

**UNIVERSIDADE TIRADENTES**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE**

**Estudo epidemiológico e imunohistoquímico do câncer de  
pênis em Aracaju/SE.**

**MÔNICA RIBEIRO DE OLIVEIRA ESMERALDO**

ARACAJU  
Julho 2009

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE TIRADENTES**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE**

**Estudo epidemiológico e imunohistoquímico do câncer de pênis em Aracaju/SE.**

Dissertação de mestrado submetida à banca examinadora como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Ambiente, na área de concentração em Saúde e Ambiente.

**MÔNICA RIBEIRO DE OLIVEIRA ESMERALDO**

**Orientadores:**

**Fabiana Botelho de Miranda Onofre, D.Sc.**

**Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior, D.Sc.**

ARACAJU

Julho– 2009

## FICHA CATALOGRÁFICA

**E76e Esmeraldo, Mônica Ribeiro de Oliveira.**

**Estudo epidemiológico e imunohistoquímico do câncer de pênis. / Mônica Ribeiro de Oliveira Esmeraldo; orientação [de] Fabiana Botelho de Miranda Onofre, Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior. – Aracaju, 2009.**

57 p. : il.

Inclui bibliografias

Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) – Universidade Tiradentes (UNIT).

1. Doenças urológicas - Sergipe. 2. Câncer do pênis. 3. Epidemiologia. 4. Cinética tumoral. I. Onofre, Fabiana Botelho de Miranda (orient.). II. Albuquerque Júnior, Ricardo Luiz Cavalcanti de (orient.). III. Universidade Tiradentes (UNIT). IV. Título.

**CDU: 616.66(813.7)**

# **Estudo epidemiológico e imunohistoquímico do câncer de pênis em Aracaju/SE.**

MÔNICA RIBEIRO DE OLIVEIRA ESMERALDO

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE DA UNIVERSIDADE TIRADENTES, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM SAÚDE EM AMBIENTE.

Aprovada por:

---

Fabiana Botelho de Miranda Onofre, D.Sc.

Orientador

---

Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior, D.Sc.

Orientador

---

Alexandre Sherlley Casimiro Onofre, D.Sc.

1º. Examinador

---

Verónica de Lourdes Sierpe Jeraldo, D.Sc.

2º. Examinador

---

Andréa Ferreira soares, D.Sc.

1º. Suplente

---

Cláudia Moura de Melo, D.Sc.

2º. Suplente

Aracaju

Julho – 2009

**Dedico esse trabalho:**

*A Augusto Cesar de Oliveira  
Esmeraldo e Maria Luíza de Oliveira  
Esmeraldo. Os meus presentes de  
Deus.*

## AGRADECIMENTOS

Os meus sinceros agradecimentos ao meu marido Augusto César S. Esmeraldo pelas horas de estudo e pelo incentivo e apoio nos momentos difíceis.

Aos meus filhos Augusto César e Maria Luíza que somente por existirem já inspiram incentivo, força e determinação.

Aos meus pais que estão sempre dispostos a tudo para me ajudar a alcançar os meus objetivos. E em especial à minha mãe, que sempre encontrou um conselho certo para que eu pudesse superar as dificuldades

Aos meus irmãos York jr e Aline que perto ou longe sempre torcem por mim e se fazem dispostos a ajudar.

À professora Dra Fabiana Botelho de Miranda Onofre que além dos ensinamentos sobre os conhecimentos técnicos, acreditou no trabalho sempre inspirando confiança e determinação. Foi ótimo poder compartilhar momentos tão importantes em nossas vidas.

À disponibilidade e dedicação do professor Dr. Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior que concordou em lutar contra o tempo para viabilizar este trabalho. Obrigada pelas aulas particulares dotadas de tantas informações imprescindíveis e também por proporcionar bem estar a um dos laboratórios mais agradáveis do instituto.

Ao laboratório LAPMA pelo empenho em facilitar os procedimentos imunohistoquímicos demonstrando um grande compromisso com a aquisição de conhecimento científico.

À Universidade Tiradentes por melhorar a cada dia os seus acervos enriquecendo os nossos conhecimentos.

Ao Dr. Nestor Piva (*in memoriam*) por dedicar-se de forma criteriosa à organização catalográfica dos seus dados, sem os quais seria impossível a realização desse estudo.

Aos graduandos Erick Viana e Izabel Rezende pela valiosa ajuda com a organização e compilação dos dados

E a todos que direta ou indiretamente possibilitaram a realização desse estudo.

## LISTA DE TABELAS

### Capítulo 1

Tabela 1: Classificação histológica do carcinoma epidermóide do pênis.	11
--	----

### Capítulo 2

Tabela 1: Classificação dos casos negativos para câncer de pênis (Sergipe 1995-2005)	26
--	----

Tabela 2: Distribuição dos casos de câncer de pênis de acordo com a faixa etária (Sergipe 1995-2005)	27
--	----

Tabela 3: Distribuição dos casos de câncer de pênis de acordo com local de residência (Sergipe 1995-2005).	28
--	----

Tabela 4: Distribuição dos pacientes com de câncer de pênis de acordo com o local do tumor (Sergipe 1995-2005)	29
--	----

### Capítulo 3

Tabela 1: Expressão imunohistoquímica das proteínas p16 <sup>INK4a</sup> e Ki67 em carcinoma epidermóide (SCC) e verrucoso (VC) de pênis (Sergipe 1995-2005)	45
--	----



## LISTA DE FIGURAS

### Capítulo 2

- Figura 1: Resultados dos laudos histopatológicos tendo como material pênis do banco de dados do Arquivo do Memorial Dr. Nestor Piva (Sergipe 1995-2005). 25
- Figura 2: Classificação dos pacientes por cor da pele (Sergipe 1995-2005). 28
- Figura 3: Distribuição dos pacientes com câncer de pênis de acordo com o tipo de tumor maligno (Sergipe 1995-2005). 29

### Capítulo 3

- Figura 1: Secções histológicas coradas em HE 43
- Figura 2: Expressão imunohistoquímica nuclear do ki67 em Carcinoma epidermóide invasivo e carcinoma verrucoso 44

# SUMÁRIO

## **Prevalência epidemiológica e imunohistoquímica do câncer de pênis em Aracaju/SE no período de 1995-2005.**

Resumo .....	2
Abstract .....	3
Introdução .....	4
<b>Capítulo 1.</b> Revisão bibliográfica .....	7
Referências .....	15
<b>Capítulo 2.</b> Prevalência epidemiológica do câncer de pênis no Estado de Sergipe/Brasil (1995-2005).....	20
Resumo .....	21
Abstract .....	22
Introdução .....	23
Material e Método .....	24
Resultados .....	25
Discussão .....	30
Referências .....	33
<b>Capítulo 3.</b> Expressão imunohistoquímica das proteínas Ki67 e p16 <sup>INK4a</sup> em carcinoma epidermóide invasivo e verrucoso de pênis.....	37
Resumo .....	38
Abstract .....	39
Introdução .....	40
Material e Método .....	41
Resultados .....	42
Discussão .....	45
Referências .....	49
<b>Capítulo 4.</b> Considerações Finais.....	56

## RESUMO

O câncer de pênis é responsável por 0,3 a 0,6% de todos os cânceres em homens no mundo ocidental. A alta incidência é observada em países em desenvolvimento, incluindo Brasil, estando elevada nas regiões Norte e Nordeste. A doença acomete indivíduos de baixo nível social, com maus hábitos de higiene e não circuncidados, tendo como principais fatores de risco a fimose, o tabagismo, o número elevado de parceiros sexuais e a associação ao Papilomavírus Humano (HPV). Foi realizado um estudo epidemiológico dos casos de câncer de pênis, registrados e diagnosticados histopatologicamente no Laboratório de Patologia Dr. Nestor Piva da cidade de Aracaju/SE no período de 1995 a 2005, a fim de contribuir para o delineamento do perfil epidemiológico da doença no Brasil, e particularmente na região Nordeste. Também foi pesquisada a imunoexpressão de antígenos relacionados à dinâmica da cinética celular (Ki67 e p16<sup>INK4a</sup>) em carcinomas epidemóides de pênis, no intuito de fomentar a discussão sobre o papel dessas proteínas na patogênese da doença e sua relação com o comportamento biológico tumoral. Os resultados obtidos nestes estudos apontam para um perfil epidemiológico do câncer de pênis um tanto distinto daquele traçado para a população brasileira, mas em aparente acordo com o esperado para regiões com baixo índice de desenvolvimento humano. Quanto à análise dos marcadores de cinética tumoral, verificou-se um padrão de marcação compatível com aquele visto na literatura para lesões malignas do epitélio escamoso. No entanto, estudos posteriores são necessários para investigar a existência de possíveis relações entre a distribuição epidemiológica do câncer de pênis e as particularidades biológicas tumorais, a fim de melhorar a abordagem terapêutica e a avaliação prognóstica dos pacientes

Palavras chave: câncer de pênis, epidemiologia, cinética tumoral.

## **ABSTRACT**

Penile cancer is responsible for 0.3 to 0.6% of all male cancers in the western world. The high incidence is observed in countries emergent economical, including Brazil, and it is particularly high in North and Northeast regions. The disease affects patients of low social level, with improper hygiene and non-circumcised, presenting as major risk factors phimosis, smoking habits, high number of sexual partners and association to the Human Papilloma Virus (HPV). In this work, an epidemiologic study of penile cancer cases, retrieved from the files of the Memorial Dr. Nestor Piva (Universidade Tiradentes, Aracaju/SE), recorded and diagnosed from 1995 to 2005, was performed in order to contribute to the delineation of the epidemiologic profile of this disease in Brazil, and particularly in the Northeast region. It was also investigated the immunoexpression of antigens related to the dynamics of the cell kinetics (Ki67 and p16<sup>INK4a</sup>) in cases of penile squamous cell carcinomas in order to instigate the discussion about the role of such proteins in the pathogenesis of the disease, and its relationship with the tumor biological behavior. The results obtained in this study pointed at an epidemiologic profile of penile cancer a rather distinct from that traced for the Brazilian people, but apparently in accordance to the one expected for regions with low human development rates. Regarding the analysis of the tumor kinetics markers, it was verified a staining pattern consistent with that one seen in the literature for malignant squamous epithelial lesions. Notwithstanding, further studies are required to assess the possible relationships between the epidemiologic distribution of the penile cancer and the tumor biologic singularities, in attempt to improve the therapeutic management and prognosis evaluation of the patients.

**Key-Words:** Penile cancer, epidemiology, tumor kinetics.

## INTRODUÇÃO

O câncer do pênis é uma neoplasia bastante antiga, agressiva e cuja distribuição geográfica varia de acordo com os índices de desenvolvimento social e econômico de cada localidade. No Brasil, embora sua incidência oscile dependendo da região considerada, esta lesão figura entre a quinta e décima oitava neoplasia maligna mais freqüente em homens (PAULA et al., 2005). As regiões Norte e Nordeste brasileiras apresentam incidências que estão entre as mais elevadas do mundo (FAVORITO et al., 2008).

O carcinoma epidermóide, e suas variantes, representam aproximadamente 95% das neoplasias do pênis; as restantes decorrem de metástases originadas em tumores de outros órgãos, os sarcomas e, muito raramente, melanomas. A ocorrência do carcinoma epidermóide tem sido relacionada a determinados fatores de risco com forte conotação sócio-econômica e cultural, a exemplo da presença de fimose, higiene inadequada, infecções virais por HPV, tabagismo e imunodeficiência, particularmente aquela induzida pelo HIV (POMPEO et al., 2006). Além disso, a doença envolve um tratamento doloroso com intercorrência de mutilação parcial ou total, causando danos físicos e psicológicos ao doente. A sensação de decepção no trajeto dos resultados terapêuticos torna o câncer de pênis uma doença preocupante também do ponto de vista da saúde mental e social do homem (BARBOSA JR, 1984).

A partir da constatação de que o câncer é um problema de saúde pública, passa a ser importante o conhecimento da sua magnitude em cada localidade, no tocante a distribuição geográfica com estratificações por idade, como base de apoio ao seu controle. A busca do conhecimento detalhado e do comportamento regionalizado da doença é de suma importância. As diferenças epidemiológicas, variações dos hábitos e costumes e os tipos de exposição aos diversos fatores de risco, justificam mudanças na forma de apresentação da doença (BLEEKER et al., 2008).

O esclarecimento sobre o comportamento biológico da doença pode auxiliar na melhoria do prognóstico para o paciente. Neste contexto, a estimativa da imunoexpressão de marcadores de cinética celular tem sido utilizada como um parâmetro indicador de prognóstico em malignidades humanas, entre elas as cervicogenitais (NAMİYAMA et al., 2007), mas ainda são poucos os estudos analisando a biologia dos tumores de pênis (FERNANDES et al., 2002; PROWSE et al., 2008).

Como reflexo da baixa incidência da doença em países ricos, a maioria dos trabalhos enfocando o câncer de pênis são oriundos de instituições isoladas, com pequena casuística, de modo que muitas questões relevantes referentes ao esclarecimento da epidemiologia e biologia da doença necessitam de estudo mais

aprofundado (BLEEKER et al., 2009). Sendo assim, o presente estudo foi composto de quatro capítulos onde se buscou trazer subsídios epidemiológicos e biológicos que viessem contribuir para o melhor entendimento do comportamento do câncer de pênis no Nordeste do Brasil e, em particular, no estado de Sergipe.

O primeiro capítulo consistiu em uma revisão bibliográfica, onde se procurou abordar os aspectos clínicos, dados epidemiológicos, fatores de risco e características histopatológicas da doença, objetivando estabelecer um panorama atualizado sobre o estado da arte, de modo a fundamentar os capítulos posteriores.

O segundo capítulo se referiu a um estudo epidemiológico de casos de câncer de pênis diagnosticados em Aracaju - SE durante o período de janeiro 1995 a fevereiro 2005, onde são estimadas e discutidas as singularidades da prevalência, distribuição demográfica e fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento da doença.

No terceiro capítulo, foi pesquisada a imunoexpressão de antígenos relacionados à dinâmica da cinética celular (Ki67 e p16<sup>INK4a</sup>) em casos de câncer de pênis, no intuito de fomentar a discussão sobre o papel dessas proteínas na patogênese da doença e sua relação com o comportamento biológico tumoral.

As considerações finais são apresentadas no quarto capítulo, onde se pretendeu, a partir da análise dos capítulos anteriores, caracterizar o câncer de pênis em Sergipe, além de sugerir propostas para estudos futuros que possam ser traduzidos em um aprimoramento das ferramentas diagnósticas e estimativa prognóstica desta enfermidade.

