais, o que pode auxiliar na compreensão do contexto epidemiológico da doença.

No que se refere à escolaridade, verificou-se importante vulnerabilidade social, com elevada frequência de analfabetos (37,04%) e indivíduos com ensino fundamental incompleto (33,33%). Além disso, a renda familiar mensal mostrou-se baixa na maior parte da amostra, com 38,78% recebendo menos de um salário-mínimo e 22,45% recebendo exatamente um salário-mínimo (Tabela 2). Esses achados evidenciam um perfil socioeconômico desfavorável entre os pacientes avaliados.

Em relação à procedência, houve maior concentração de casos provenientes da zona rural, correspondente a 56,60% da amostra, em comparação à zona urbana. Esse dado, somado ao baixo nível de escolaridade e à renda reduzida, reforça a associação entre carcinoma de pênis e condições socioeconômicas mais precárias,

compondo um perfil epidemiológico bastante característico, marcado por idade mais elevada, predominância de pardos, baixa escolaridade, baixa renda e maior procedência rural.

As características histopatológicas da amostra confirmam um perfil de elevada agressividade biológica (Tabela 3). Observou-se um predomínio de tumores pouco diferenciados (64,9%) e em estágios avançados, pT3-T4 (67,3%).

Tabela 3. Características histopatológicas do carcinoma de células escamosas do pênis (n=57). São Luís, Maranhão, Brasil, 2026.

Variáveis	n	%
Subtipo histológico tumoral		
Usual	24	42,11
Condilomatoso	10	17,54
Misto	07	12,28
Outros	16	28,07
Grau de diferenciação		
Bem diferenciado	02	3,51
Moderadamente diferenciado	18	31,58
Pouco diferenciado	37	64,91
Tumor primário*		
pT1	02	3,64
pT2	16	29,09
pT3	33	60,0
pT4	04	7,27
Estadiamento*		
II	42	77,78
III	02	3,70
IV	10	18,52
Invasão vascular linfonodal*		
Ausente	38	70,37
Presente	16	29,63
Invasão vascular sanguínea*		
Ausente	34	61,82

Presente	21	38,18
Invasão perineural*		
Ausente	30	53,57
Presente	26	46,43
Margem cirúrgica*		
Livre	41	77,36
Comprometida	12	22,64
Metástase linfonodal*		
Ausente	12	33,33
Presente	24	66,67
<i>Fenótipo do risco patológico tumoral</i>		
Alto risco	40	70,18
Baixo risco	17	29,82

*Excluídos os ignorados.

Além disso, a presença de metástase linfonodal em 66,7% dos casos avaliados e de invasão perineural em 46,4% reforçam a gravidade clínica da coorte, culminando em um fenótipo de alto risco patológico em 70,2% dos pacientes. O estadiamento geral mostrou concentração em estágio II e estágio IV (Tabela 3).

Em relação ao subtipo histológico tumoral (Tabela 3), observou-se a forma usual em 24 casos (42,11%), o subtipo condilomatoso em 10 casos (17,54%), o subtipo misto em 7 casos (12,28%) e outros subtipos em 16 casos (28,07%). No que se refere ao grau de diferenciação, foram identificados dois tumores bem diferenciados (3,51%), 18 moderadamente diferenciados (31,58%) e 37 pouco diferenciados (64,91%).

A Tabela 4 apresenta a distribuição dos biomarcadores avaliados no carcinoma de células escamosas do pênis de acordo com o fenótipo de risco patológico tumoral. Em relação aos parâmetros imuno-histoquímicos, a expressão elevada de TROP-2 (escore 3+) foi observada em 43 tumores (75,4%), enquanto 14 casos (24,6%) apresentaram baixa expressão. Entre os tumores classificados como de alto risco patológico, predominou a expressão alta de TROP-2 (67,5%), embora ainda se observe uma proporção de casos com expressão baixa (32,5%); no grupo de baixo risco, a grande maioria dos tumores exibiu expressão elevada (94,1%), com apenas

um caso com expressão baixa, resultando em $p=0,044$ pelo teste exato de Fisher.

A expressão de HER-2 foi predominantemente negativa, com 55 dos 57 tumores (96,5%) sem superexpressão detectável e apenas 2 casos positivos, ambos no grupo de alto risco, enquanto todos os tumores classificados como de baixo risco foram negativos ($p=0,489$), o que, em razão da baixíssima positividade, limita análises mais detalhadas das correlações na amostra. Dentre os 39 casos com avaliação prévia de HPV, 24 (61,5%) foram positivos, sendo a positividade observada em 66,7% dos tumores de alto risco e em 50,0% dos tumores de baixo risco ($p=0,478$). Para p16, avaliado em 25 casos (Tabela 4), observou-se predominância da categoria 0 (ausência de expressão) em 13 tumores (52,0%), enquanto as categorias 1, 2 e 3 corresponderam, cada uma, a 4 casos (16,0%), com distribuição semelhante entre os grupos de alto e baixo risco patológico ($p=0,924$).

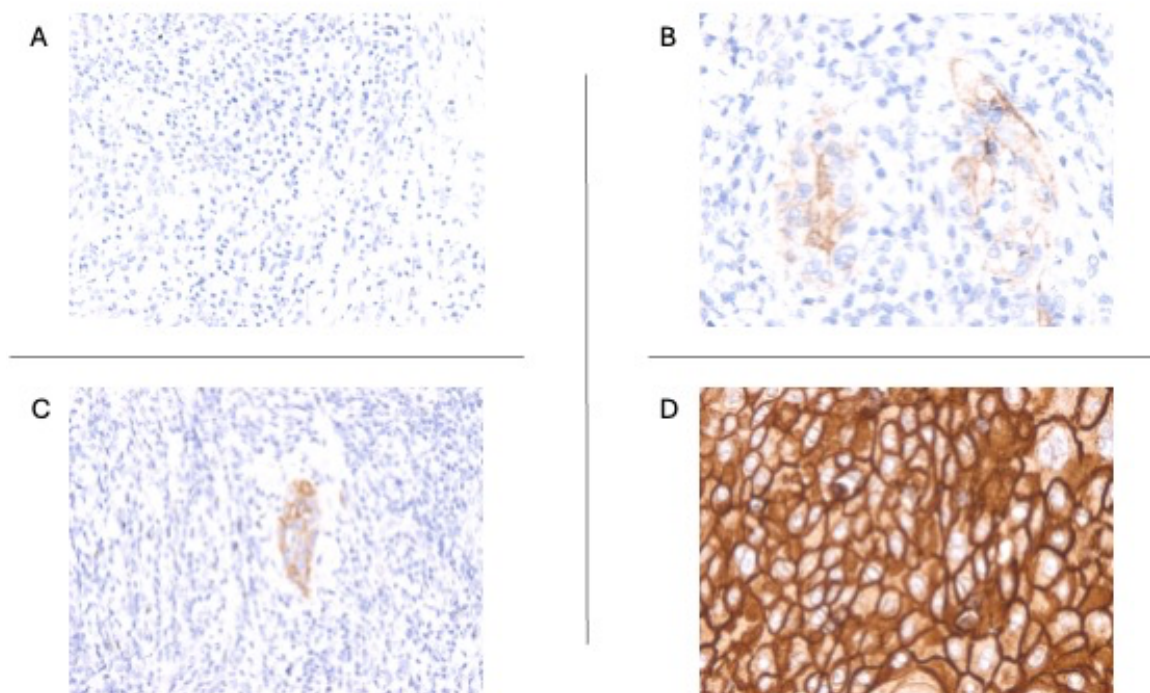
Tabela 4. Distribuição dos biomarcadores do carcinoma de células escamosas do pênis, de acordo com o *fenótipo do risco patológico tumoral* (n=57). São Luís, Maranhão, Brasil, 2026.

Variáveis	Total		Fenótipo do risco patológico tumoral				p-valor ^a
			Alto risco		Baixo risco		
	n	%	n	%	n	%	
TROP-2							0,044
Baixo	14	24,56	13	32,5	01	5,88	
Alto	43	75,44	27	67,5	16	94,12	
HER-2							0,489
Negativa	55	96,49	38	95,0	17	100	
Positiva	02	3,51	02	5,0	-	-	
HPV (n=39)							0,478
Negativo	15	38,46	09	33,33	06	50,0	
Positivo	24	61,54	18	66,67	06	50,0	
P16 (n=25)							0,924
0	13	52,0	09	52,94	04	50,0	
1	04	16,0	03	17,65	01	12,5	
2	04	16,0	02	11,76	02	25,0	
3	04	16,0	03	17,65	01	12,5	

^a Teste exato de Fisher.

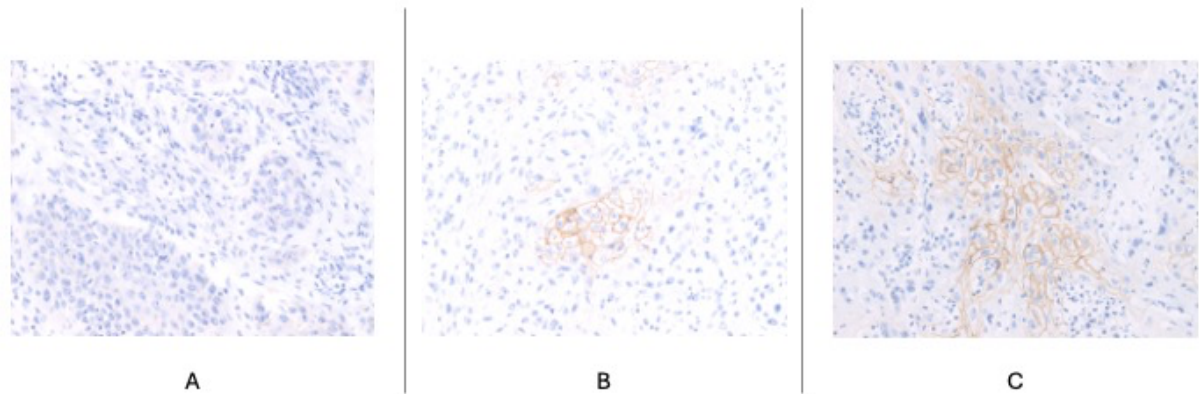
As figuras 5 e 6 evidenciam o comportamento na análise imuno-histoquímica em relação ao sistema de gradação adotado para HER-2 e TROP-2. A expressão de TROP-2 apresentou variações significativas de acordo com o subtipo histológico e o grau de diferenciação. Tumores dos subtipos condilomatoso e misto apresentaram 100% de alta expressão de TROP-2, enquanto no subtipo usual essa frequência foi de 62,5% ($p = 0,042$). Adicionalmente, observou-se que tumores moderadamente diferenciados apresentaram maior frequência de alta expressão (94,4%) em comparação aos pouco diferenciados (64,8%; $p = 0,036$) (Tabela 5).

Figura 5. Análise imuno-histoquímica de TROP-2 conforme gradações. A – grau 0; B – grau 1+; C – grau 2+; D – grau 3+.



Fonte: Autor.

Figura 6. Análise imuno-histoquímica de HER-2 conforme gradações. A – grau 0; B – grau 1+; C – grau 2+; D – grau 3+.



Fonte: Autor.

Tabela 5. Distribuição da expressão de TROP-2 de acordo com as características histopatológicas do carcinoma de células escamosas do pênis e agressividade tumoral (n=57). São Luís, Maranhão, Brasil, 2026.

Variáveis	Expressão de TROP-2				p-valor ^a
	Baixa		Alta		
	n	%	n	%	
Subtipo histológico tumoral					0,042
Usual	09	37,5	15	62,5	
Condilomatoso	-	-	10	100	
Misto	-	-	07	100	
Outros	05	31,25	11	68,75	
Grau de diferenciação					0,036
Bem diferenciado	-	-	02	100	
Moderadamente diferenciado	01	5,56	17	94,44	
Pouco diferenciado	13	35,14	24	64,86	
Tumor primário*					0,880
pT1	-	-	02	100	
pT2	03	18,75	13	81,25	
pT3	10	30,30	23	69,70	
pT4	01	25,0	03	75,0	
Estadiamento*					0,261

II	09	21,43	33	78,57	
III + IV	05	41,67	07	58,33	
Invasão vascular linfonodal*					0,087
Ausente	07	18,42	31	81,58	
Presente	07	43,75	09	56,25	
Invasão vascular sanguínea*					0,028
Ausente	05	14,71	29	85,29	
Presente	09	42,86	12	57,14	
Invasão perineural*					0,001
Ausente	02	6,67	28	93,33	
Presente	12	46,15	14	53,85	
Margem cirúrgica*					0,253
Livre	12	29,27	29	70,73	
Comprometida	01	8,33	11	91,67	
Metástase linfonodal*					0,709
Ausente	03	25,0	09	75,0	
Presente	09	37,5	15	62,5	
<i>Fenótipo do risco patológico tumoral</i>					0,044
Alto risco	13	32,5	27	67,5	
Baixo risco	01	5,88	16	94,12	
Mortalidade (n=18)					0,569
Em seguimento clínico/vivos	02	16,67	10	83,33	
Óbito	02	33,33	04	66,67	

*Excluídos os ignorados; ^a Teste exato de Fisher.

Embora a expressão de TROP-2 não tenha se associado ao estadiamento ($p = 0,880$) ou à metástase linfonodal ($p = 0,709$), houve associações inversas com parâmetros de agressividade local. Tumores com alta expressão de TROP-2 apresentaram uma frequência menor de invasão perineural (53,8%) quando comparados aos de baixa expressão (93,3%; $p = 0,001$). A alta expressão de TROP-2 também se associou a uma menor ocorrência de invasão vascular (57,1% vs. 85,3% nos casos de baixa expressão; $p = 0,028$) (Tabela 5).

O fenótipo de alto risco patológico foi identificado em 70,2% da amostra.