## **CAPITULO 1**

### **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

# Capítulo 1

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O câncer de pênis é uma doença agressiva e mutilante com repercussões profundas na auto-estima do paciente. Existe uma variação significativa a nível mundial em relação à incidência do câncer de pênis, provavelmente ligada a diferentes condições sócio-econômicas e religiosas. Trata-se de uma neoplasia rara, com baixa incidência em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, onde o índice é de 0,2 casos para cada 100.000 habitantes, e Israel cuja incidência aproxima-se de zero (SOLSONA et al., 2004). Contrariamente, nos chamados países de economia emergente e subdesenvolvida, a ocorrência da doença costuma ser substancialmente maior. Na Índia, são encontradas taxas de 3,32/100.000 habitantes, enquanto que na África, Ásia e Países da América do Sul a incidência está em torno de 4 casos para cada 100.000 habitantes, chegando mesmo a representar até 10% dos cânceres no gênero masculino (RUBIN et al, 2001). No Brasil, estes números giram em torno de 2,9 – 6.8/100.000 habitantes, sendo um dos países com maior número de casos no mundo (PAULA et al., 2005). De acordo com relatos de Favorito et al. (2008), as regiões mais afetadas são a Norte e Nordeste, e esta frequência mais elevada estaria relacionada aos baixos índices de desenvolvimento humano (IDH).

A doença acomete principalmente homens da classe social e nível de instrução baixos (PAULA et al, 2005). De modo geral, pacientes acima de 45 anos são mais afetados (SCHEINER et al., 2008; FAVORITO et al., 2008). Existe, contudo, uma preponderância de casos avançados entre jovens afro-americanos, resultando em maior mortalidade naquele grupo. Além disso, homens casados ou previamente casados identificam o câncer de pênis em estádios iniciais mais freqüentemente que os solteiros (RIPPENTROP et al., 2004).

Uma parcela substancial dos casos de câncer de pênis ainda é diagnosticada em estádios avançados, culminando com medidas terapêuticas mutilantes e com repercussões sombrias na qualidade de vida dos pacientes (LOPES et al, 2006). O retardo na procura por atendimento médico, muitas vezes condicionado pelo baixo nível sócio-cultural dos indivíduos acometidos, parece ser um fator determinante de extrema relevância deste diagnóstico tardio (SLANTON et al, 1997).

O carcinoma epidermóide do pênis (SCC) representa mais de 95% das neoplasias penianas; as restantes são secundárias a metástases de outros órgãos, principalmente do aparelho digestivo e os sarcomas (POMPEO & BILLIS, 2003).



Melanomas malignos e carcinomas basocelulares são menos comuns (SOLSONA E. et al.,2004). As regiões de maior índice de SCC no Brasil são as de baixos padrões econômicos. No Norte e Nordeste do Brasil a incidência é de quase 6%, portanto superior as neoplasias da próstata e bexiga. Já a taxa de mortalidade é mais alta, em torno de 25% dos casos (TANNURI, 1996). Um estudo realizado no Brasil entre maio de 2006 e agosto de 2007 analisou 283 novos casos de câncer peniano. Foram observados que a maioria dos casos (53,02%) situava-se nas regiões Norte e Nordeste. A região Sul, com um elevado índice de desenvolvimento humano, apresentou menos de 2 casos (0,71%) (FAVORITO et al, 2008).

A idade média do diagnóstico de pacientes com câncer de pênis é de 60 anos, com um aumento constante atingindo nível mais alto aos 70 anos. Ocasionalmente a doença manifesta-se em adultos jovens, aproximadamente 22% dos pacientes têm menos de 40 anos de idade (BLEKER et al, 2008; POW-SANG et al.,2002). Estes pacientes geralmente apresentam prepúcio exuberante ou fimose e maus hábitos higiênicos. A circuncisão e a postectomia aparecem como importante medida profilática já que se observa clinicamente que a doença não se manifesta em indivíduos operados ou em judeus (TANNURI, 1996). Nos Estados Unidos, o risco de câncer é três vezes maior em homens não circuncidados e aproxima-se das taxas observadas em algumas nações subdesenvolvidas (POW-SANG et al.,2002).

Em um estudo utilizando 110 homens com câncer peniano e 355 indivíduos como controle, o risco de câncer peniano foi de 3,2 vezes maior entre os homens não circuncidados em comparação com os homens circuncidados ao nascimento e três vezes maior entre aqueles que tinham sido circuncidados após o período neonatal (POW-SANG et al.,2002). O efeito protetor da circuncisão se deve provavelmente devido à falta de acúmulo de esmegma que se forma a partir de células epiteliais descamadas. Até o momento, a substância carcinogênica presente no esmegma não é conhecida. Sabe-se que a ausência de circuncisão dificulta a higienização adequada da glândula, que associada à presença do *Mycobacterium smegmatis*, além de causar irritação crônica do epitélio, contribui para a gênese do câncer de pênis (PAULA et al., 2005). O efeito protetor da circuncisão é menor quando realizado mais tardiamente, tal como evidenciado pela maior incidência de carcinoma peniano entre homens muçulmanos, em comparação com os homens judeus. Em populações que mantêm boas práticas de higiene, mas não são circuncidadas, a incidência do carcinoma aproxima-se daquelas que são circuncidadas. Relatos de fimose (ou seja, estreitamento da abertura do prepúcio) são encontrados em aproximadamente 25% dos pacientes com câncer de pênis e estão fortemente associados ao carcinoma

invasivo. Lesões pré-cancerígenas são encontradas em 15 a 20% dos pacientes (TANNURI, 1996).

Atualmente, alguns estudos do câncer de pênis mostram uma associação do vírus do papiloma humano (HPV) com ambas as lesões pré-malignas e malignas do pênis. As infecções pelo HPV geralmente acometem jovens durante a terceira década de vida. Clinicamente os pacientes apresentam verrugas anogenitais, principalmente entre a glândula, o prepúcio e o sulco coronal. Os sintomas aparecem entre 3 semanas e até 9 meses após a relação sexual com o parceiro infectado. Estudos epidemiológicos sugerem que infecções pelo HPV estejam ligadas ao desenvolvimento de cânceres genitais. No caso do carcinoma epidermóide (SCC) do pênis, a presença do vírus aumenta o risco da doença em 5 a 6 vezes. A propriedade oncogênica do HPV está relacionada à sua capacidade de se associar às regiões genômicas E6 e E7 que codificam oncoproteínas (MICALI et al., 2004)

Os diversos tipos patológicos de carcinoma epidermóide do pênis apresentam diferenças na prevalência de HPV. Foi avaliada a prevalência de DNA-HPV em diferentes subtipos histológicos de carcinoma peniano, displasia e condiloma. Segundo Rubin et al. (2001), o DNA-HPV foi detectado em 42% dos casos de carcinoma peniano, em 90% dos casos de displasia, e em 100% dos casos de condiloma.

Muitos estudos têm mostrado a presença de tipos de HPV 16 e 18 no carcinoma de pênis. No exame de 30 espécimes de câncer peniano por reação em cadeia da polimerase (PCR) e ensaios de hibridização in situ a partir de 23 pacientes, o genoma HPV-16 foi encontrado em 15 pacientes (65%), o HPV-30 em 3 pacientes (13%), e HPV-6 ou HPV-11 em 2 pacientes (9%) (BEZERA et al., 2001). Em outro estudo recente foi detectado DNA-HPV em 25 de 82 pacientes com câncer de pênis (30,5%). HPV-16 foi o tipo mais freqüente detectado (52%) (POW-SANG et al., 2002).

Outros fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de câncer de pênis incluem o tabagismo e o número elevado de parceiros sexuais, que aumentam o risco de infecção pelo HPV, além de história de escoriações repetidas (PAULA et al., 2005).

Pacientes transplantados e HIV-soropositivos apresentam um maior risco para a doença. Embora a epidemia de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) não tenha levado a um aumento da incidência de carcinoma peniano em países como Uganda, onde a infecção pelo HIV é generalizada (PARKIN et al., 1999), tem havido um aumento significativo da incidência de carcinoma verrucoso entre doentes com HIV já que a supressão imunológica é considerada um relevante fator predisponente para o carcinoma verrucoso (PIEPKORN et al., 1993)

A queixa mais comum do paciente com câncer de pênis é a presença de lesão vegetante, exofítica ou áreas de ulceração peniana. Pode manifestar-se também como ferida superficial que não cicatriza ou úlcera profunda com bordas elevadas. Estas lesões variam quanto às dimensões, sendo freqüente que o paciente procure atendimento médico tardio por falta de recursos locais, questões socioculturais, desinteresse, vergonha, culpa, desconhecimento da gravidade da doença pelo próprio paciente ou mesmo por temer o tratamento cirúrgico (NUNES et al., 2003). Infecções bacterianas secundárias são comuns, assim como áreas de necrose tumoral o que se traduz clinicamente por lesões de mau aspecto e odor característico (ROBINS & CONTRAN, 2005).

O SCC do pênis se origina, na maioria das vezes, no epitélio da mucosa da glândula, sulco coronal e prepúcio. Menos freqüentes são as lesões originadas na pele da haste peniana (ROBINS & CONTRAN, 2005). Estes tumores tendem a evoluir de maneira lenta, inicialmente superficial, invadindo a seguir o córion, o tecido esponjoso da glândula e os corpos cavernosos. A infiltração da uretra é incomum e em geral ocorre apenas nas fases avançadas da evolução da doença. A disseminação metastática em geral se faz por via linfática e, raramente, mesmo nos casos dos corpos cavernosos, por via hematogênica. O comportamento biológico desses tumores tende a ser uniforme, com disseminação para linfonodos inguinais, linfonodos pélvicos, periaórticos e raramente apresentam comprometimento visceral (POMPEO et al., 2006).

Nos casos em que se tem dificuldade de identificar a lesão primária, por permanecer oculta pelo prepúcio, a forma de apresentação clínica pode ser a de uma tumoração ou mesmo uma úlcera, com necrose, supuração ou hemorragia, na região inguinal decorrente de metástase linfonodal. A maioria dos pacientes tem, inicialmente, doença restrita ao pênis (70%-80%), linfonodos inguinais infiltrados em 20% e menos de 5% têm doença sistêmica e metástases à distância. Se tratados precocemente, os pacientes com doença localizada têm bom prognóstico (POMPEO et al, 2006).

A disseminação da doença é eminentemente por via linfática. No início, há acometimento dos linfonodos inguinais superficiais e profundos, estendendo-se depois aos ilíacos externos e internos e obturatórios na pelve. O envolvimento linfonodal é o fator prognóstico isolado mais consistente nesse tipo de neoplasia. Ressalta-se que o achado de linfonodos aumentados de volume não significa necessariamente a presença de metástase, já que em 50% dos casos essa ocorrência é determinada por um processo inflamatório (NUNES et al, 2003). Os pacientes não tratados ou cujo tratamento foi ineficaz em geral morrem por complicações secundárias às metástases

inguinais, ou seja, hemorragias por lesões tumorais de grandes vasos ou processos sépticos (POMPEO et al, 2006).

A disseminação tumoral tem relação com as características histopatológicas da lesão primária. É fato reconhecido que lesões de grandes dimensões e com histologia desfavorável têm tendência a maior disseminação. O conhecimento desses aspectos histopatológicos tem importância fundamental no planejamento terapêutico, assim como no prognóstico dos pacientes (POMPEO et al, 2006).

Microscopicamente, o SCC do pênis é constituído de células escamosas formando tumorações exofíticas ou lesões ulceradas que infiltram em diferentes graus os tecidos mais profundos. Sua graduação histológica é feita de acordo com o grau de atipia celular, o número relativo de mitoses e a presença ou ausência de pérolas córneas, pontes intercelulares e necrose tecidual. Segundo o critério de Broders, o SCC do pênis é classificado em três categorias (Tabela 1): bem diferenciado (representa 70% a 80% dos casos); moderadamente diferenciado e indiferenciado. Os 20 ou 30% restantes apresentam aspectos histológicos diferentes sendo classificados como do tipo basalóide, verrucoso, papilífero e sarcomatóide (POMPEO et al., 2006).

**TABELA 1:** Classificação histológica do carcinoma epidermóide do pênis (POMPEO, et al., 2006).

<b>Grau</b>	<b>Diferenciação</b>	<b>Atipia celular</b>	<b>Mitose</b>	<b>Pontes intercelulares</b>	<b>Células córneas</b>
<b>I</b>	Diferenciada	pequena	Poucas	presentes	freqüente
<b>II</b>	Moderada	média	Razoáveis	raras	pouco freqüente
<b>III</b>	pouco diferenciada	grande	abundantes	ausentes	Ausente

Como os limites de graduação não são bem definidos, por vezes pode haver discordância diagnóstica entre patologistas. É importante destacar a agressividade biológica crescente conforme as células tumorais tornem-se mais indiferenciadas. Assim, a probabilidade de metástases linfonodais ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes com tumores bem diferenciados, 50% dos moderadamente diferenciados e 80% dos indiferenciados (POMPEO & BILLIS, 2003).

A disponibilidade de anticorpos monoclonais tem facilitado a identificação de constituintes ou marcadores celulares, localizados no núcleo, citoplasma ou membrana externa, como a categorização de tumores malignos indiferenciados, categorização de leucemias e linfomas, determinação de local de origem de tumores

metastáticos e detecção de moléculas com significado terapêutico ou prognóstico (ROBINS & CONTRAN, 2005).

O conceito de marcadores moleculares está relacionado a fatores e/ou substâncias que podem identificar a presença ou a predisposição a determinado tipo de câncer. Esses marcadores podem estar associados a alterações em determinadas regiões genômicas, como mutações em genes de predisposição, por exemplo, como também podem estar relacionados a expressão de alguns antígenos em tumores e a presença de substâncias específicas na circulação sistêmica. Conhecer os principais marcadores moleculares do câncer pode ser de fundamental importância para a identificação de indivíduos geneticamente predispostos, além da detecção precoce da doença (FIGUEIREDO et al., 2003).

O Ki67 é uma proteína nuclear que ajuda a identificar as frações de crescimento dos tumores. É expressa em todas as fases do ciclo celular: G1, S, G2 e M. No entanto, é ausente nas células que saem do ciclo celular e entram na interfase ou fase G0. Por conseguinte, Ki67 pode identificar as células que se mantêm dentro do ciclo celular. Sua localização é complexa e específica dentro do núcleo, e se altera durante o ciclo celular, isto é, movendo-se do interior do nucléolo para a camada pericromossomal durante a mitose (BROWN & GATTER, 2002). Até o momento, não se tem o conhecimento exato sobre a função da proteína Ki67 (BROWN & GATTER, 2002; VAN DE PUTTE et al., 2004). Ela é descrita como uma proteína possivelmente associada ao nucléolo e aos componentes fibrilares, bem como um fator essencial para a síntese de ribossomos durante a divisão celular (BROWN & GATTER, 2002).

Durante a mitose, a proteína Ki67 sofre fosforilações e desfosforilações. Sabe-se que é suscetível à ação de proteases e a estrutura sugere que a sua expressão seja regulada por via proteolítica. Ela é estritamente regulada o que sugere, portanto, que a proteína Ki67 seja vital para a proliferação celular (BROWN E GATTER, 2002).