Observou-se uma associação significativa entre a expressão de TROP-2 e este desfecho composto ($p = 0,044$), onde 94,1% dos pacientes com baixo risco patológico apresentavam alta expressão do marcador, contra 67,5% no grupo de alto risco (Tabela 5).

A análise de tendência confirmou uma relação dose-dependente entre a expressão do marcador e o perfil patológico. O aumento progressivo na intensidade da expressão de TROP-2 (de 0 a 3+) associou-se significativamente a uma maior probabilidade de ocorrência do fenótipo de baixo risco (Teste de tendência, $p = 0,044$) (Tabela 5). Na análise de regressão logística com correção de Firth, a alta expressão de TROP-2 (score 3+) demonstrou uma forte associação com o fenótipo de baixo risco ($\beta = 1,70$), indicando uma magnitude de efeito elevada, embora com significância estatística marginal ($p = 0,065$; IC 95% -0,11–3,48) (Tabela 6). Esses dados sugerem que a preservação da expressão de TROP-2 identifica um subgrupo de tumores penianos com características histopatológicas menos agressivas.

Tabela 6. Modelo de regressão logística com correção de Firth da associação da expressão de TROP-2 e o *fenótipo do risco patológico tumoral* e tendência entre grupos ordenados. São Luís, Maranhão, Brasil, 2026.

Modelo de regressão logística com correção de Firth						
Variável	Fenótipo de baixo risco patológico tumoral					
	β	IC 95%	p-valor			
Expressão de TROP-2						
Baixa	Ref.	-	-			
Alta	1,70	-0,11–3,48	0,065			
Teste para tendência entre grupos ordenados						
Variável	Fenótipo de risco patológico tumoral				Z score	p-valor
	Alto risco		Baixo risco			
	n	%	n	%		
Expressão de TROP-2					2,01	0,044
0	04	100	-	-		
+1	01	100	-	-		
+2	08	88,89	01	11,11		
+3	27	62,79	16	37,21		

Por fim, na subcoorte com seguimento disponível ($n = 18$), a taxa de óbito foi de 33,3%. Não foi detectada associação estatisticamente significativa entre a expressão de TROP-2 e a mortalidade nesta amostra ($p = 0,569$) (Tabela 5).

7. DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que a expressão elevada de TROP-2 é frequente no carcinoma epidermoide de pênis e se associa a um perfil histopatológico menos agressivo, sugerindo papel de marcador de epitélio escamoso preservado e de menor invasividade tumoral.

O estado do Maranhão é a região de maior incidência mundial da neoplasia de pênis (Coelho *et al.*, 2018; Douglawi; Masterson, 2019), com predominância de pacientes com baixa escolaridade, baixa renda e residência em áreas rurais, como encontrado em nossos resultados, demonstrando padrão epidemiológico coerente com o já relatado para o Norte/Nordeste do Brasil. Esse fato ajuda a explicar o diagnóstico frequente em estádios locais avançados, quando as possibilidades terapêuticas curativas se tornam mais limitadas e frequentemente mutilantes.

Do ponto de vista histopatológico, a amostra concentra tumores pouco diferenciados, com estadiamento pT3–pT4 em mais de dois terços dos casos, alta taxa de metástase linfonodal regional e frequente invasão perineural e vascular, culminando em um fenótipo de alto risco patológico tumoral em aproximadamente 70% dos pacientes. Esse perfil confirma que a população estudada se situa, majoritariamente, no extremo mais agressivo do espectro biológico do carcinoma peniano, o que torna particularmente relevante a identificação de biomarcadores capazes de discriminar subgrupos de comportamento distinto dentro desse cenário globalmente desfavorável (Pagliaro; Crook, 2009; Chahoud; Kohli; Spiess, 2021).

Em nosso estudo, a expressão de HER-2 mostrou-se praticamente ausente, com apenas raros tumores exibindo positividade para esse marcador. Essa predominância de casos negativos indica que, pelo menos neste conjunto de pacientes, HER-2 parece desempenhar papel pouco relevante na biologia do carcinoma de células escamosas do pênis, o que inviabiliza inferências mais robustas sobre sua utilidade prognóstica ou preditiva e restringe sua interpretação à ideia de participação apenas marginal no contexto estudado.

É nesse contexto que os achados relativos ao TROP-2, biomarcador de superfície celular com papel emergente em oncologia de precisão, ganham centralidade. A expressão imuno-histoquímica elevada (escore 3+) de TROP-2 foi observada em 75,4% dos tumores, confirmando que esse antígeno é amplamente

expresso no carcinoma epidermoide de pênis da população estudada. Tal resultado está em consonância com evidências recentes que demonstram alta prevalência de TROP-2 em carcinomas escamosos de diferentes sítios anatômicos, incluindo colo uterino, vulva e pele, frequentemente com expressão moderada a intensa na maioria dos casos (Zeybek *et al.*, 2020; Erber *et al.*, 2021; Schäfer *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2025). Especificamente em carcinoma peniano, dados contemporâneos mostram que TROP-2 é positiva em grande parte dos tumores e vem sendo proposto como biomarcador e alvo terapêutico promissor, em analogia ao que já foi consolidado em carcinomas uroteliais e de mama (Weiten *et al.*, 2024).

Em nosso estudo, entretanto, TROP-2 não é apenas “frequentemente expresso”. Percebe-se que sua positividade se organiza em correlação com características histopatológicas de agressividade, o que confere nuance importante à sua interpretação biológica. A expressão mais intensa foi percebida nos subtipos condilomatoso e misto, em contraste com o subtipo usual, que apresentou frequência significativamente menor de alta expressão, ainda que numericamente elevada. Além disso, tumores bem e moderadamente diferenciados exibiram maior proporção de TROP-2 de alta expressão (escore +3) em comparação aos tumores pouco diferenciados, nos quais a frequência de alta expressão foi substancialmente menor. Em outras palavras, nesta coorte, TROP-2 não marca os tumores mais indiferenciados e francamente agressivos; ao contrário, associa-se preferencialmente a subtipos histológicos condilomatosos/mistos e a melhor grau de diferenciação, sugerindo uma relação íntima com a preservação da arquitetura epitelial escamosa.

Esse padrão encontra eco em observações de Erber *et al.* (2021), que demonstraram que, em carcinomas escamosos com características de transição epitelial-mesenquimal (TEM), a expressão de TROP-2 pode ser reduzida, enquanto tumores com fenótipo epitelial mais estável mantêm níveis mais altos do antígeno. Em tais contextos, TROP-2 parece integrar uma preservação de características epiteliais, correlacionando-se com a preservação de E-caderina e com a ausência de traços mesenquimais, em contraste com a visão simplificada de que sua superexpressão seria necessariamente sinônimo de maior agressividade (Erber *et al.*, 2021). Essa dualidade da função de TROP-2 – pró-proliferativa e pró-TEM em alguns tumores, marcador de epitélio relativamente coeso em outros – é um elemento fundamental para interpretar criticamente os resultados desta pesquisa.

As associações com parâmetros clássicos de agressividade local reforçam essa leitura. Tumores com alta expressão de TROP-2 apresentaram, de forma estatisticamente significativa, menor frequência de invasão perineural e menor ocorrência de invasão vascular sanguínea em comparação aos tumores de baixa expressão. A invasão perineural e a invasão vascular sanguínea são reconhecidas como marcadores independentes de pior prognóstico em câncer de pênis, por se correlacionarem a maior probabilidade de disseminação linfonodal e óbito (Pagliaro; Crook, 2009; Chahoud; Kohli; Spiess, 2021). A associação inversa observada entre TROP-2 e esses parâmetros sugere, portanto, que a preservação/alta expressão do marcador identifica tumores menos propensos a desenvolver um comportamento infiltrativo profundo e a desenvolver vias de disseminação mais agressivas.

Esse achado é corroborado pela análise do fenótipo de risco patológico tumoral, desfecho composto construído justamente para captar a agressividade global do carcinoma por meio da integração de estágio patológico, invasão linfovascular, invasão perineural, status de margem e metástase linfonodal. Os tumores de baixo risco patológico, isto é, com ausência de características biológicas que marcam comportamento agressivo, exibiram alta expressão de TROP-2, inclusive com uma tendência de maior positividade do marcador quanto maior a probabilidade de fenótipo de baixo risco.

Sob a perspectiva biológica, esses resultados podem ser interpretados como indicação de que, no carcinoma epidermoide de pênis, TROP-2 se relaciona mais a um fenótipo de epitélio escamoso preservado do que a um fenótipo mesenquimal altamente invasivo. A presença de alta expressão de TROP-2 em tumores condilomatosos e mistos, muitos dos quais se inserem no eixo HPV-relacionado da carcinogênese peniana, é compatível com a ideia de que parte desses tumores mantém um perfil de diferenciação epitelial mais organizado, apesar da transformação maligna (Bleeker *et al.*, 2009; Mannweiler *et al.*, 2013; Kashofer *et al.*, 2017). Embora nosso estudo não tenha demonstrado, de forma estatisticamente robusta, uma associação entre TROP-2 e HPV/p16, em grande parte devido ao número limitado de casos testados, a convergência entre subtipos condilomatosos, melhor diferenciação, alta expressão de TROP-2 e menor agressividade local é sugestiva de uma interface entre a biologia viral, a manutenção de características epiteliais e a expressão desse antígeno.

É importante ressaltar que esse perfil não contraria, necessariamente, a literatura que relaciona TROP-2 à pior evolução em outros tumores. Em adenocarcinomas de cólon e pâncreas, por exemplo, Jiang *et al.* (2013) mostraram que pacientes com superexpressão de TROP-2 apresentavam sobrevida significativamente pior, sugerindo papel pró-proliferativo e pró-invasivo do marcador nesses contextos. Da mesma forma, em carcinomas uroteliais e de mama, a superexpressão de TROP-2 tem sido associada a agressividade e resistência terapêutica (Fornaro *et al.*, 2020). A divergência entre esses dados e os achados desta pesquisa reforça o conceito de que o significado prognóstico de TROP-2 é tumor-específico, dependendo da interação com vias de sinalização, do estado de diferenciação e do microambiente tumoral. No carcinoma peniano desta coorte, o que se observa é que a perda relativa de TROP-2 é que se associa a um fenótipo mais agressivo localmente, o que pode refletir um processo de desdiferenciação e de aproximação de um fenótipo mesenquimal, em linha com as hipóteses levantadas por Erber *et al.* (2021).

Do ponto de vista prognóstico, é fundamental reconhecer que a presente pesquisa não encontrou associação estatisticamente significativa entre TROP-2 e mortalidade global na subcoorte com seguimento. A taxa de morte foi de 33,3%, e a comparação entre grupos de alta e baixa expressão não revelou diferenças significativas, em um contexto de escasso número de eventos e ausência de análise de tempo até o evento. Esses resultados não podem ser interpretados como evidência de ausência de impacto de TROP-2 sobre a sobrevida, mas sim como reflexo da limitação de poder estatístico da análise prognóstica exploratória. A principal contribuição do estudo reside, portanto, na descrição de um padrão de associação entre TROP-2 e agressividade local, mais do que na definição de seu papel como preditor independente de mortalidade.

Quando se desloca o foco da discussão para o potencial de TROP-2 como alvo terapêutico, o achado central deste artigo – alta expressão frequente associada a menor agressividade local – adquire um significado adicional. CADs anti-TROP-2, como o sacituzumabe govitecã, foram inicialmente desenvolvidos e aprovados em contextos em que o marcador se associava, em muitos estudos, a pior prognóstico, como no carcinoma urotelial e no câncer de mama triplo-negativo (Goldenberg *et al.*, 2018; Fornaro *et al.*, 2020). Entretanto, para a lógica de ação de CADs, o

determinante fundamental é a presença do antígeno na superfície da célula tumoral em densidade suficiente para permitir ligação, internalização e liberação intracelular da droga, e não necessariamente a direção da sua associação com desfechos clínicos. Isto é, um marcador pode ser biologicamente neutro ou até mesmo associado a menor agressividade e, ainda assim, constituir excelente alvo terapêutico, desde que expresso de forma estável na membrana das células neoplásicas.

No caso específico desta coorte de carcinoma peniano, o fato de TROP-2 ser amplamente expresso, com escore 3+ em três quartos dos tumores, e de se associar a tumores com menor agressividade local sugere que uma parcela substancial de pacientes, inclusive aqueles com doença localmente avançada e alto risco patológico, ainda preserva níveis suficientes do antígeno para potencial aproveitamento terapêutico. Ao mesmo tempo, a observação de que tumores mais agressivos localmente – com maior invasão perineural, maior invasão vascular e fenótipo de alto risco – concentram maior proporção de baixa expressão de TROP-2 levanta a hipótese de que justamente o subgrupo de pior comportamento biológico possa ser parcialmente menos acessível a terapias dirigidas a esse alvo. Esse aspecto reforça a necessidade de que futuros ensaios clínicos com CADs anti-TROP-2 em carcinoma peniano estratifiquem pacientes não apenas pela presença do antígeno, mas também por variáveis histopatológicas de risco, permitindo compreender se a eficácia terapêutica se distribui de forma homogênea entre subgrupos de risco ou se se concentra em tumores com determinados perfis biológicos.

Outro ponto relevante é que, enquanto TROP-2 se associa, nesta série, a menor agressividade local, o câncer de pênis permanece, como um todo, uma doença de prognóstico frequentemente desfavorável na presença de metástase linfonodal e doença sistêmica, que representam o principal determinante de sobrevida (Pagliaro; Crook, 2009; Chahoud; Kohli; Spiess, 2021). Assim, mesmo que TROP-2 sinalize um fenótipo relativamente menos agressivo localmente, isso não significa que os tumores positivos deixem de ser ameaçadores nem que CADs anti-TROP-2 sejam dispensáveis nesses pacientes; ao contrário, em um cenário em que a doença já é de alto risco por definição, preservar alvos terapêuticos válidos em subgrupos menos agressivos pode justamente representar uma oportunidade de intervenção mais eficaz e com melhor relação benefício–risco. Desse modo, os dados deste estudo reforçam o racional biológico para investigar TROP-2 como alvo terapêutico em carcinoma

peniano, sem que a associação com menor agressividade local deva ser interpretada como impedimento ao desenvolvimento de terapias-alvo.