Um estudo demonstrou que a proteína Ki67 está localizada à crescente borda verrucosa de tumores do pênis indicando que esta área é onde está ocorrendo atividade proliferativa (MUNNER et al., 2008). Outro indica ainda que o Ki67 está correlacionado com grau de tumores no câncer de pênis e pode indicar um maior risco de metástase nodal (BERDJIS et al., 2005).

Faria et al. (2000) relataram que 73% dos SCCs de pênis apresentam marcação positiva para o Ki67. Nos 26 pacientes estudados não se estabeleceu relação estatisticamente significativa entre o padrão de marcação com o grau e o estágio da neoplasia, nem com a sobrevivência dos pacientes.

O ciclo celular é regulado por uma seqüência de ativação e inativação de várias ciclinas-quinases dependentes em diferentes estágios do ciclo celular. Há vários

pontos de controle ao longo do ciclo para checar a existência de algum dano celular que possa comprometer a síntese de DNA. Neste ponto a célula pode ser levada a apoptose (morte celular programada) ou mantida no ciclo celular. A passagem de G1 para S é determinada, entre outros eventos, pela ação da ciclina D e das CDKs 4 e 6. Na fase G1, a ligação entre a ciclina D e CDK4 ou CDK6 irá fosforilar a proteína do retinoblastoma (pRB). Este evento provocará a liberação do E2F, fator de transcrição de genes essenciais à síntese de DNA, desencadeando a replicação do DNA e progressão para a fase S (BEHAR et al., 2008).

A proteína p16 está relacionada ao controle do ciclo celular, inativando sua progressão, por meio da inibição do complexo ciclina D/CDK4 e 6. A mutação ou deleção do gene p16 pode afetar o balanço entre a proteína p16 e ciclina D, resultando em crescimento celular anormal (oncogênese) (MA et al., 2004; SANTOS et al., 2004; FOCCHI et al., 2007). Carcinomas associados ao HPV são caracterizados por uma hiperexpressão do marcador p16 (MA et al., 2004; SANTOS et al., 2004) que é detectável pela imunohistoquímica.

A proteína p16 tem sido proposta como um biomarcador que permite a identificação inequívoca das células displásicas e células neoplásicas, tornando o diagnóstico mais específico (SANTOS et al., 2004; FOCCHI et al., 2007). Em um estudo atual, os autores sugerem que o p16 pode auxiliar a definir o diagnóstico dos casos inconclusivos entre lesão intra-epitelial de baixo grau (LIE-BG) e lesão intra-epitelial de alto grau (LIE-AG) (BEHAR et al., 2008). Estudo recente em ratos, onde a proteína p16 foi mutada ou deletada, mostra um aumento na incidência de determinados tipos de câncer nesses animais (FIGUEIREDO et al., 2003).

Ferreux et al (2003) analisaram a expressão imunohistoquímica da p16 em carcinoma de pênis e verificaram uma marcação significativamente mais intensa em tumores HPV positivos. Os autores sugerem, então, uma participação importante de proteínas virais, em especial a proteína E7, na desregulação da via de controle de cinética celular comandada por este antígeno supressor de tumor na carcinogênese peniana.

Buscando analisar o papel da p16 como indicador de progressão tumoral em tumores malignos de pênis, Kreuter et al (2008) analisaram a expressão imunohistoquímica deste antígeno em casos de neoplasia intraepitelial peniana. Foi observada expressão positiva em todos os casos e verificada a existência de correlação entre a imunoexpressão da p16 e o grau histológico da lesão, bem como com a identificação do HPV16. Os autores concluem que a expressão imunohistoquímica desta proteína pode, portanto, funcionar como marcador de progressão biológica de neoplasias intraepiteliais penianas.

Prowse et al (2008) demonstraram uma elevada prevalência de HPV16 e expressão positiva da p16 em lesões de pênis e propuseram que tais resultados indicariam a inter-relação entre constituintes virais e que a proteína em questão desempenha um papel importante na carcinogênese neste sítio anatômico.

Na série de 22 casos de câncer de pênis oriundos de pacientes Quenianos, Senba et al.,(2009) não observaram correlação estatisticamente significativa entre a expressão da p16 e a detecção molecular do HPV, sugerindo que a carcinogênese peniana associada ao citado vírus pode ocorrer por mecanismos distintos daqueles envolvendo a inativação funcional desta proteína.

Estudos conduzidos por Stankiewicz et al (2009) demonstraram que tanto a infecção pelo HPV quanto os distúrbios na via de regulação da cinética celular associada a proteína p16 não parecem estar envolvidos na patogênese da variante verrucosa do carcinoma epidermóide do pênis (carcinoma verrucoso). Além disso, os autores ainda sugerem que, pela baixa positividade não só para o genoma HPV e para a p16, como também do marcador de proliferação celular Ki67, o carcinoma verrucoso e o carcinoma epidermóide usual (invasivo) podem representar lesões biológica e etiopatogenicamente distintas.

## REFERÊNCIAS

BARBOSA JÚNIOR, A. A.; ATHANÁZIO, P. R. F.; OLIVEIRA, B. CÂNCER DO PÊNIS Estudo da sua patologia geográfica no Estado da Bahia, Brasil. Rev. Saúde públ., S. Paulo, 1984; 18: 429 – 35.

BEHAR, M. de M.; SALSEDO, P.; SILVEIRA, G. P.G.; ZETTLER, C. G. A expressão da proteína p16 e herpes simples vírus tipo 2 em lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(2):61-6.

BEZERRA AL, LOPES A, SANTIAGO GH, RIBEIRO KC, LATORRE MR, VILLA LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. Cancer. 2001;91:2315-21.

BLEEKER, M. C. G.; HEIDEMAN, D. A. M.; SNIJDERS, P. J. F.; HORENBLAS, S.; DILLNER, J.; MEIJER, C. J. L. M. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. World J Urol. ,2008; 182:2721-7.

BROWN, D.C.; GATTER, K.C. Ki67 protein: the immaculate description? Histopathology. 2002;40:2-11.

FARIA, S. M.; MARTINS, A. C. P.; LLORACH-VELLUDO, M. A. S.; SUAID, TUCCI JR, S.; COLOGNA, A. J.; OKANO, N. Imunoexpressão do Ki67 no carcinoma do pênis. Acta Cir. Bras. 2000, 15(2):31-33.

FAVORITO, L. A.; NARDI, A. C.; RONALSA, M.; ZEQUI, S. C.; SAMPAIO, F. J. B.; GLINA, S. Epidemiologic Study on Penile Câncer in Brazil. Brazilian Society of Urology, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. 2008,34 (5) 587-593.

FERNANDES, M. G. M.; FERREIRA, F. V. A.; FERREIRA, S. N. H; LIMA, S. M. S. L.; ROCHA FILHO, F. D.; RIBEIRO, A. V. M. F.; RABENHORST, S. H.; MESQUITA, S. M.; FERREIRA, G.; AMORIM, L. H. M. MIB-1 and p53 in penile intraepithelial and invasive squamous HPV- relate lesion. Revista brasileira de cancerologia. 2002; 48(1):29-37.



FERREUX E, LONT AP, HORENBLAS S, GALLEE MP, RAAPHORST FM, VON KNEBEL DOEBERITZ M, MEIJER CJ, SNIJDERS PJ. 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. J Pathol. 2003 Sep;201(1):109-18.

FIGUEIREDO, L. C.; CORDEIRO, L. N.;ARRUDA, A.P.;CARVALHO,M. D. F.; RIBEIRO,E. M.; COUTINHO, H. D. M.; Skin cancer: main molecular markers of cutaneous melanoma. Revista Brasileira de Cancerologia. 2003, 49(3): 179-183.

FOCCHI, GR, SILVA, ID, NOGUEIRA-DE-SOUZA, NC, DOBO, C.; OSCHIMA, CT, STAVALE, JN. Immunohistochemical expression of p16(INK4A) in normal uterine cervix, nonneoplastic epithelial lesions, and low-grade squamous intraepithelial lesions. J Low Genit Tract Dis. 2007;11(2):98-104.

KREUTER A, BROCKMEYER NH, WEISSENBORN SJ, GAMBICHLER T, STÜCKER M, ALTMAYER P, PFISTER H, WIELAND U; German Competence Network HIV/AIDS. Penile intraepithelial neoplasia is frequent in HIV-positive men with anal dysplasia. J Invest Dermatol. 2008 Sep;128(9):2316-24.

LOPES, A.; HIDALGO, G. S.; KOWALSKI, L. P.; TORLONI, H.; ROSSI, B. M.; FONSECA, F. P. Prognostic factors in carcinoma: of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol. 2006;156:1637-41.

MA L, FISK JM, ZHANG RR, ULUKUS EC, CRUM CP, ZHENG W. Eosinophilic dysplasia of the cervix: a newly recognized variant of cervical squamous intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol. 2004;28(11):1474-84.

MARTINS, G. B.; REIS, S. R. A.; SILVA, T. M. C.; Expressão do colágeno I em carcinomas epidermóides da cavidade oral. Pesqui Odontol Bras. 2003;17(1):82-8.

MICALI, G.;NASCA, M. R.; INNOCENZI, D.;SCHWARTZ, R. Penile Cancer A.Catania and Rome, Italy; and Newark, New Jersey by the American Academy of Dermatology, 2004,30(2):311-20.

MUNEER, A.; KAYES, O.; AHMED, H. U.; ARYA, M.; MINHAS, S. Molecular prognostic factors in penile cancer. World J Urol. 2008; 27(2), 161-7.

NAMIYAMA, G. M. Avaliação das expressões imunocitoquímicas das proteínas p16INK4a e Ki67 em esfregaços cérvico-vaginais colhidos em base líquida, com diagnóstico citológico negativo e ASC-US, com *Captura Híbrida 2* e/ou *PCR* positivos

para HPV de alto risco”. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Ciências – Coordenadoria de Controle de Doenças da secretaria de Estado de São Paulo. São Paulo, 2007.112p.

NUNES, D. S.; MAGALHÃES, F. J. S.; CASTRO, M. V.; BROLIO, C. H.; AMARAL, V. F.; BARBOSA, C. A.; SILVA, A. L. Clinical and histological diagnosis of penis cancer: the importance of biopsy by the surgeon. *Rev Med Minas Gerais*. 2003; 13(4):248-50.

PARKIN DM, WABINGA H, NAMBOOZE S, WABWIRE-MANGEN F. AIDS-related cancers in Africa: maturation of the epidemic in Uganda. *AIDS* 1999;13:2563-70.

PAULA, A. A. P.; NETO, J. C. A.; CRUZ, A. D.; JÚNIOR, R. F. Penile squamous carcinoma: epidemiological, histopathological, viral influence and surgical considerations. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2005; 51(3): 243-252.

PIEPKORN M, KUMASAKA B, KRIEGER JN, BURMER GC. Development of human papillomavirus-associated Buschke-Loewenstein penile carcinoma: during cyclosporine therapy for generalized pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29:321-5.

POMPEO A. C. L., KOFF W., DAMIÃO R., CARRERETTE F. B., MARTINS P. C. V., ORNELLAS A. A., MATTOS J. R. D., GIL A. O., DUBOURCQ F., CARVALHAL G., SABANEEFF J., CAPONERO R., RUI FILHO R. T. F., CLARK. O Câncer de pênis parte I. *Sociedade Brasileira de Urologia*. Projeto Diretrizes. 2006; 7-10.

POMPEO, A. C. L.; BILLIS, A. Carcinoma epidermóide do pênis. *Official Journal of the Brazilian Society of Urology*. 2003; 29 (Supl.1): 44-50.

POW-SANG,M.R.; BENAVENTE,V. ;POW-SANG,J.E.; MORANTE,C.;MEZA,L.; BAKER,M.; POW-SANG,J.M. Cancer of the penis. *Câncer control*.2002,9(4):305-314.

PROWSE, D.M.; KTORI, E.N.; CHANDRASEKARAN, D.; PRAPA, A.; BAITHUN, S. Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *British Journal of Dermatology*. 2008; 158, 261–265.

RIPPENTROP J. M., JOSLYN S. A., KONETY B. R.. Squamous cell carcinoma of the penis evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer*. 2004; Sep 15;101(6):1357-63.

ROBINS, S. L.; CONTRAN, R. S. Bases Patológicas das Doenças.7<sup>o</sup> ed, editora elsevier cap 7 e 21.2005.

RUBIN, M. A.; KLETER, B.; ZHOU, M.; AYALA, G.; CUBILLA, A. L.; QUINT, W. G. V.; PIROG, E. C. Detection and Typing of Human Papillomavirus DNA in Penile Carcinoma. Evidence for Multiple Independent Pathways of Penile Carcinogenesis. American Journal of Pathology. 2001; 159(4):1211-8.

SANTOS M, MONTAGUT C, MELLADO B, GARCÍA A, RAMÓN Y CAJAL S, CARDESA A, PUIG-TINTORÉ LM, ORDI J. Immunohistochemical staining for p16 and p53 in premalignant and malignant epithelial lesions of the vulva. Int J Gynecol Pathol. 2004; 23(3):206-14.

SCHEINER M. A., CAMPOS M. M., ORNELLAS A. A., CHIN E. W., ORNELLAS M. H., ANDRADA-SERPA M. J.. Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. Int Braz J Urol. 2008; 34(4):467-74.

SENBA M, BUZIBA N, MORI N, WADA A, IRIE S, TORIYAMA K. Detection of Human papillomavirus and cellular regulators p16INK4a, p53, and NF-kappaB in penile cancer cases in Kenya. Acta Virol. 2009;53(1):43-8.

SLATON J. W., MORGENSTERN N, LEVY DA, SANTOS M. W. Jr, TAMBOLI P., Ro J. Y. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. J Urol. 1997;165(4):1138-42.

SOLSONA E, ALGABA F, HORENBLAS S, PIZZOCARO G, WINDAHL T: European Association of Urology. EAU Guidelines on Penile Cancer: Eur Urol. 2004; 46: 1-8.

STANKIEWICZ E, KUDAHETTI S. C., PROWSE D. M., KTORI E, CUZICK J, AMBROISINE L, ZHANG X, WATKIN N, CORBISHLEY C, BERNEY D.M. HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. Mod Pathol. 2009, 22(9):1160-8.]

TANNURJ, U. Phimosis, Circumcision and Postectomy: ConSCCts and Controversies. *Pediatrics (são Paulo)*,1996.18 (1):8-11.

VAN DE PUTTE G., KRISTENSEN G. B., Lie K., BAEKELANDT M., HOLM R., L. Cyclins and proliferation markers in early squamous cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004;92:40-46.

## **CAPÍTULO 2**

### **PREVALÊNCIA DO CÂNCER DE PÊNIS NO ESTADO DE SERGIPE/BRASIL ENTRE 1995-2005**

## **Prevalência do câncer de pênis no estado de Sergipe/Brasil entre 1995-2005.**

Prevalence of penile cancer in Sergipe/Brazil between 1995 to 2005.