Em contrapartida, a expressão de HER-2 nesta coorte foi extremamente rara, limitada a apenas dois casos (3,5%), o que impede qualquer análise prognóstica ou translacional robusta. Não se observaram associações significativas entre HER-2 e o fenótipo de risco patológico ou outros parâmetros histopatológicos, e o número de casos positivos é insuficiente para explorar relações com metástase linfonodal ou mortalidade. Na literatura recente, entretanto, há relatos de expressão de HER-2 em proporções mais elevadas em carcinomas papilares serosos, associada à progressão tumoral e, em modelos pré-clínicos, à resistência à cisplatina, sugerindo papel como alvo de terapias com CADs anti-HER-2 em subgrupos específicos de pacientes (Stankiewicz *et al.*, 2011; Tan *et al.*, 2023). A divergência entre essas séries e a presente coorte pode dever-se a diferenças de população (incluindo fatores étnicos e ambientais), distribuição de subtipos histológicos, metodologias de imuno-histoquímica (anticorpos, plataformas, protocolos de recuperação antigênica) e, sobretudo, critérios de interpretação, inclusive quanto à categoria “HER-2-low”, ainda pouco padronizada em carcinoma peniano.

Diante disso, a interpretação mais prudente é reconhecer que, na população maranhense estudada, HER-2 não se configura, com a metodologia empregada, como biomarcador de rotina nem como alvo terapêutico prioritário, diferentemente do TROP-2. Esse achado não invalida a literatura que descreve HER-2 como alvo potencial em outras coortes, mas reforça que a aplicabilidade de estratégias anti-HER-2 é provavelmente restrita a subgrupos minoritários, dependentes de perfil molecular específico e possivelmente mais prevalentes em outras populações. A comparação entre os dois marcadores, assim, favorece o reposicionamento de TROP-2 como alvo principal a ser considerado em pesquisas translacionais e eventualmente em ensaios clínicos de CADs no carcinoma epidermoide de pênis (Tan *et al.*, 2023).

Em relação ao eixo HPV/p16, os resultados desta pesquisa devem ser interpretados com especial cautela. A positividade para HPV em 61,5% dos tumores testados é compatível com séries que descrevem participação viral em proporção relevante dos carcinomas penianos, enquanto a distribuição de escores de p16 em apenas 25 casos, sem correlação significativa com o fenótipo de risco patológico, reflete mais a limitação do tamanho da subamostra do que uma negação do modelo

de duas vias de carcinogênese (Bleeker *et al.*, 2009; Mannweiler *et al.*, 2013; Kashofer *et al.*, 2017). À luz desses dados, não é possível concluir se TROP-2 ou HER-2 se distribuem de maneira diferencial entre tumores HPV-positivos e HPV-negativos ou entre padrões de expressão de p16. Qualquer tentativa de estabelecer tal relação com base nesta amostra seria especulativa e não sustentada por evidência estatística. O que se pode afirmar com segurança é que a associação de TROP-2 a subtipos condilomatosos e mais bem diferenciados, muitas vezes relacionados à via HPV, justifica que futuras pesquisas estruturem análises integradas entre marcadores virais e TROP-2.

Finalmente, é importante destacar as limitações e fortalezas metodológicas que balizam a interpretação da discussão. O desenho retrospectivo e transversal, com componente prognóstico exploratório, expõe o estudo a viés de seleção e à dependência de registros clínicos heterogêneos. A amostra total, embora relevante para uma neoplasia rara, ainda é relativamente pequena para análises multivariadas complexas e para subdivisões finas de subtipos histológicos e categorias de expressão. A subcoorte de seguimento clínico (n = 18) é claramente insuficiente para estimar com precisão o impacto de TROP-2 ou HER-2 na sobrevivência, e a ausência de dados completos de tempo até o evento impede análises de sobrevida. Por outro lado, o estudo apresenta como pontos fortes a casuística de uma região de altíssima incidência, a avaliação simultânea de TROP-2, HER-2 e HPV/p16 no carcinoma peniano e a construção de um fenótipo composto de risco patológico tumoral, que permite captar a agressividade global do carcinoma além de desfechos isolados, mitigando parcialmente a instabilidade estatística decorrente da baixa frequência de alguns eventos (Pagliaro; Crook, 2009; Chahoud; Kohli; Spiess, 2021).

No conjunto, este estudo mostra que, em uma coorte de pacientes com carcinoma epidermoide de pênis de alta agressividade biológica, TROP-2 é amplamente expresso, mas sua alta expressão se associa, de maneira consistente, a menor agressividade local e a um fenótipo de baixo risco patológico, em vez de se correlacionar a pior prognóstico. Esse achado desloca a interpretação de TROP-2 no carcinoma peniano do paradigma linear que interpretaria superexpressão como pior desfecho e sugere que, nessa topografia, o marcador pode atuar predominantemente como sinalizador de epitélio escamoso preservado. Ao mesmo tempo, a ampla expressão de TROP-2 reforça seu potencial como alvo terapêutico para CADs,

mesmo em tumores de menor agressividade local, ao passo que a quase ausência de HER-2 aponta para relevância limitada desse receptor na população estudada. Essa complexidade reforça a necessidade de validação externa em coortes maiores, idealmente multicêntricas e prospectivas, antes que TROP-2 seja incorporado à prática clínica como biomarcador prognóstico ou preditivo no carcinoma de pênis, mas posiciona esse antígeno, com base em dados concretos da presente coorte, como o eixo mais promissor de investigação translacional nessa neoplasia.

8. CONCLUSÃO

Diante dos achados obtidos, conclui-se que a expressão elevada de TROP-2 constitui um evento frequente no carcinoma epidermoide de pênis, relacionando-se a um perfil histopatológico menos agressivo e sugerindo sua atuação como marcador de preservação do epitélio escamoso e de reduzida invasividade tumoral. Em conjunto, esses dados indicam que TROP-2 pode contribuir para a estratificação biológica e refinamento do risco em uma neoplasia de comportamento heterogêneo, embora sua relação com desfechos como mortalidade ainda careça de confirmação em coortes maiores.

No âmbito translacional, a ampla expressão de TROP-2 sustenta seu potencial como alvo para conjugados anticorpo-droga já aprovados em outros carcinomas, independentemente de seu valor prognóstico direto. A associação com menor agressividade local sugere que terapias anti-TROP-2 possam ter especial utilidade em tumores com fenótipo intermediário, nos quais a preservação do antígeno oferece oportunidade de intervenção dirigida sem excluir a possibilidade de benefício em estádios mais avançados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIN, Mahul B. et al. (ed.). AJCC cancer staging manual. 8. ed. New York: Springer, 2017.

BLEEKER, Mariet C. G.; HEIDEMAN, Daniëlle A. M.; SNIJDERS, Peter J. F.; HORENBLAS, Simon; DILLNER, Joakim; MEIJER, Chris J. L. M. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. **World Journal of Urology**, Berlin, v. 27, n. 2, p. 141–150, 2009. DOI: 10.1007/s00345-008-0302-z.

CARDONA, Carlos Eduardo Montes; GARCÍA-PERDOMO, Herney Andrés. Incidence of penile cancer worldwide: systematic review and meta-analysis. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 41, p. e117, 30 nov. 2017. DOI: 10.26633/RPSP.2017.117.

CANTER, D. J. *et al.* The international penile advanced cancer trial (InPACT): Rationale and current status. **European urology focus**, v. 5, n. 5, p. 706–709, 2019.

CHAHOU, J.; KOHLI, M.; SPIESS, P. E. Management of advanced penile cancer. **Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic**, v. 96, n. 3, p. 720–732, 2021.

CHAHOU, J.; TAMIL, M.; NECCHI, A. Second line salvage systemic therapy for advanced penile cancer. **Urologic oncology**, v. 40, n. 6, p. 229–234, 2022.

CHAUX, Alcides; MUNARI, Edoardo; KATZ, Benjamin; SHARMA, Rishi; LECKSELL, Kristin; CUBILLA, Antonio L.; BURNETT, Arthur L.; NETTO, George J. The epidermal growth factor receptor is frequently overexpressed in penile squamous cell carcinomas. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 44, n. 12, p. 2690–2695, 2013. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.019.

CHIPOLLINI, Juan; CHAING, Sharon; AZIZI, Mounsif; KIDD, Laura C.; KIM, Patricia; SPIESS, Philippe E. Advances in understanding of penile carcinogenesis: the search for actionable targets. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 18, n.

8, p. 1777, 2017. DOI: 10.3390/ijms18081777.

COELHO, R. W. P. *et al.* Penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil: the highest incidence globally? **BMC urology**, v. 18, n. 1, p. 50, 2018.

COLEVAS, A. D. *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2025. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 23, n. 2, p. 1-18, 2025.

COMPÉRAT, Eva; MOGUELET, Philippe. Penile carcinomas: a review of the different histological types. **Annales de Pathologie**, v. 42, n. 1, p. 20-30, 2022.

DI LORENZO, G. *et al.* Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis: CISPLATIN AND 5-FLUOROURACIL IN PENILE CANCER. **BJU international**, v. 110, n. 11 Pt B, p. E661-6, 2012.

DOUGLAWI, Antoin; MASTERSON, Timothy A. Penile cancer epidemiology and risk factors: a contemporary review. **Current Opinion in Urology**, v. 29, n. 2, p. 145–149, mar. 2019. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000581.

EGEBJERG, Kristian; GARBALY, Rajendra Singh; HASSELBY, Jane Preuss; MAUSØRENSEN, Morten; JENSEN, Lene Bæksgaard. Prevalence of HER-2 overexpression and amplification in squamous cell carcinoma of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 161, p. 103339, 2021. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103339

FAHEY, Catherine C. *et al.* Metastatic penile squamous cell carcinoma responsive to enfortumab vedotin. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 22, p. 16109, 2023. DOI: 10.3390/ijms242216109

FERREUX, Evelyne; LONT, Annelotte P.; HORENBLAS, Simon; GALLÉE, Martin P.; RAAPHORST, Frans M.; VON KNEBEL DOEBERITZ, Magnus; MEIJER, Chris J. L. M.; SNIJDERS, Peter J. F. Evidence for at least three alternative mechanisms targeting

the p16INK4A/cyclin D/Rb pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus. **The Journal of Pathology**, London, v. 201, n. 1, p. 109–118, 2003. DOI: 10.1002/path.1410.

FIRTH, D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. **Biometrika**, v. 80, n. 1, p. 27–38, 1993. DOI: 10.1093/biomet/80.1.27

FONG, Dominic *et al.* TROP-2: a novel prognostic marker in squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, v. 21, n. 2, p. 186–191, 2008. DOI: 10.1038/modpathol.3801001

GOLDENBERG, D. M.; LAVIE, G.; JORDAN, R.; GALIENI, P.; TROJANOWSKI, A.; POGGI, A. Sacituzumab govitecan: Antibody-drug conjugate targeting Trop-2 in triple-negative breast cancer and beyond. **Clinical Cancer Research**, v. 24, n. 6, p. 1355–1362, 2018.

HAJIRAN, A. *et al.* Topical chemotherapy for penile carcinoma in situ: Contemporary outcomes and reported toxicity. **Urologic oncology**, v. 39, n. 1, p. 72.e1–72.e5, 2021.

HUANG, Q. *et al.* Prognostic impact of lymphovascular and perineural invasions in squamous cell carcinoma of the tongue. **Scientific Reports**, v. 13, 30939, 2023.

HUANG, T. *et al.* Effective combinatorial immunotherapy for penile squamous cell carcinoma. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 2124, 2020.

IZZU, D. *et al.* Innovative payloads for ADCs in cancer treatment: moving beyond the selective delivery of chemotherapy. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, v. 17, 2025.

JOSHI, V. B.; CHADHA, J.; CHAHOUD, J. Penile cancer: Updates in systemic therapy. **Asian journal of urology**, v. 9, n. 4, p. 374–388, 2022.

KASHOFER, Katharina; WINTER, Elke; HALBWEDL, Irmgard; THÜRINGER, Andrea; KREINER, Manuela; SAUER, Stefan; REGAUER, Sigrid. HPV-negative penile squamous cell carcinoma: disruptive mutations in the TP53 gene are common. *Modern Pathology*, v. 30, n. 7, p. 1013–1020, 2017. DOI: 10.1038/modpathol.2017.26.

KAWANO, Toshiaki; HIRANO, Takashi; TAKAKURA, Sonoka; ITO, Kazue; URABE, Masashi; TATEYAMA, Kaori; SUZUKI, Masashi. HER-2 expression can predict the survival of patients with salivary duct carcinoma. *Clinical Immunology Communications*, v. 2, p. 149-153, 2022. DOI: 10.1016/j.clicom.2022.09.004

KRUK, Joanna; ABOUL-ENEIN, Hassan Y. Reactive oxygen and nitrogen species in carcinogenesis: implications of oxidative stress on the progression and development of several cancer types. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 17, n. 10, p. 904–919, 2017. DOI: 10.2174/1389557517666170228123627.

LEIJTE, J. A. P. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *European urology*, v. 52, n. 2, p. 488–494, 2007.

LI, J. *et al.* Prognostic Value of Perineural Invasion in Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, v. 11, 2021.

LICITRA, L.; LOCATI, L. D.; BOSSI, P. Targeted therapy in head and neck cancer: Fact or fantasy? *Annals of Oncology*, v. 22, p. xii9–xii15, 2011.