Mônica Ribeiro de Oliveira Esmeraldo<sup>1</sup>, Fabiana Botelho de Miranda Onofre<sup>2</sup>, Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Bacharel em Biomedicina; Mestranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes

<sup>2</sup> Doutora em Medicina Teórica, Professora permanente do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes

<sup>3</sup> Doutor em Patologia, Professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes

## RESUMO

O câncer de pênis é uma doença com baixa incidência no mundo, mas um aumento nos índices epidemiológicos vem sendo observado em países de economia subdesenvolvida. Tal doença está fortemente associada a questões culturais e religiosas envolvendo fatores de risco como higiene inadequada, falta de informação, exposição ao vírus HPV, idade avançada e fimose. Apesar dos índices brasileiros ainda serem considerados alguns dos mais elevados em todo o mundo, existem apenas uns poucos relatos enfocando o perfil epidemiológico do câncer de pênis em nosso país, particularmente na região Nordeste. Desta forma, foi realizado um estudo epidemiológico de casos de câncer de pênis a partir de dados obtidos dos arquivos do Memorial Dr. Nestor Piva (Universidade Tiradentes, Aracaju/SE, Brasil), diagnosticados entre 1995 e 2005. As lesões de pênis foram classificadas em negativas para malignidade, positivas para malignidade e inconclusivas, e os casos positivos foram posteriormente analisados. Os dados obtidos dos laudos histopatológicos incluíam registro e ano do laudo, idade, cor da pele do paciente, sítio anatômico afetado, características clínicas das lesões. Estes dados foram expressos em porcentagens. Entre 130 lesões de pênis analisadas, 67% eram benignas e 31% malignas, enquanto que 2% foram interpretadas como inconclusivas. O carcinoma epidemóide foi a malignidade mais comum, correspondendo a cerca de 87% dos cânceres de pênis. Em Sergipe, a maioria dos casos procedeu de cidades do interior do Estado e a faixa etária mais afetada foi aquela entre 36 e 45 anos. A glândula e o prepúcio foram os sítios anatômicos de maior ocorrência, totalizando 40% dos casos. Sugere-se que a prevalência do câncer de pênis em Sergipe apresenta singularidades que a distingue do perfil traçado para a população brasileira em geral. Contudo, tais particularidades poderiam refletir as divergências sócio-econômicas e culturais que caracterizam as regiões brasileiras com índices de desenvolvimento humano mais baixos.

**Palavras-chaves:** câncer de pênis, carcinoma epidemóide, epidemiologia

## **ABSTRACT**

Penile cancer is a disease with low incidence worldwide, but an increase in the epidemiologic rates is observed in underdeveloped countries. The disease is also strongly associated to cultural and religious questions involving risk factors, such as improper hygiene, lack of health care information, exposure to HPV, older ages and phimosis. Despite the Brazilian rates of this disease are still considered some of the highest ones in the whole world, there are only some few reports looking at the epidemiologic profile of penile cancer in our country, particularly in the Northeast region. Therefore, it was carried out an epidemiologic study of penile cancer cases retrieved from the files of the Memorial Dr. Nestor Piva (University Tiradentes, Aracaju/SE, Brazil), diagnosed between 1995 to 2005. The penile lesions were regarded as negative for malignancy, positive for malignancy and inconclusive, and then the positive cases were analyzed. Information obtained from the histological including data such as: register and year of the histological report, age, skin color of the patient, anatomical site affected, clinical features of the lesions. Data were expressed as percentages. Among 130 penile lesions analyzed, 67% were benign lesions and 31% were classified as cancer, whereas 2% were recorded as inconclusive diagnosis. The squamous cell carcinoma was the most commonly malignant lesion, corresponding to about 87% of the penile cancers. In Sergipe, the majority of cases originated from country towns and the age group more affected ranged from 36 to 45 years. Glans and prepuces were the most common anatomic sites of occurrence, totalizing 40% of the cases. It is suggested that the prevalence of penile cancer in Sergipe present some particularities which distinguish it from the profile traced for the Brazilian people in general. Nevertheless, such singularities might reflect social, economic and cultural differences that characterize the Brazilian regions with lower human development rates.

**Key-words:** penile cancer, squamous cell carcinoma epidemiology

## INTRODUÇÃO

O carcinoma de pênis é uma doença rara, que acomete principalmente homens na terceira idade, independentemente de sua origem étnica (POW-SANG et al., 2002; VELAZQUEZ & CUBILLA, 2007). Uma alta incidência ocorre principalmente em países com baixo índice de desenvolvimento humano (IDH) e com desenvolvimento emergente. Existe uma variação significativa em nível mundial em relação à incidência do câncer de pênis, provavelmente ligada a diferentes condições sócio-econômicas e religiosas. Na Índia, são encontradas taxas de incidência de cerca de 3,32 casos para cada 100.000 habitantes, e em alguns países da África, como Uganda, e América do Sul, a exemplo do Paraguai, a incidência varia entre 4,2 e 4,4 casos para cada 100.000 habitantes (RUBIN et al., 2001). Contrariamente, na população judia, onde a prática da circuncisão é corriqueira, os índices se aproximam de zero, entretanto o efeito protetor da circuncisão é diminuído quando a cirurgia é realizada mais tardiamente, fato evidenciado pela maior incidência de carcinoma de pênis entre os homens muçulmanos em comparação com os judeus (POW SANG et al., 2002) Países desenvolvidos apresentam índices claramente mais baixos: nos Estados Unidos, o câncer de pênis representa apenas 0,4% dos tumores malignos nos homens (CULKIN & BEER, 2003).

No Brasil a incidência do câncer de pênis é de cerca de 2,1%, sendo mais prevalente nas regiões Nordeste e Norte, onde representa a quarta neoplasia maligna em frequência no gênero masculino (5,7 e 5,3%, respectivamente) (CULKIN & BEER, 2003). A região Centro-oeste apresenta uma incidência de 3,8% enquanto as regiões Sudeste e Sul aparecem com índices de 1,4 e 1,2% respectivamente (BRUMINI, 1982).

Os tumores de pênis, de acordo com suas características histopatológicas e formas de apresentação, são classificados em: carcinoma epidermóide, carcinoma basalóide, carcinoma verrucoso, carcinoma sarcomatoso, carcinoma epidermóide da variante verrucosa e carcinoma papilar (EBLE et al., 2004; CUBILLA et al., 2001). O carcinoma epidermóide representa aproximadamente 95% das neoplasias do pênis; as restantes decorrem de metástases originadas de tumores de outros órgãos, os sarcomas e, muito raramente, melanomas. Esses tumores originam-se na glândula em 80% dos casos, no prepúcio, em 15% e, no sulco coronal, em 5% (DROLLER, 1980). A doença acomete indivíduos de baixo nível social, com maus hábitos de higiene e não circuncidados, tendo como principais fatores de risco a fimose, a idade e a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) (GURSEL et al., 1973; BRUNINI, 1982; POW-SANG et al., 2002; MICALI et al., 2006; KAYES et al., 2007).



A faixa etária mais comumente afetada é a de 50 a 70 anos, embora sejam relatados casos em indivíduos muito jovens (PIZZOCARO et al., 1997). Comumente a queixa do paciente é a presença de lesão vegetante, exofítica ou áreas de ulceração peniana. Estas lesões variam quanto às dimensões, sendo freqüente que o paciente procure atendimento médico tardiamente, por falta de recursos locais ou mesmo por temer o tratamento cirúrgico. Estes tumores tendem a evoluir de maneira lenta, inicialmente superficial, invadindo a seguir o córion, o tecido esponjoso da glândula e os corpos cavernosos. A infiltração da uretra é incomum e em geral ocorre apenas nas fases avançadas da evolução da doença. A disseminação metastática em geral se faz por via linfática e, raramente, mesmo nos casos dos corpos cavernosos, por via hematogênica. Os pacientes não tratados ou cujo tratamento foi ineficaz em geral morrem por complicações secundárias às metástases inguinais, ou seja, hemorragias por lesões tumorais de grandes vasos ou processos sépticos (JHONES 1993; POMPEO, 2006).

O diagnóstico precoce do câncer de pênis é essencial para assegurar o sucesso do tratamento. A demora na procura de atendimento médico também decorrente do baixo nível cultural dos pacientes é uma variável que prejudica o resultado do tratamento, podendo gerar distúrbios psicológicos e incapacidade funcional em grande parte dos pacientes operados. Uma grande parcela dos casos de câncer de pênis em estágio avançado necessita de tratamento cirúrgico mutilador que resulta em repercussões psicológicas e funcionais desfavoráveis, situação que dificulta a reabilitação e a reintegração social (LOPES et al., 2002; LOPES et al., 2006).

Frente a incidência relativamente elevada de neoplasias malignas penianas no nordeste brasileiro, e a inexistência de dados relativos ao estado de Sergipe, o objetivo deste estudo foi realizar um levantamento do perfil epidemiológico de casos de câncer de pênis do Arquivo do Memorial Dr. Nestor Piva (Aracaju-SE, Brasil) no período de 1995 à 2005.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Este estudo se trata de um levantamento epidemiológico retrospectivo dos casos de câncer de pênis do Arquivo do Memorial Dr. Nestor Piva com abordagem analítica quantitativa e modelo descritivo de apresentação de dados. O Memorial é constituído por todos os exames anátomo-patológicos realizados pelo Dr. Nestor Piva no respectivo Laboratório que se situava na cidade de Aracaju-SE, sendo na época o laboratório de referência no estado.

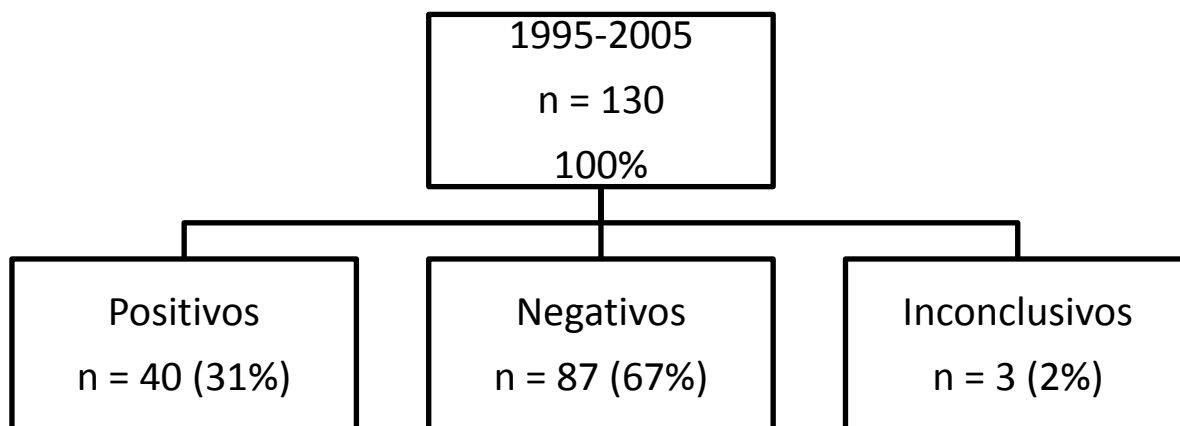
Foram estudados 130 laudos histopatológicos emitidos entre janeiro de 1995 e dezembro 2005, oriundos do Arquivo do Memorial Dr. Nestor Piva da Universidade Tiradentes (Aracaju/SE, Brasil). Foram analisados a prevalência, o percentual do câncer de pênis e as seguintes variáveis: tipo histológico, idade e procedência dos pacientes (capital ou do interior).

As amostras foram classificadas como inconclusivas, negativas para malignidade e positivas para malignidade, de modo que só os dados dos pacientes referentes às lesões classificadas na última categoria foram compilados. As lâminas foram revisadas e a confirmação do diagnóstico foi realizada por dois patologistas, de acordo com critérios morfológicos pré-estabelecidos (EBLE et al., 2004). Uma vez procedida a coleta e tabulação dos dados, realizou-se análise descritiva.

Antes da realização de qualquer procedimento de coleta de dados, o projeto foi submetido ao comitê de ética em pesquisa da Universidade Tiradentes, e aprovado com o protocolo de número 071208, conforme regulamentado pela Resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEPE).

## **RESULTADOS**

Durante o período de janeiro de 1995 a fevereiro de 2005, 130 laudos histopatológicos de lesões localizadas em “pênis” foram obtidos do banco de dados do Arquivo do Memorial Dr. Nestor Piva. A idade média da população estudada foi de 45 anos (variação: 10 meses-89 anos). As amostras foram classificadas como inconclusivas (2%), negativas para malignidade (67%) e positivas para malignidade (31%) (Figura 1), e os diagnósticos previamente emitidos foram devidamente revisados e confirmados.



**FIGURA 1:** Resultados dos laudos histopatológicos tendo como material “pênis” do banco de dados do Arquivo do Memorial Dr. Nestor Piva (Sergipe 1995-2005).

As alterações mais encontradas dentre os casos negativos para malignidade foram o condiloma acuminado, (37,93%), seguido da metaplasia escamosa (12,64%) (Tabela 1).

**TABELA 1:** Classificação dos casos negativos para malignidade. (Sergipe 1995-2005).

<b>Alterações</b>	<b>Número de casos n = 87</b>	<b>Porcentagem (100%)</b>
Condiloma acuminado	33	(37,93%)
Metaplasia escamosa	11	(12,64%)
Leucoplasias	5	(5,75%)
Papilomas	5	(5,75%)
Leucoqueratose	5	(5,75%)
Líquen esclerotrófico	5	(5,75%)
Inflamação crônica	4	(4,59%)
Cisto epidermóide	3	(3,44%)
Líquen plano	2	(2,30%)
Hemangioma intramuscular	1	(1,15%)
Dermatite	1	(1,15%)
Molusco contagioso	1	(1,15%)
Queratose	1	(1,15%)

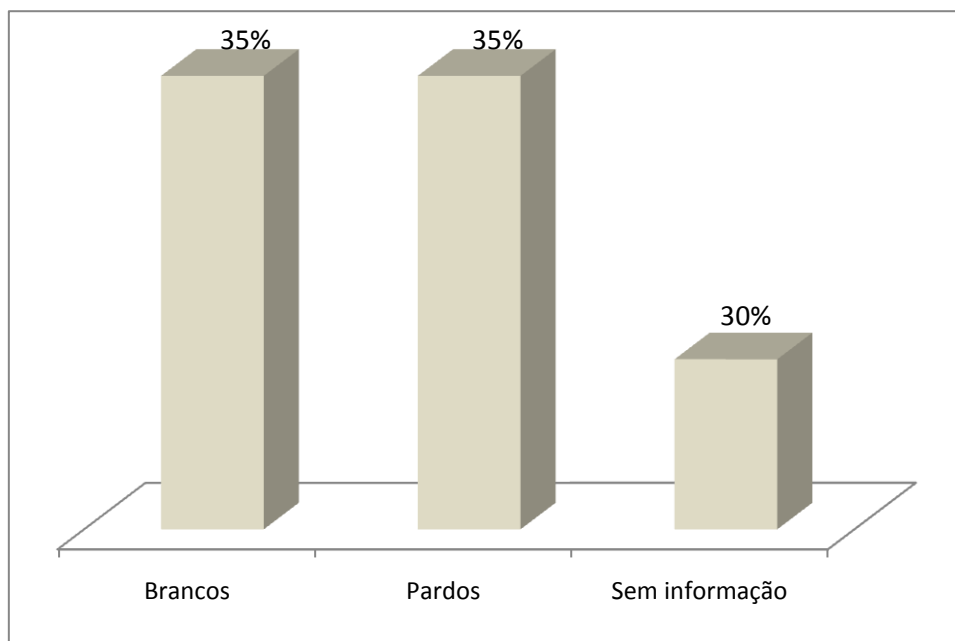
Verruga vulgar	1	(1,15%)
Névus melanocítico	1	(1,15%)
Pólipo hiperplásico	1	(1,15%)
Cisto sebáceo	1	(1,15%)
Névus verrucoso	1	(1,15%)
Dermatofibroma	1	(1,15%)
Abcesso	1	(1,15%)
HPV infeccioso	1	(1,15%)
Lifangioma capilar	1	(1,15%)
Infecção atípica	1	(1,15%)

A faixa etária entre 36 e 45 anos foi a mais freqüente entre os pacientes com diagnóstico positivo para malignidade (Tabela 2). Somente dois pacientes com idade inferior a 35 anos tiveram resultado positivo para malignidade. O paciente mais jovem com diagnóstico positivo tinha 17 anos e o mais idoso, 89 anos.