MANNWEILER, Sebastian; SYGULLA, Stephan; WINTER, Elke; REGAUER, Sigrid. Two major pathways of penile carcinogenesis: HPV-induced penile cancers overexpress p16ink4a, HPV-negative cancers associated with dermatoses express p53, but lack p16ink4a overexpression. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 69, n. 1, p. 73-81, jul. 2013. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.12.973

MCDANIEL, Andrew S.; HOVELSON, Douglas H.; CANI, Amanda K.; LIU, Chuan J.; ZHAI, Yanhong; ZHANG, Y.; WEIZER, Alon Z.; MEHRA, Rohit; FENG, Felix Y.; ALVA, Akshay S.; *et al.* Genomic profiling of penile squamous cell carcinoma reveals new

opportunities for targeted therapy. **Cancer Research**, v. 75, n. 24, p. 5219–5227, 2015. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1185.

MODI, Shanu *et al.* Trastuzumab deruxtecan in HER-2-low metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 trial. **Nature Medicine**, Nova York, v. 31, n. 12, p. 4205-4213, 2025. DOI: 10.1038/s41591-025-03981-4.

MOORE, A. E. *et al.* Role of Lymphovascular Invasion in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. **Cancers**, v. 15, n. 21, 2023.

NECCHI, A. *et al.* Prognostic factors of adjuvant taxane, cisplatin, and 5-fluorouracil chemotherapy for patients with penile squamous cell carcinoma after regional lymphadenectomy. **Clinical genitourinary cancer**, v. 14, n. 6, p. 518–523, 2016.

NICOLAI, N. *et al.* A combination of cisplatin and 5-fluorouracil with a taxane in patients who underwent lymph node dissection for nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis: Treatment outcome and survival analyses in neoadjuvant and adjuvant settings. **Clinical genitourinary cancer**, v. 14, n. 4, p. 323–330, 2016.

OLESEN, T. B. *et al.* Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. **The lancet oncology**, v. 20, n. 1, p. 145–158, 2019.

PAGLIARO, L. C.; CROOK, J. Multimodality therapy in penile cancer: when and which treatments? **World journal of urology**, v. 27, n. 2, p. 221–225, 2009.

PAZ ROJAS, J. F.; BALLESTAS ALMARIO, C. A.; GARCÍA-PERDOMO, H. A. Effectiveness and safety of adjuvant chemotherapy compared to neoadjuvant chemotherapy in patients with penile cancer and positive lymph nodes regarding overall survival and free disease survival: a systematic review and meta-analysis. **Urologic oncology**, v. 40, n. 5, p. 200.e11-200.e18, 2022.

PETTAWAY, C. A. *et al.* Treatment of visceral, unresectable, or bulky/unresectable regional metastases of penile cancer. **Urology**, v. 76, n. 2 Suppl 1, p. S58-65, 2010.

POND, G. R. *et al.* Prognostic risk stratification derived from individual patient level data for men with advanced penile squamous cell carcinoma receiving first-line systemic therapy. **Urologic oncology**, v. 32, n. 4, p. 501–508, 2014.

PUHR, R.; HEINZE, G.; NOLD, M.; LUSA, L.; GEROLDINGER, A. Firth's logistic regression with rare events: accurate effect estimates and predictions? **Statistics in Medicine**, v. 36, n. 14, p. 2302-2317, 2017. DOI: 10.1002/sim.7273.

REGO, Carlos Eduardo Macedo *et al.* Aspectos clínicos, histopatológicos e prognósticos do câncer de pênis em pacientes de uma instituição pública de tratamento, em Goiânia, Goiás. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 9, p. e13764-e13764, 2023.

RODRIGUES, R. M. *et al.* How pathological criteria can impact prognosis of tongue and/or floor of the mouth squamous cell carcinoma. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 47, n. 10, p. 1603-1609, 2019.

SHARMA, P. *et al.* Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. **Urologic oncology**, v. 33, n. 11, p. 496.e17–23, 2015.

SPIESS, Philippe E.; DHILLON, Junaid; BAUMGARTEN, Alexander S.; JOHNSTONE, Peter A.; GIULIANO, Anna R. Pathophysiological basis of human papillomavirus in penile cancer: key to prevention and delivery of more effective therapies. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 66, n. 6, p. 481–495, 2016. DOI: 10.3322/caac.21355.

STANKIEWICZ, E.; PROWSE, D. M.; NG, M.; CUZICK, J.; MESHER, D.; *et al.* Alternative HER/PTEN/Akt Pathway Activation in HPV Positive and Negative Penile Carcinomas. **PLoS ONE**, v. 6, n. 3, p. e17517, 02 mar. 2011. DOI:

10.1371/journal.pone.0017517.

SUHAS, S.; MANJUNATHA, N.; KUMAR, C. N.; BENEGAL, V.; RAO, G. N.; VARGHESE, M.; GURURAJ, G. Firth's penalized logistic regression: a superior approach for analysis of data from India's National Mental Health Survey, 2016. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 65, n. 12, p. 1208-1213, 2023. DOI: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_827_23.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

TAN, X.; WANG, Y.; WU, Z.; ZHOU, Q.; TANG, Y.; LIU, Z.; *et al.* The role of Her-2 in penile squamous cell carcinoma progression and cisplatin chemoresistance and potential for antibody-drug conjugate-based therapy. **European Journal of Cancer**, [S.I.], v. 194, p. 113360, nov. 2023. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113360

TANEGASHIMA, Keiko *et al.* TROP-2 expression and therapeutic implications in cutaneous squamous cell carcinoma: Insights from immunohistochemical and functional analysis. **Experimental dermatology**, v. 33, n. 10, p. e15196, 2024. DOI: 10.1111/exd.15196

THOMAS, A.; NECCHI, A.; MUNEER, A. *et al.* Penile cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 11, 2021. DOI: 10.1038/s41572-021-00246-5.

WANG, J.; PETTAWAY, C. A.; PAGLIARO, L. C. Treatment for metastatic penile cancer after first-line chemotherapy failure: Analysis of response and survival outcomes. **Urology**, v. 85, n. 5, p. 1104–1110, 2015.

WEITEN, Richard *et al.* Trophoblast cell surface antigen-2: a promising new biomarker and potential therapeutic target in penile squamous cell carcinoma. **BJU International**, v. 134, n. 4, p. 615–621, 2024.

WIENER, Joel S.; EFFERT, Peter J.; HUMPHREY, Peter A.; YU, Ling; LIU, E. T.; WALTHER, Paul J. Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in squamous-cell carcinoma of the penis. **International Journal of Cancer**, New York, v. 50, n. 5, p. 694–701, 1992. DOI: 10.1002/ijc.2910500506.