**TABELA 2:** Distribuição dos casos de câncer de pênis de acordo com a faixa etária. (Sergipe 1995-2005).

Faixa etária	Câncer de pênis n = 40	Porcentagem (100%)
< 26 anos	1	(2,5%)
27-35 anos	1	(2,5%)
36-45 anos	14	(35,0%)
46-55 anos	8	(20,0%)
56-65 anos	7	(17,5%)
>66anos	9	(22,5%)

Em relação à cor da pele dos pacientes, apesar de 70% dos pacientes terem sido classificados equitativamente como brancos e pardos, 30% dos laudos não traziam informações relativas a cor da pele ou qualquer indicação de etnia que pudessem ser usadas para a classificação dos sujeitos (Figura 2).



**FIGURA 2:** Classificação dos pacientes com câncer de pênis por cor da pele (Sergipe 1995-2005).

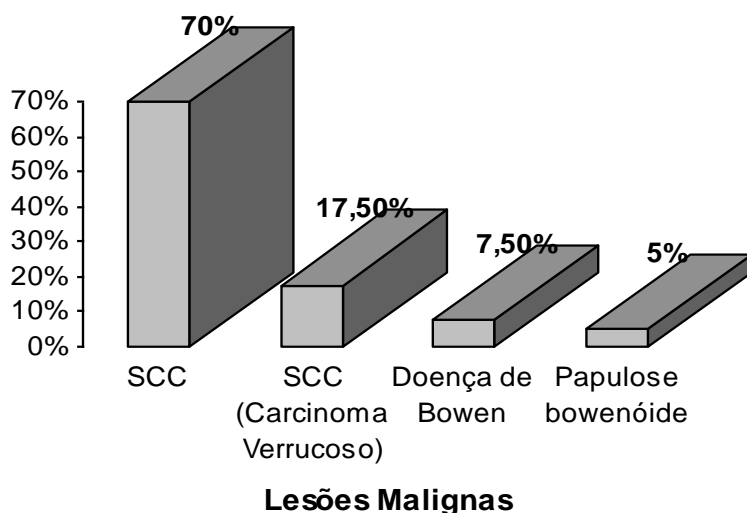
A maioria dos pacientes com câncer de pênis era oriunda do interior do estado de Sergipe (65%), enquanto que apenas 17,5% eram procedentes da capital. Um paciente não residia no Estado (2,5%). Em 15% dos laudos não havia informação sobre a procedência dos indivíduos (Tabela 3).

**TABELA 3:** Distribuição dos pacientes com câncer de pênis de acordo com local de residência (Sergipe 1995-2005).

Localidades	Nº de pacientes n = 40	Porcentagem (100%)
Aracaju	7	(17,5%)
Interior de Sergipe	26	(65%)
Bahia	1	(2,5%)
Não informado	6	(15%)

De acordo com a análise histopatológica dos casos, a maioria das lesões malignas foi diagnosticada como SCC (carcinoma de células escamosas), correspondendo a 87,5% da amostra, sendo que 70% destes (28 casos) representavam a forma invasiva clássica da neoplasia, enquanto que 17,5% (7 casos)

se constituíram da forma verrucosa. Por outro lado, as formas malignas não-invasivas representaram, em conjunto, apenas 12,5% do total de lesões encontradas (Figura 3).



**Figura 3:** Distribuição dos pacientes com câncer de pênis de acordo com o tipo de tumor maligno (Sergipe 1995-2005).

Dos casos positivos para malignidade, 20% dos tumores acometeram a glândula, 20% o prepúcio, 15% a pele do pênis, 5% o meato para-uretral, 2,5% os linfonodos inguinais e 2,5% o prepúcio e a glândula. Os 35% restantes foram relatados apenas como “material pênis” sem especificar a região peniana do material enviado para análise histopatológica (Tabela 4).

**TABELA 4:** Distribuição dos pacientes com câncer de pênis de acordo com o local do tumor (Sergipe 1995-2005).

Local do tumor	Número de pacientes n = 40	Porcentagem (100%)
Glândula	8	(20%)
Prepúcio	8	(20%)
Pele do pênis	6	(15%)
Meato para-uretral	2	(5%)
Linfonodos inguinais	1	(2,5%)
Prepúcio e glândula	1	(2,5%)
Pênis	14	(35%)

## DISCUSSÃO

Dentre os 130 pacientes estudados ao longo de 10 anos foi obtido um registro de 87 casos classificados como negativo para malignidade e 40 casos classificados como positivo para malignidade. Nos pacientes diagnosticados como negativo para malignidade, uma fração considerável de casos de condiloma acuminado foi encontrada. Corroborando estes achados, a elevada frequência de condilomas já havia sido reportada em estudos prévios, e sua ocorrência parece ter uma relação direta com o comportamento sexual dos indivíduos acometidos, posto que esta lesão é sabidamente sexualmente transmissível (MAYMON et al., 1994; LY et al, 2006).

Neste estudo, a maioria dos pacientes com câncer tinha entre 36 e 45 anos. De forma geral, a faixa etária mais acometida por câncer de pênis varia de acordo com as singularidades de cada população estudada. A maioria dos estudos epidemiológicos realizados no Brasil converge na opinião de que os pacientes mais afetados pela doença em questão fazem parte da faixa etária maior ou igual a 60 anos (POMPEO & BILLIS, 2003; PAULA et al, 2005; FAVORITO et al., 2008), indicando que, na população analisada neste estudo, o câncer de pênis parece afetar pacientes mais jovens. Ressalta-se que estudos epidemiológicos dessa natureza na região nordeste, onde encontramos um dos menores índices de desenvolvimento humano do país, ainda são raros e pouco expressivos. Relatos prévios efetuados na Bahia (BARBOSA JR. et al., 1984), duas décadas atrás, já apontavam para uma maior frequência das lesões malignas do pênis em pacientes acima de 45 anos. A interpretação destes dados, contudo, deve ser realizada com cautela, especialmente em razão da falta de padronização nas faixas etárias utilizadas em cada estudo e nas particularidades sócio-econômicas e culturais de cada população estudada. No entanto, é possível sugerir que o estado de Sergipe, assim como a Bahia, seu vizinho territorial (BARBOSA JR. et al., 1984), parece apresentar uma distribuição etária de casos de câncer de pênis distinta daquela descrita na literatura vigente, talvez pelo fato dessa população esta mais vulnerável a vários fatores de risco para a doença: além da falta de informação sobre a mesma (BOTEGA et al., 1996).

No nosso estudo, obtivemos um percentual igual de prevalência entre pardos e brancos. O Programa Nacional de Registro de Câncer dos EUA revelou uma incidência média de 0,7 casos novos por 100.000 homens em 2001, sendo 0,8 para brancos 0,5 para negros e 0,7 para pardos. Relatórios adicionais, todavia divulgaram uma tendência de maior incidência entre os negros, na proporção de 2:1 (PAULA et al., 2005). Em 1984, Barbosa jr e colaboradores publicaram o resultado de um estudo similar onde houve a predominância de pardos (60%), seguindo-se em ordem de

freqüência dos negros (22%) e brancos (18%). A divergência entre os autores para definir uma tendência do câncer de pênis a favor de determinado fenótipo para cor de pele é aceitável já que esse é um critério vulnerável por se tratar de um país como o Brasil com mais de 500 anos de miscigenação e discriminação racial. As pessoas tendem a se classificar como morenas ou pardas mesmo quando são negras como se assim negassem suas características numa fuga inconsciente da discriminação racial (SALZANO, 2005). Uma vez que esse dado é descrito pelo próprio paciente e o estudo é retrospectivo não podemos afirmar com certeza qual o fenótipo, relacionado à cor de pele, de predileção dessa doença.

O tipo de câncer de maior prevalência encontrado no nosso estudo foi o carcinoma epidermóide invasivo do pênis, o que corrobora relatos prévios na literatura (POMPEO & BILLIS, 2003; PAULA, et al., 2005; SOLSANA, et al., 2006; FAVORITO, et al., 2008). Tem sido demonstrado que cerca de 95% dos cânceres de pênis são carcinomas de células escamosas (SCC). Os 5% restantes são as neoplasias primárias não escamosas, sarcomas, melanomas, carcinomas de células basais e linfomas (STANICK, et al., 2003; BLEEKER, et al., 2009). Além disso, a freqüência substancialmente maior do SCC invasivo em detrimento das formas não invasivas de malignidade peniana (doença de Bowen e papulose bowenoide) observada neste estudo também parece sustentar os relatos de que os cânceres de pênis são diagnosticados em fases avançadas, refletindo sobremaneira no grau de agressividade do tratamento preconizado (LOPES, et al., 2006).

A ocorrência do SCC está ligada à presença de fimose, higiene inadequada e infecções virais (POMPEO, et al. 2006). O SCC se origina, na maioria das vezes, no epitélio da mucosa da glândula, sulco coronal e prepúcio. Menos freqüentes são as lesões originadas na pele da haste peniana (ROBINS & CONTRAN, 2005). A evolução do SCC é insidiosa, com progressão loco-regional previsível. Esses tumores originam-se na glândula em 80% dos casos, no prepúcio em 15% e no sulco coronal em 5% (POMPEO, et al. 2006). No presente estudo, 20% dos tumores se originaram na glândula, 20% na pele do prepúcio e 15% na pele do pênis; no restante dos casos encontramos o material de análise tumoral, provenientes de regiões menos comuns como meato para-uretral e linfonodos inguinais. Em 35% dos pacientes com SCC, o local exato da origem do tumor não foi informado, apenas generalizado como sendo pênis. Talvez os números que somariam um maior percentual para a glândula estejam nesse grupo de local de origem: pênis. De acordo com Stancik et al. (2003), o carcinoma do pênis inicialmente ocorre na glândula em 48% dos casos, no prepúcio em 25%, na glândula e prepúcio 9%, sulco coronal 6% e pele do pênis 2%. A glândula é uma região bastante propícia ao início do desenvolvimento do câncer de pênis por estar



mais disponível à atuação dos fatores de risco como infecção por HPV. É um ambiente propício à proliferação microbiota já que a cobertura do prepúcio auxilia na manutenção de um ambiente úmido e favorável à atividade microbiana proliferativa. Além disso, maus hábitos higiênicos ajudam no acúmulo de esmegma viabilizando ainda mais a instalação da doença.

A análise dos resultados sugere que a distribuição epidemiológica do câncer de pênis no estado de Sergipe apresenta singularidades que a distingue do perfil traçado para a população brasileira. No entanto, essas particularidades poderiam refletir as diferenças sócio-econômicas e culturais que separam as regiões com menores índices de desenvolvimento humano daquelas mais desenvolvidas. Esta divergência vem suscitar a premência da realização e divulgação de estudos posteriores no Norte e Nordeste, devendo ser coordenados em uma sistêmica multicêntrica, a fim de esclarecer as variações epidemiológicas desta lesão em todo o território brasileiro.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos aos alunos de iniciação científica do Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Instituto de Tecnologia e Pesquisa (ITP), Maria Izabel Rezende e Erick Vieira, pela valorosa contribuição na compilação dos dados deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

BARBOSA JÚNIOR, A. A.; ATHANÁZIO, P. R. F.; OLIVEIRA, B. CÂNCER DO PÊNIS Estudo da sua patologia geográfica no Estado da Bahia, Brasil. Rev. Saúde públ, S. Paulo, 1984;18:429-35.

BOTEGA, J. N., D'ANCONA, L. A. C., MORAES, C., LAVOURA JR., S. N., SANTOS, K. J. NETTO JR., R. N. Sexualidade em pacientes submetidos a penectomia por câncer de pênis, Brasil. Rev. Bras. Cancerol. 1996; 42(1):60-65.

BRUNINI, R. Câncer do Brasil: dados histopatológicos 1976-80: resultados. RJ: Campanha Nacional de Combate ao Câncer; Ministério da Saúde, 1982;. p.118.

CUBILLA, A. L.; REUTER, V.; VELAZQUEZ, E.; PIRIS, A.; SAITO, S.; YOUNG R. H. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol. 2001; 9:111-20.

CULKIN, D. J.; BEER, T. M. Advanced penile carcinoma. J Urol. 2003. 170 (2 Pt 1):359-65.

DROLLER, M. J. Carcinoma of the penis: an over view. Urol Clin North Am. 1980. 7:783-4.

EBLE, J. N.; SAUTER, G.; EPSTEIN, J. I.; SESTERHENN, I. A. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon, 2004.

FAVORITO, L. A.; NARDI, A. C.; RONAL, S. A. M.; ZEQUI, S. C.; SAMPAIO, F. J. B.; GLINA, S. Epidemiologic Study on Penile Câncer in Brazil. Brazilian Society of Urology, Rio de Janeiro, RJ, Brazil 2008. vol.34 (5) 587-593.

GURSEL, E. O.; GEORGOUNTZOS, C.; USON, A. C.; MELICOW, M. M.; VEENEMA, R. J. Penile cancer. Urology. 1973. 1:569-78.

JONES, W. G.; FOSSA, S. D.; HARMERS, H.; VAN DEN BOGAERT, W. Pênis cancer: review by the Joint Committee of the European organization for Research and

Treatment of Cancer (EORT) Genitourinary and Radiotherapy Groups. J Surg Oncol. 1993; 149: 59-63.

KAYES, O.; AHMED, H. U.; ARYA, M.; MINHAS, S. Molecular and genetic pathways in penile cancer. The Lancet Oncology. 2007; 8:420–9.

LOPES, A.; FONSECA, F. P.; ROSSI, B. M.; MAIA, M. A. C. Carcinoma espinocelular do pênis. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 2a ed. São Paulo: Âmbito Editores. 2002. p 570-2.