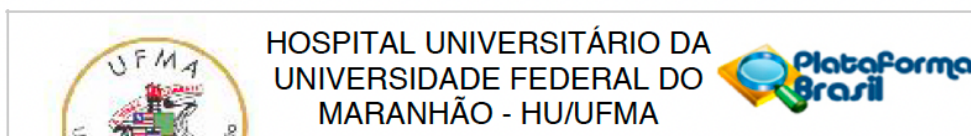
ZHANG, Baoping *et al.* Tissue mechanics and expression of TROP-2 in oral squamous cell carcinoma with varying differentiation. **BMC cancer**, v. 20, n. 1, p. 815, 2020. DOI: 10.1186/s12885-020-07257-7

ZOU, Yanan *et al.* Clinicopathological features of non-HPV-associated common differentiated penile squamous cell carcinoma: A study of 55 patients. **Applied immunohistochemistry & molecular morphology**, 2025. DOI: 10.1097/PAI.0000000000001279

APÊNDICE

APÊNDICE A

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL GENÔMICO E METAGENÔMICO DO CÂNCER DE PÊNIS NO MARANHÃO: IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES DE PROGNÓSTICO

Pesquisador: Gyl Eanes Barros Silva

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 57747422.8.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.934.574

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1929690. Datado de 07/03/23).

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pênis é uma neoplasia rara em países desenvolvidos, principalmente da América do Norte e Europa Ocidental, sendo mais incidente em países em desenvolvimento, principalmente na Ásia, África e América do Sul (FAVORITO et al., 2008; CHRISTODOULIDOU et al., 2015). Na América do Sul, o Brasil representa a localidade com maior incidência da doença, com índices oscilando entre 2,9 e 6,8 afetados a cada 100.000 homens (FAVORITO et al., 2008). Essa neoplasia maligna representa cerca de 2,1% de todos os tumores que afetam os homens no país, sendo mais comumente relatado em estados da região Norte e Nordeste (53,2%), regiões com menores índices socioeconômicos (INCA). Em um estudo realizado pela Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), em 2007, o estado do Maranhão concentrou 10,66% dos casos reportados no Brasil. Um ano após este levantamento, Favorito e colaboradores (2008) reafirmaram a alta incidência de câncer de pênis principalmente nos estados de São Paulo e Maranhão. Apesar dos levantamentos nacionais feitos

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227 4º andar
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1002 **E-mail:** cep@huufma.br

APÊNDICE B

Questionário para coleta de informações do prontuário

		Nome: _____	
		Hospital: _____ Prontuário: _____ Convênio: ☐ SUS ☐ Particular	
Data de nascimento: ____/____/____		Idade: _____ RG: _____ CPF: _____	
Pai: _____		Mãe: _____	
Naturalidade: _____		Ocupação: _____ Telefone: _____	
Endereço: _____			

DADOS GERAIS		Informações adicionais
Cor	☐ Branca ☐ Amarela ☐ Parda ☐ Indígena ☐ Preta	
Escolaridade	☐ Nenhuma ☐ Ensino fundamental incompleto ☐ Ensino fundamental completo ☐ Ensino médio incompleto ☐ Ensino médio completo ☐ Superior completo e/ou incompleto	
Estado civil	☐ Solteiro ☐ Casado /união estável ☐ Divorciado ☐ Viúvo	
Área de habitação	☐ Urbana ☐ Suburbana ☐ Rural	
Tipo de domicílio	☐ Taipa ☐ Oca ☐ Alvenaria	Nº cômodos na residência
Nº membros na família	Renda familiar ☐ < 1 sm/mês ☐ 1 sm/mês ☐ > 1 sm/mês	Renda per capita ☐ < 1 sm/mês ☐ 1 sm/mês ☐ > 1 sm/mês
Acesso a saneamento básico	☐ Sim ☐ Não	Acesso a atendimento médico ☐ Local de moradia ☐ Outra localidade
Água encanada na residência	☐ Sim ☐ Não	Tratamento de esgoto na residência ☐ Sim ☐ Não

ASPECTOS CLÍNICOS			
Sintomas		1ª Consulta	____/____/____ Hospital:
Início dos sintomas	☐ Até 06 meses ☐ 18 meses – 24 meses ☐ 6 meses – 12 meses ☐ > 24 meses ☐ 12 meses – 18 meses	Comorbidades	
Motivo da demora na procura médica			

Automedicação	☐ Nega ☐ Refere Especificar:	Prepúcio	☐ Curto ☐ Longo ☐ Fimótico ☐ Circuncisão prévia Idade:	Trauma no pênis anteriormente	☐ Nega ☐ Refere Especificar:
Conhece os fatores de risco para CA de pênis?	☐ Não ☐ Sim Especificar:	A que você atribui o surgimento da doença?			
Já teve câncer?	☐ Nega ☐ Refere Especificar:	Histórico de câncer na família	☐ Nega ☐ Refere Especificar:	Transtornos psicológicos	☐ Nega ☐ Ansiedade ☐ Depressão ☐ Outros

HÁBITOS DE VIDA									
Etilismo ☐ Sim ☐ Não Tipo: Frequência/semana: Dose/dia: ☐ Ex-etilista Há quanto tempo parou:			Tabagismo ☐ Sim ☐ Não Tipo: Tempo: Cigarro/dia: ☐ Ex-tabagista Há quanto tempo parou:			Orientação sexual ☐ Heterossexual ☐ Homossexual ☐ Bissexual		Idade 1ª relação	
								Higiene genital	
Nº Parceiros sexuais		Parceira com IST?		☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe		Atividade sexual atual		☐ Sim ☐ Não	
Frequência uso caminha		☐ Nunca ☐ As vezes ☐ Sempre		Lava-se após relação sexual		☐ Nunca ☐ As vezes ☐ Sempre		Parceira extraconjugal	
☐ Não () Relação com preservativo ☐ Sim () Relação sem preservativo									
Verruga genital		☐ Refere Quando: ☐ Nega		IST prévia		☐ Refere Especificar: ☐ Nega		Já fez teste para HIV?	
						☐ Sim () + () - ☐ Não		Zoofilia	
								☐ Nega ☐ Refere (atual) () com preservativo ☐ Refere (no passado) () sem preservativo Especificar animais:	
TESTE DE FAGERSTROM									
1. Em quanto tempo depois de acordar você fuma o primeiro cigarro? ☐ Dentro de 5 min (3) ☐ 6 – 30 min (2) ☐ 31 – 60 min (1) ☐ Depois de 60 min (0)						RESULTADO Dependência (soma dos pontos): _____ 0 a 2: muito baixa 3 a 4: baixa 5: média 6 a 7: elevada 8 a 10: muito elevada.			
2. Você acha difícil ficar sem fumar em lugares onde é proibido? ☐ Sim (1) ☐ Não (0)									
3. Qual cigarro do dia que traz mais satisfação? ☐ 1º da manhã (1) ☐ Outros (0)									
4. Quantos cigarros você fuma por dia? ☐ < 10 (0) ☐ De 11 a 20 (1) ☐ De 21 a 30 (2) ☐ > 30 (3)						Data da entrevista: ____/____/____			
5. Você fuma mais frequentemente pela manhã? ☐ Sim (1) ☐ Não (0)						Pesquisador responsável: _____			
6. Você fuma mesmo doente quando precisa ficar na cama? ☐ Sim (1) ☐ Não (0)						Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva Coordenador da Pesquisa			