LOPES, A.; HIDALGO, G. S.; KOWALSKI, L. P.; TORLONI, H.; ROSSI, B. M.; FONSECA, F. P. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol. 2006;156:1637-41.

LOPES, A.; FONSECA, F. P.; ROSSI, B. M.; MAIA, M. A. C. Carcinoma espinocelular do pênis. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 2 ed.SP, 2002.p 570-2.

LY F, GUÉYE N, SAMB ND, SOW PS, NDIAYE B, MAHÉ A. Prospective study of sexually transmitted infections in Dakar, Senegal Med Trop 2006; 66(1):64-8.

MAYMON R, BAR-SHIRA MAYMON B, COHEN-ARMON M, HOLTZINGER M, LEIBOVICI J. Enhancing effect of ATP on intracellular adriamycin penetration in human ovarian cancer cell lines. Biochim Biophys Acta. 1994 11;1201 (2):173-8.

MICALI, G.; NASCA, M.R.; INNOCENZI, D.; SCHWARTZ, R. A. Penile Cancer. J Am Acad Dermatol. 2006; 54:369-391.

PAULA, A. A. P.; NETO, J. C. A.; CRUZ, A. D.; JÚNIOR, R. F. Penile squamous carcinoma: epidemiological, histopathological, viral influence and surgical considerations. Revista Brasileira de Cancerologia 2005; 51(3): 243-252.

PIZZOCARO, G.; PIVA, L.; BANDIERAMONTE, G.; TANA, S. Upto- date management of carcinoma of the penis. Eur Urol. 1997; 32: 5-15.

POMPEO, A. C. L.; BILLIS, A. Carcinoma epidermóide do pênis. Official Journal of the Brazilian Society of Urology. 2003, Vol. 29 (Suppl.1): 44-50.

POMPEO A. C. L., KOFF W., DAMIÃO R., CARRERETTE F. B., MARTINS P. C. V., ORNELLAS A. A., MATTOS J. R. D., GIL A. O., DUBOURCQ F., CARVALHAL G., SABANEEFF J., CAPONERO R., RUI FILHO R. T. F., CLARK. O Câncer de pênis parte I. Sociedade Brasileira de Urologia. Projeto Diretrizes. 2006; 7-10.

POW-SANG, M.R.; BENAVENTE, V.; POW-SANG, J.E.; MORANTE, C.; MEZA, L.; BAKER, M.; POW-SANG, J. M. Cancer of penis. Canc Contr J. 2002; 9 (4): 305-14.

ROBINS, S. L.; CONTRAN, R. S. Bases Patológicas das Doenças. 7<sup>o</sup> ed elsevier. 2005. cap 7 e 21.

SALZANO, M. F., Raça Racismo e Direitos Humanos . Horizontes Antropológicos, Porto Alegre, 2005; 11 (23): 225-227.

RUBIN, M. A.; KLETER, B.; ZHOU, M.; AYALA, G.; CUBILLA, A. L.; QUINT, W. G. V.; PIROG, E. C. Detection and Typing of Human Papillomavirus DNA in Penile Carcinoma. Evidence for Multiple Independent Pathways of Penile Carcinogenesis. American Journal of Pathology. 2001; 159(4):1211-8.

STANCIK, I.; WOLFGANG, H. Penile cancer. Review of the recent literature. Opin. Urol. 2003; 13:467-472.

VELAZQUEZ, E. F.; CUBILLA, A. L. Penile squamous cell carcinoma: anatomic, pathologic and viral studies in Paraguay (1993-2007). Anal Quant Cytol Histol 2007. 29 (4):185-98.

## **CAPÍTULO 3**

**Expressão imunohistoquímica das proteínas Ki67 e  
p16<sup>INK4a</sup> em carcinoma epidermóide invasivo e  
verrucoso de pênis**

**Expressão imunohistoquímica das proteínas Ki67 e p16<sup>INK4a</sup> em carcinoma epidermóide invasivo e verrucoso de pênis**

Immunohistochemical expression of Ki67 and p16<sup>INK4a</sup> proteins in penile invasive squamous cell carcinoma and verrucous carcinoma

Mônica Ribeiro de Oliveira Esmeraldo<sup>4</sup>; Fabiana Botelho de Miranda Onofre<sup>5</sup>; Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque-Júnior<sup>6</sup>.

(Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju/SE)

---

<sup>4</sup> Bacharel em Biomedicina; Mestranda em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes

<sup>5</sup> Doutora em Medicina Teórica, Professora permanente do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes

<sup>6</sup> Doutor em Patologia, Professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes

## RESUMO

Os carcinomas do pênis são malignidades potencialmente mutiladoras, e de incidência ainda preocupante no Brasil. Sua patogênese envolve uma série de eventos moleculares, influenciados direta ou indiretamente por fatores ambientais, que desregulam os fenômenos da proliferação e diferenciação celulares. A p16<sup>INK4a</sup>, uma proteína inibidora de quinases ciclina-dependentes (CDKs), e o Ki67, uma proteína não-histona expressa na fase G1 do ciclo celular, são antígenos cuja expressão vem sendo associada a patogênese de uma série de tumores malignos. O objetivo deste trabalho foi investigar a expressão da p16<sup>INK4a</sup> e do Ki67 em uma série de carcinomas de pênis. Para tanto, a expressão imunohistoquímica destes antígenos foi analisada em amostras parafinadas de 23 carcinomas epidermóides (SCC) e 7 carcinomas verrucosos (VC) penianos utilizando os anticorpos Ab-7 (anti-p16<sup>INK4a</sup>) e MIB-1 (anti-Ki67). Observou-se marcação positiva para o Ki67 em todos os tumores estudados, a maioria deles exibindo expressão em menos de 30% das células tumorais, enquanto que 39,1% dos SCCs e 42,8% dos VCs exibiram positividade para a p16<sup>INK4a</sup>. A imunomarcação positiva foi evidenciada em células basais e parabasais (menos diferenciadas) e, ocasionalmente, em células com diferenciação espinhosa. Áreas ceratinizadas e coilócitos se mostraram não-reativos. Os SCCs exibiram expressão significativamente maior que os VCs, tanto do Ki67 ( $p=0,0001$ ) quanto da p16<sup>INK4a</sup> ( $p=0,01$ ), mas não houve relação entre a expressão destes dois antígenos nem em SCC ( $R=0,149$ ) nem em VCs ( $R=0,25$ ). Os dados obtidos neste estudo apóiam a existência de uma provável relação inversa entre diferenciação celular e a imunoexpressão dos antígenos pesquisados, e sugerem que a menor agressividade clínica observada no VC em relação ao SCCs pode estar relacionada a um padrão distinto de cinética celular.

Palavras-chaves: câncer de pênis, p16, Ki67, imunohistoquímica

## ABSTRACT

Penile carcinomas are potentially mutilans malignancies, of still worrying incidence in Brazil, whose pathogenesis involves a series of molecular events, influenced directly or indirectly by environmental factors, which desregulate the cellular proliferation and differentiation processes. The p16<sup>INK4a</sup>, a cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor, and the Ki67, a non-histone protein extensively expressed during G1 phase of the cell cycle, are antigens whose expression has been related to the pathogenesis of many different malignant tumors. The purpose of this paper was to investigate the expression of p16<sup>INK4a</sup> and Ki67 in a series of penile carcinomas. Therefore, the immunohistochemical expression of such antigens was assessed in paraffin-embedded samples of 23 squamous cell carcinomas (SCC) and seven verrucous carcinomas (VC) of penis using the antibodies ab-7 (anti-p16<sup>INK4a</sup>) and MIB-1 (anti-Ki67). We found positive staining for Ki67 in all tumors, whereas 39.1% of SCCs and 42.9% of VCs showed positivity for p16<sup>INK4a</sup>. The majority of the cases exhibited positivity for both antigens in less than 30% of the tumor cells. Positive immunostaining was particularly evidenced in basal and parabasal (less differentiated) cells, and occasionally in some cells with squamous differentiation. Keratinized areas and koilocytes were non-reactive. SCCs exhibited expression of Ki67 and P16<sup>INK4a</sup> significantly higher than VCs (p=0.0001 and 0.01, respectively). No correlation was observed in the immunohistochemical expression between both antigens, neither in SCCs (R=0.149) or in VCs (R=0.25). The data obtained in this study support the existence of a possible inverse relation between cell differentiation and the immunoexpression of the studied antigens. Moreover, it is also suggested that the less clinical aggressiveness observed in VCs in relation to SCC might be related to distincts pattern of cellular kinetics.

Key-words: penile cancer, p16, Ki67, immunohistochemistry



## INTRODUÇÃO

O câncer de pênis é uma lesão genital maligna que apesar de rara apresenta caráter potencialmente relevante. Recentemente, a patogênese e os fatores de risco associados ao desenvolvimento desta doença vêm sendo amplamente estudados (BLEEKER et al, 2009). Embora bastante raro na Europa e América do Norte, correspondendo a menos de 1% dos tumores malignos no gênero masculino (BLEEKER et al, 2008), sua incidência no Brasil ainda é preocupante. (FAVORITO et al, 2008; PAULA et al, 2008).

O carcinoma epidermóide ou carcinoma de células escamosas (SCC) é o tipo histológico mais comum de câncer peniano, representando aproximadamente 95% dos casos (STANCIK, 2003; HÖLTL et al, 2003). Entre os fatores de risco ao desenvolvimento desta neoplasia mais freqüentemente relatados destacam-se o uso de tabaco (HARISH, RAVI, 1996), fimose (SCHOEN et al, 2000) e higiene genital inadequada (SOLSON et al, 2004). Infecção por determinados tipos de papilomavírus humano (HPV) de alto-risco também vem sendo intimamente relacionada com a patogênese do câncer de pênis, enquanto que a prática da circuncisão neonatal tem demonstrado importante efeito protetor (LONT et al, 2006).

O carcinoma verrucoso (VC) do pênis representa uma forma particular de carcinoma epidermóide, que, em razão de suas características clinicopatológicas singulares, é considerada uma entidade nosológica distinta (MICAÏL et al, 2006). Os autores parecem concordar que este tumor é uma doença bastante infreqüente, constituindo entre 5 e 15% dos carcinomas penianos, e com comportamento biológico pouco agressivo (GIL, et al., 2001; OUBAN et al, 2003).

A p16<sup>INK4a</sup> (p16) é uma proteína oncosupressora codificada pelo gene INK4a (também conhecido como MTS1, CDK4I, ou CDKN2) localizada no cromossomo 9p lócus 21, envolvida no processo de bloqueio da progressão do ciclo celular, que se apresenta inativa em uma ampla gama de tumores malignos humanos (ESHKOOR et al, 2008). Sob condições fisiológicas, a p16 compete com a ciclina D1 pela ligação às proteínas CDKs (4/6), o que impede a fosforilação da proteína oncosupressora Rb. Desta forma, a pRb hipofosforilada se liga ao fator de transcrição E2F e anula sua capacidade de ativar os genes necessários à entrada de célula na fase S do ciclo celular (FREGONESI et al, 2003; KAABIPOUR et al, 2006). A expressão imunohistoquímica da p16<sup>INK4a</sup> tem sido considerada um fator prognóstico preditivo em diferentes condições malignas em humanos (CHENG et al, 2003; KAABIPOUR et al, 2006; TADOKORO et al, 2007; SMITH et al, 2008; HONG et al, 2008; OHTA et al,

2009), mas ainda são poucos os estudos em câncer de pênis (FERREUX et al, 2003; PROWSE et al, 2007).

Na última década, muitos estudos têm focado a relação entre proliferação celular e prognóstico tumoral. Células proliferativas expressam no núcleo uma proteína não-histona de meia-vida curta denominada Ki67 (MCKORMI Et al 1993). Esta expressão ocorre durante a fase G1 e aumenta com a progressão do ciclo celular, declinando rapidamente após a mitose (FERNANDES et al, 2002). Estudos têm demonstrado que a imunexpressão do Ki67 apresenta correlação com o tamanho do tumor, emissão de metástases e estadiamento clínico (CASASOLA et al, 2004). Além disso, o padrão de expressão imunohistoquímica de marcadores de cinética celular em cânceres de pênis vem sendo alvo de estudos (OUBAN et al, 2003; PAPADOPOULOS et al, 2007)

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi investigar a expressão imunohistoquímica dos antígenos p16<sup>INKa</sup> e Ki67 em casos de carcinoma epidermóide e sua variante verrucosa do pênis no intuito de encontrar informações que possam subsidiar o estudo do papel dessas proteínas na patogênese do câncer de pênis.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

*População e amostra.* Para este estudo, foram selecionadas amostras de material emblocado em parafina originalmente diagnosticadas como SCC e VC de pênis do arquivo do Memorial Nestor Piva (Universidade Tiradentes, Aracaju/SE, Brasil), no período entre 1995 e 2005. Os casos selecionados incluíram 23 casos de SCC e 07 VC. Secções histológicas de todos os casos, coradas em hematoxilina/eosina, foram revisadas por dois patologistas a fim de confirmar o diagnóstico inicial.

*Imunohistoquímica.* Secções histológicas de 3 µm de espessura foram montadas em lâminas de vidro previamente silanizadas e submetidas a coloração imunohistoquímica por meio do método da estreptoavidina-biotina indireta. As secções foram desparafinizadas em xilol e lavadas em concentrações decrescentes de álcool etílico (100%, 95%, 90%, 80%, e 70%). Para potencializar a reação, foi efetuada a recuperação antigênica por meio da imersão das secções em solução de citrato, aquecido por 20 minutos em microondas. A marcação das proteínas p16<sup>INK4a</sup> e Ki67 foi realizada com anticorpos monoclonais coelho anti-camundongo Ab-7 (Neomarkers, Fremont, CA, USA), na diluição 1:100, e MIB-1 (Dako, Glostrup, Denmark), na diluição 1:50, ambos por 30 minutos. A revelação da reação foi procedida com o uso da

diaminobenzidina (DAB, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) por quatro minutos, e a contracoloração foi realizada com Hematoxilina de Meyer. (quatro minutos). O controle positivo foi realizado com tonsila humana (Para o Ki67) e nevo nevocelular (Para o p16) dérmico (HSIEH et al, 2006). Como controle negativo da reação, o anticorpo primário foi substituído por solução salina tamponada com fosfato (Tabela1).

*Interpretação dos resultados.* Todas as secções histológicas foram analisadas por dois examinadores distintos. Células cujos núcleos e/ou citoplasmas foram corados pelo anticorpo Ab-7 (anti-p16) foram consideradas positivas, independente da intensidade da marcação. A gradação da expressão imunohistoquímica foi determinada por meio da semiquantificação da intensidade de marcação (0, negativo; 1, fraca; 2, moderada; 3, forte) e porcentagem de células positivamente marcadas (1, menos que 30%; 2, entre 30 e 60%; 3, mais de 60%). O escore final de cada tumor foi calculado pela soma dos escores de intensidade e porcentagem (PROWSE et al, 2003). Por sua vez, células cujos núcleos foram corados pelo anticorpo MIB-1 (anti Ki67), independente de marcação citoplasmática, foram consideradas positivas. A gradação da imunexpressão foi determinada pela porcentagem de células positivas (PROWSE et al, 2003).

*Análise estatística.* A imunexpressão de ambas as proteínas foi comparada entre os dois grupos (SCC e VC) utilizando o teste qui-quadrado, sendo considerados estatisticamente significativos valores de p menores que 0,05. Além disso, a possível correlação entre a imunexpressão de ambas as proteínas foi determinada pelo teste de Spearman, sendo considerada tanto mais forte a relação quanto mais próximo do módulo de 1 fosse o valor de R. Os dados foram analisados utilizando o *software Statistica*, versão 8.0.

## **RESULTADOS**

Lesões diagnosticadas como SCC exibiram a proliferação epitelial bem a moderadamente diferenciados, com extensiva ceratinização individual e em grupo, infiltrando a mucosa adjacente. Observou-se reação inflamatória mononuclear de intensidade variando entre moderada e severa (figura 1 a/b/c). Os casos de VC exibiram proliferação epitelial sob a forma de projeções papilíferas endo e exofíticas, compostas por ceratinócitos bem diferenciados volumosos e palidamente corados, com presença de hiperkeratose superficial. O estroma adjacente mostrou, com

freqüência, infiltração inflamatória constituída por linfócitos, histiócitos e plasmócitos ocasionais. (Figura 1 d/e/f).

Todos os tumores analisados mostraram positividade para o antígeno Ki67, embora em gradações variadas. Células positivas foram observadas predominantemente nos estratos basal e parabasal, ocasionalmente alcançando camadas mais internas (de células espinhosas) (figura 2 a/b). Cerca de 39,1% dos SCCs e 42,8% dos VCs exibiram positividade para a p16<sup>INK4a</sup>. Nos casos de SCCs, a marcação citoplasmática foi observada mais freqüentemente em células bem diferenciadas localizadas nas áreas centrais e superficiais do tumor, enquanto que a marcação nuclear/citoplasmática foi mais comum em células da frente invasiva tumoral. Os casos de VC exibiram marcação nuclear/citoplasmática (figure 2 d/e). Todos os casos de SCC apresentaram alterações displásicas do epitélio marginal e positividade para o Ki67, mas imunoreatividade para a p16<sup>INK4a</sup> só foi verificada em seis casos (28,08%) (figura 2 c/f). Contrariamente, o epitélio marginal nos casos de VC não mostrou alterações dignas de nota e não foi reativo para os antígenos pesquisados. Além disso, áreas ceratinizadas e células exibindo alterações vacuolares compatíveis com coilocitose se mostraram negativas para Ki67 e p16<sup>INK4a</sup> (figura 2 g/h/i).

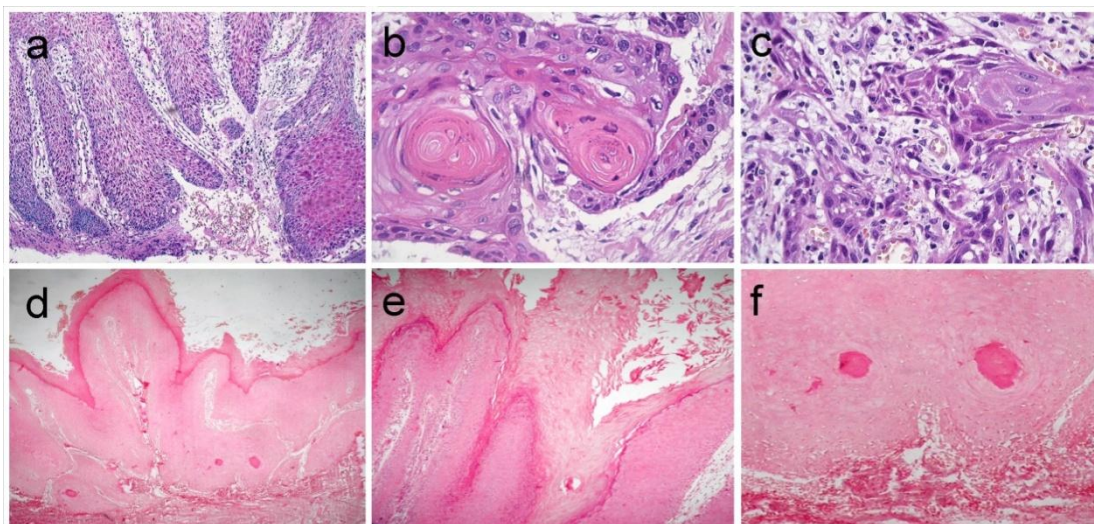


Figura 1. Secções histológicas coradas em HE. Carcinoma epidermóide mostrando queratinócitos atípicos infiltrando a mucosa (a, 100x). Formação de pérolas córneas em área bem diferenciado (b, 400x) e proeminente pleomorfismo nuclear em área moderadamente diferenciada em carcinoma epidermóide. (c, 400x). Padrões de crescimento endo e exofíticos de epitélio hiperqueratinizado de carcinoma verrucoso (d, 40x). Detalhe da superfície hiperqueratinizada (e, 100x) empurrando as bordas tumorais para o interior da lesão (f, 100x).

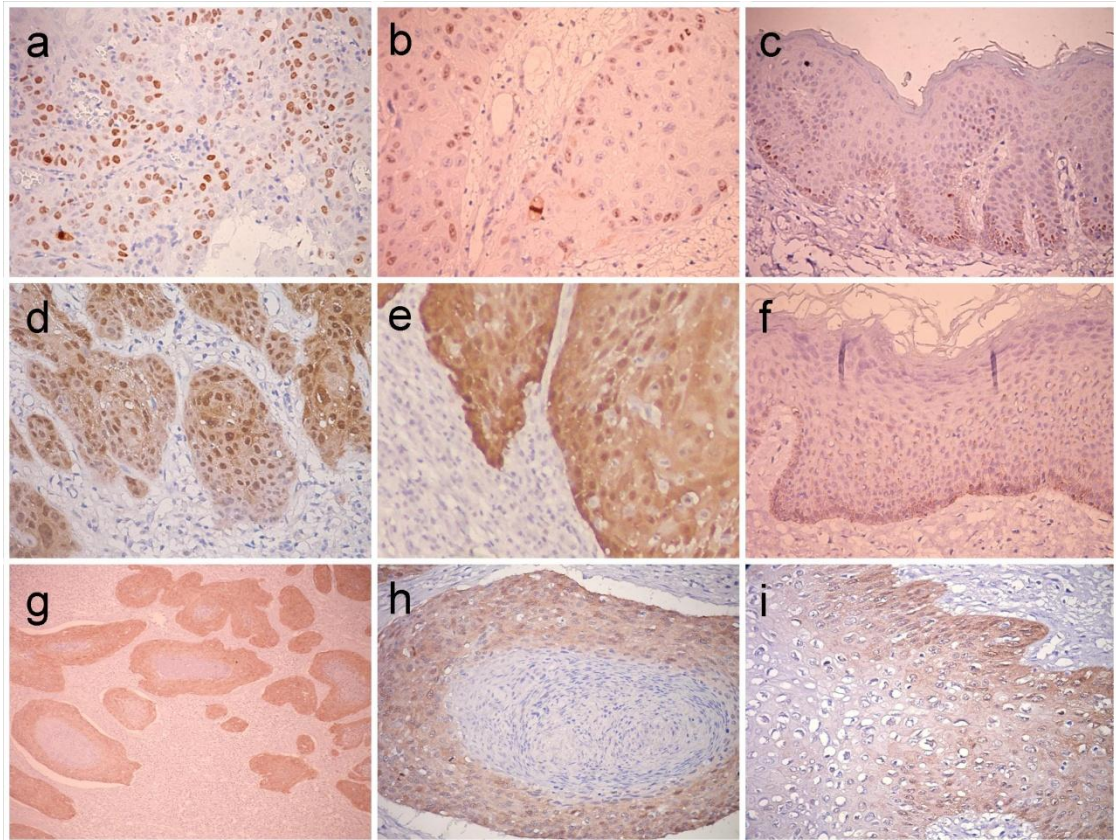


Figura 2. Expressão imunohistoquímica nuclear do ki67 em carcinoma epidermóide (a, 400x), e carcinoma verrucoso (b, 400x); Displasia epitelial marginal em carcinoma epidermóide mostrando positividade dentro das células basais (c, 100x). Imunoexpressão nuclear/citoplasmática do p16<sup>INK4a</sup> em SCC (d, 400x) e carcinoma verrucoso (e, 400x). Margem epitelial em carcinoma epidermóide mostra positividade em células basais (f, 100x). Áreas ceratinizadas sem imunomarcção para o p16 (g, 40x; h, 400x) e coilócitos (não exibem imunomarcção para ki67) (i, 400x).

Tanto nos SCCs quanto nos VCs verificou-se predomínio de lesões com baixa intensidade de marcação tanto para o Ki67 quanto para a p16<sup>INK4a</sup>. Adicionalmente, deve ser destacado que a imunoexpressão de ambas as proteínas foi significativamente maior em SCCs do que em VCs (Tabela 2). Contudo não foi observada correlação entre a expressão Ki67 e p16<sup>INK4a</sup> nos SCCs (R=0,149) e VCs (R=-0,25).

Tabela 1. Expressão imunohistoquímica das proteínas p16<sup>INK4a</sup> e Ki67 em carcinoma epidermóide (SCC) e verrucoso (VC) de pênis(Sergipe 1995-2005).

Lesões	p16 <sup>INK4a</sup>		Ki67	
	0 – 3	4 – 6	0 – 1	2 – 3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Carcinoma Verrucoso	4 (13,33)	3 (10,00)	6 (20,00)	1 (3,33)
Carcinoma Epidermóide	14 (46,67)	9 (30,00)	20 (66,67)	3 (10,00)
Total	18 (60,00)	12 (40,00)	26 (86,67)	4 (13,33)
Valor de p	0,01		0,0001	

Escores 0-3 para a p16<sup>INK4</sup> representam baixa intensidade de marcação e os escores de 4-6 representam uma marcação moderada a alta. Escores 0-1 para a marcação com o ki67 representam uma baixa intensidade e os escores 2-3 uma intensidade de marcação de moderada a alta.

## DISCUSSÃO

Apesar da expressão imunohistoquímica dos antígenos Ki67 e p16<sup>INK4</sup> em câncer de pênis já ter sido anteriormente descrita (FERREUX, et al, 2003; PROWSE, et al, 2007), até o momento este é o primeiro estudo comparando a imunomarcação destas proteínas em carcinomas epidermóides invasivos e carcinomas verrucosos do pênis.

No presente estudo, houve predomínio de um padrão de expressão leve do Ki67 tanto em SCCs quanto em VCs. Tem sido demonstrado que a intensidade da expressão de determinados marcadores de progressão do ciclo celular, a exemplo do Ki67, está inversamente relacionada com o grau de diferenciação tumoral (GUIMARÃES et al, 2007; PAPADOPOULOS et al, 2007), o que corrobora os resultados obtidos nesta série, posto que todos os tumores eram bem diferenciados. Adicionalmente, outros autores também relataram a baixa expressão do Ki67 em carcinomas verrucosos (STANKIEWICZ et al, 2009), e sugeriram uma relação entre a baixa expressão do marcador com uma natureza tumoral menos agressiva. Como já era esperado, células basais e parabasais expressaram o antígeno Ki67 mais freqüentemente que as demais subpopulações epiteliais tumorais. Estudos anteriores efetuados por Medina Perez et al (1999) e Fernandes et al (2002) demonstraram padrão semelhante de imunomarcação em carcinomas de pênis e, similarmente aos achados deste estudo, demonstraram que áreas queratinizadas não exibiam imunomarcação. Considerando que o estrato epitelial germinativo está representado por células basais/parabasais, pouco diferenciadas, e que a queratinização constitui o estágio final da diferenciação terminal, estes dados parecem vir dar suporte à provável

relação entre o grau de diferenciação celular e a capacidade proliferativa tumoral em câncer de pênis.

Apenas as margens epiteliais de carcinomas epidermóides onde havia alterações displásicas exibiram positividade para o ki67. Estes achados vêm corroborar a idéia de que este antígeno representa um marcador de transformação celular e indicativo de desenvolvimento de um fenótipo displásico potencialmente maligno ou mesmo maligno (KRUSSEL et al, 2003). Contudo, Agoff et al (2003) destacam que a expressão elevada de Ki67 pode estar relacionada a outras condições determinantes de um aumento na velocidade do ciclo celular, como enfermidades reacionais inflamatórias, de modo que a interpretação do padrão de imunomarcção deve estar sempre correlacionada com outras características clinicopatológicas, como atipia celular e características clínicas da lesão.

A expressão imunohistoquímica da proteína p16<sup>INK4</sup> também foi analisada em tumores epiteliais penianos. A base molecular da expressão aumentada desta proteína ainda é bastante discutida na literatura. Alguns autores afirmam que esta estaria relacionada ao acúmulo da p16 por incapacidade de ligação com a proteína Rb, seja por inativação funcional desta última induzida pela proteína E7 produzida pelo vírus HPV (MILDE-LANGOSCH et al. 2001), seja por mutação ou um evento epigenético que aumentasse sua meia-vida. (KLIM, ZHAO et al, 2005) Além disso, também tem sido especulado que um acúmulo do fator de transcrição nuclear E2-F também poderia determinar a hiperexpressão da p16 (BULTER et al, 2006).

A expressão aumentada da proteína P16<sup>INK4a</sup> vem sendo demonstrada em tumores epiteliais cervicais (NAN et al, 2008) e penianos (PROWSE et al, 2008). Há uma associação particularmente importante com a infecção HPV (FERREUX et al, 2003). No presente estudo, a expressão da p16<sup>INK4a</sup> foi significativamente maior em SCCs do que em VCs, embora a justificativa destes achados ainda seja pouco discutida. Uma possibilidade seria que a diferença no padrão de expressão deste antígeno poderia refletir mecanismos distintos de oncogênese. Contudo, estudos recentes demonstraram uma baixa expressividade deste antígeno em carcinomas verrucosos, e sugerem que a patogênese desta neoplasia teria pouca relação com a carcinogênese HPV-induzida (STANKIEWICZ et al, 2009).

A baixa reatividade da p16<sup>INK4a</sup> em células basais do epitélio marginal de SCCs e inexpressão em VCs observadas neste estudo dá suporte à teoria de que esta proteína desempenha um papel importante na perda da regulação da diferenciação celular e progressão tumoral. Estudos anteriores sugerem que a p16<sup>INK4a</sup> representa um marcador específico de lesões cervicais malignas e pré-malignas e que esta expressão ocorre em epitélios displásicos, mas não em células normais (KLAES et al,

2001). Estes relatos parecem estar de acordo com os resultados obtidos no presente estudo, já que apenas os casos de SCC com alterações displásicas marginais pelo menos moderadas mostraram positividade para p16<sup>INK4a</sup>. Adicionalmente, não foram observadas alterações de diferenciação celular no epitélio marginal nos casos de VC, o que poderia justificar a ausência de marcação imunohistoquímica desta proteína. No entanto, é preciso destacar que a ausência de marcação imunohistoquímica nestas células não deve ser interpretada como inativação do gene INK4a, mas representativa de um estado fisiológico normal em células não neoplásicas e não proliferativas (KLAES et al, 2001).

A inexpressão de ambos os antígenos pesquisado em coilócitos foi documentada por outros autores (CHEUNG et al, 2004). A coilocitose representa uma expressão morfológica celular sugestiva de infecção por HPV, que ocorre basicamente nos estratos epiteliais mais diferenciados (HAJDU, 2006). A coilocitose está associada à atividade da proteína viral E5, resultando em distúrbios metabólicos como alcalinização do pH endossomal (DISBROW et al, 2005), alteração na composição lipídica das membranas (SURPYNOWICZ et al, 2008), interferência na comunicação intercelular via junções tipo “gap” (TOMAKID et al, 2000) e alteração na função de sistemas enzimáticos dependentes de ATP (RODRIGUEZ et al, 2000). Tais modificações bioquímicas poderiam culminar na vacuolização citoplasmática característica dessas células infectadas. Além disso, foi recentemente demonstrado que a expressão da proteína E7, sabidamente associada ao seqüestro da proteína oncosupressora Rb e conseqüente aceleração do ciclo celular, diminui a indução de coilocitose *in vitro* (KRAWCZYK et al, 2008). Estes dados parecem sugerir uma relação inversa entre a presença da coilocitose e a diferenciação/cinética de proliferação celular, o que, em última análise, poderia ser responsável pela não reatividade para os antígenos pesquisados (PIENTONG et al, 2004).

Tem sido sugerido que a análise combinada das proteínas p16 e Ki67 poderia ser uma ferramenta adicional para predizer o desenvolvimento de lesões neoplásicas malignas cervicais (LONGATTO Filho et al, 2005; GINALDO ET AL, 2006). Embora, neste estudo não tenha sido observada correlação entre a expressão destas duas proteínas em cânceres de pênis, a análise destes dados foi dificultada por fatores inerentes as características da amostra utilizada. Assim, estudos posteriores investigando a expressão imunohistoquímica destes marcadores de cinética celular em séries maiores, incluindo carcinomas pouco diferenciados e lesões pré-malignas não invasivas, como a Doença de Bowen, são necessários para permitir o estabelecimento de inferências mais sólidas sobre esta temática.



Resultados bastante similares aos encontrados neste estudo foram relatados por Stankiewicz e colaboradores (2009). Os autores sugerem que a baixa expressão do Ki67 e p16<sup>INK4a</sup>, em associação a reduzida positividade para HPV, no VC comparado ao chamado SCC usual pode ser indicativo de que as lesões apresentam patogênese e comportamento biológico distintos.

A análise geral dos resultados obtidos neste estudo parece indicar a existência de uma provável relação inversa entre diferenciação celular e a imunexpressão das proteínas Ki67 e p16<sup>INK4a</sup>, e sugerem que a menor agressividade clínica observada no VC em relação ao SCCs poderia estar relacionada a um padrão distinto de cinética celular.

## REFERÊNCIAS

AGOFF, S. N.; LIN, P.; MORIHARA, J.; MAO, C.; KIVIAT N. B.; KOUTSKY L. A. p16<sup>INK4a</sup> expression correlates with degree of cervical neoplasia: comparison with Ki67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol*. 2003;16(7):665-673.

BLEEKER, M. C.; HEIDEMAN, D. A.; SNIJDERS, P. J.; HORENBLAS, S.; DILLNER, J.; MEIJER, C. J. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol*. 2009; Apr; 27(2):141-50.

BULTEN, J.; VAN DER AVOORT, I. A. M.; MELCHERS, W. J. G.; MASSUGER, L. F. A. G.; GREFTE, J. M. M.; HANSELAAR, A. G. J. M.I. P14ARF and p16INK4a, two products of the same gene, are differently expressed in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2006; 101:487-49.

CASASOLA, S. V.; COLUNGA M. J. M.; MILLÁN O. A.; RODRÍGUEZ J. M. M. Prognostic value of clinicopathologic factors Ki67, cyclin D1, cyclin D3 and CDK4 in gastric carcinoma. *Oncología*, 2004; 27 (9):537-543.

CHENG YL, LEE SC, HARN HJ, CHEN CJ, CHANG YC, CHEN JC, YU CP. Prognostic prediction of the immunohistochemical expression of p53 and p16 in resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Feb;23(2):221-8.

CHEUNG, A. N.; CHIU, P. M.; TSUN, K. L.; KHOO, U. S.; LEUNG, B. S.; NGAN, H. Y. Chromosome in situ hybridisation, Ki67, and telomerase immunocytochemistry in liquid based cervical cytology. *J Clin Pathol*. 2004 Jul;57(7):721-7.

DISBROW, G. L.; HANOVER, J. A.; SCHLEGEL, R.: Endoplasmic reticulum-localized human papillomavirus type 16 E5 protein alters endosomal pH but not trans-Golgi pH. *J Virol*. 2005, 79:5839–5846.

ESHKOOR SA, ISMAIL P, RAHMAN SA, OSHKOUR SA. p16 gene expression in basal cell carcinoma. *Arch Med Res*. 2008 Oct; 39(7):668-73.

FAVORITO, L. A.; NARDI, A. C.; RONAL, S. A. M.; ZEQUI, S. C.; SAMPAIO, F. J. B.; GLINA, S. Epidemiologic Study on Penile Câncer in Brazil. *International Braz J Urol*. 2008; vol.34 (5) 587-593.

FERREUX, E.; LONT, A.P.; HORENBLAS, S., GALLEE, M. P.; RAAPHORST, F. M.; VON KNEBEL DOEBERITZ, M.; MEIJER, C. J. ; SNIJDERS, P. J. 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. *J Pathol*. 2003 Sep;201(1):109-18.

FREGONESI, P.A.; TERESA, D.B.; DUARTE, R.A., NETO C.B, DE OLIVEIRA M.R, SOARES C.P. p16(INK4A) immunohistochemical overexpression in premalignant and malignant oral lesions infected with human papillomavirus. *J Histochem Cytochem*. 2003 Oct; 51(10):1291-7.

GIL, A. O.; POMPEO, A. C. L.; ARAP, S. Penile preservation in verrucous carcinoma. *Braz J Urol* 2001 Nov/Dec. 27 (6): 566-568.

GINALDO, P. C.; ELEUTÉRIO-JÚNIOR, J.; GONÇALVES, A. K.; CAVALCANTE, D. I.; ELEUTÉRIO, R. M.; FERREIRA, F. V. Neoplasia intra-epitelial cervical: estudo de p16INK4a como fator prognóstico e suas correlações com p53 e MIB-1 em lesões de baixo grau positivas. *NewsLab* 2006; 72: 100-109.

GUIMARÃES, G. C.; LEAL, M. L.; CAMPOS, R. S. , ZEGUI, S. de C.; da FONSECA, F. P.; da CUNHA, I. W.; SOARES, F. A.; LOPES, A. Do proliferating cell nuclear antigen and MIB-1/Ki67 have prognostic value in penile squamous cell carcinoma? *Urology*. 2007 Jul; 70(1):137-42.

HAJDU, S. I.: A note from history: the link between koilocytes and human papillomaviruses. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36:485–487.

HARISH, K.; RAVI, R. The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol*. 1995 Mar; 75(3):375-7.

HONG Y, LI C, XIA J, RHODUS N.L., CHENG B. p16(CDKN2A) expression during rat tongue carcinogenesis induced by 4-nitroquinoline-1-oxide. *Oral Oncol.* 2009 Jul; 45(7):640-4.

HSIEH, R.; SOUSA, F. B.; FIRMIANO, A.; NUNES, F. D. , MAGALHÃES, M. H.; SOTTO, M. N. Estudo genético do gene p16 pela técnica de PCR-SSCP e expressão de proteína p16 em melanomas de mucosa oral e melanomas cutâneos. *An. Bras. Dermatol.* 2006; 81(5): 433-441.

KAABIPOUR E, HAUPT HM, STERN JB, KANETSKY PA, PODOLSKI VF, MARTIN AM. p16 expression in keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin: an immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 Jan; 130(1):69-73.

KIM, Y. T.; ZHAO, M. Aberrant cell cycle regulation in cervical carcinoma. *Yonsei Med J.* 2005; 46(5):597-613.

KLAES, R; FRIEDRIC, T.; SPITKOVSKY, D.; RIDDER, R.; RUDY, W.; PETRY, U. et al. Overexpression of p16INK4A as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer.* 2001; 92:276-284.

KRAWCZYK E, SUPRYNOWICZ F.A, LIU X, DAI Y, HARTMANN D.P, HANOVER J, SCHLEGEL R. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. *Am J Pathol.* 2008 Sep; 173(3):682-8.

KRUSE A.J., BAAK J.P.A., HELLIESEN T., KJELLEVOLD K.H., BOL M.G.W., JANSSEN E.A.M. Evaluation of MIB-1 positive cell clusters as a diagnostic marker for cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26(11):1501-1507.

LONGATTO FILHO, A.; UTAGAWA, M. L.; SHIRATA, N. K.; PEREIRA, S. M. M.; NAMİYAMA, G. M.; KANAMURA, C. T. Immunocytochemical expression of p16 and Ki67 in cytologically negative and equivocal pap smears positive for oncogenic human papillomavirus. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24:118-124c.

LONT, A. P.; KROON, B. K.; HORENBLAS, S.; GALLEE, M. P.; BERKHOF, J.; MEIJER, C. J.; SNIJDERS, P. J. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in

penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer*. 2006 Sep 1; 119(5):1078-81.

McKORMI, K; CHONG, H; HOBBS, C.; DATTA, C.; HALL, P.A. Detection of the Ki67 antigen in fixed and waxembedded sections with the monoclonal antibody MIB1. *Histopathology*. 1993 Apr; 22(4):355-60.

MEDINA PEREZ, M.; VALERO PUERTA, J.; MARTINEZLGARZABAL, M. J. Verrucous carcinoma of penis with intense basal expression of ki-67. *Arch Esp Urol* 1999; 52(9):983-5.

MICALI, G.; NASCA, M. R.; INNOCENZI, D.; SCHWARTZ, R. A. Penile cancer. *Am Acad Dermatol*. 2006 Mar; 54(3):369-91.

MILDE-LANGOSCH, K.; RJETHDORF, S.; KRAUS-PÖPPINGHAUS, A.; RIETHDORF, L.; LÖNING, T. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p16MTS1, p21WAF1, and p27KIP1 in HPV-positive and HPV-negative cervical adenocarcinomas. *Virchows Arch*. 2001 Jul;439(1):55-61.

NAMIYAMA, G. M. Avaliação das expressões imunocitoquímicas das proteínas p16INK4a e Ki67 em esfregaços cérvico-vaginais colhidos em base líquida, com diagnóstico citológico negativo e ASC-US, com *Captura Híbrida 2* e/ou *PCR* positivos para HPV de alto risco”. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Ciências – Coordenadoria de Controle de Doenças da secretaria de Estado de São Paulo. São Paulo, 2007.112p.

OHTA S, UEMURA H, MATSUI Y, ISHIGURO H, FUJINAMI K, KONDO K, MIYAMOTO H, YAZAWA T, DANENBERG K, DANENBERG PV, TOHNAI I, KUBOTA Y. Alterations of p16 and p14ARF genes and their 9p21 locus in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Jan; 107(1):81-91.

OUBAN, A.; DELLIS, J.; SALUP, R.; MORGAN, M. Immunohistochemical expression of Mdm2 and p53 in penile verrucous carcinoma. *Ann Clin Lab Sci*. 2003 Winter; 33(1):101-6.

PAPADOPOULOS, O.; BETSI, E.; TSAKISTOU, G.; FRANGOULIS, M.; KOUVATSEAS, G.; ANAGNOSTAKIS, D.; KOUVIDOU. Ch. Expression of cyclin D1 and Ki67 in squamous cell carcinoma of the penis. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug; 27(4B): 2167-74.

PAULA, A. A. P.; NETO, J. C. A.; CRUZ, A. D.; JÚNIOR, R. F. Penile squamous carcinoma: epidemiological, histopathological, viral influence and surgical considerations. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005; 51(3): 243-252.

PIENTONG, C.; EKALAKSANAN, T.; KONGYINGYONES, B.; KRITPETCHARAT, O.; SWADPANICH, U.; PENGSA, O. et al. Immunocytochemical staining of p16INK4a protein from conventional Pap test and its association with Human Papillomavirus infection. *Diagn Cytopathol.* 2004; 31(4):235-242.

PROWSE, D.M.; KTORI, E.N.; CHANDRASEKARAN, D.; PRAPA, A.; BAITHUN, S. Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* 2008; 158,261–265.

RODRÍGUEZ, M. I.; FINBOW, M. E.; ALONSO, A.: Binding of human papillomavirus 16 E5 to the 16 kDa subunit c (proteolipid) of the vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase can be dissociated from the E5-mediated epidermal growth factor receptor overactivation. *Oncogene* 2000, 19:3727–3732.

RUBIN, M. A.; KLETER, B.; ZHOU, M.; AYALA, G.; CUBILLA, A. L.; QUINT, W. G.; PIROG, E. C. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol.* 2001 Oct; 159(4):1211-8.

SCHOEN, E. J.; OEHRLI, M.; COLBY, C; MACHIN, G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. *Pediatrics.* 2000 Mar;105(3):E36.

SMITH EM, WANG D, KIM Y, RUBENSTEIN LM, LEE JH, HAUGEN TH, TUREK LP. P16INK4a expression, human papillomavirus, and survival in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2008 Feb; 44(2):133-42.

SOLSONA, E; ALGABA, F; HORENBLAS, S; PIZZOCARO, G.; WINDAHL, T. European Association of Urology. EAU Guidelines on Penile Cancer. *Eur Urol*. 2004 Jul;46(1):1-8.

STANCIK, I.; HÖLTL, W; Penile cancer: review of the recent literature. *Curr Opin Urol*. 2003 Nov;13(6):467-72.

STANKIEWICZ, E.; KUDAHETTI, S. C.; PROWSE, D. M.; KTORI, E.; CUZICK, J.; AMBROISINE, L.; ZHANG, X.; WATKIN, N.; CORBISHLEY, C.; BERNEY, D. M. HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. *Mod Pathol*. 2009 May 22:1160-1168.

SUPRYNOWICZ, F. A.; DISBROW, G. L.; KRAWCZYK, E.; SIMIC, V.; LANTZKY, K.; SCHLEGELI R.: HPV-16 E5 oncoprotein upregulates lipid raft components caveolin-1 and ganglioside GM1 at the plasma membrane of cervical cells. *Oncogene* 2008, 27:1071–1078.

TADOKORO H, SHIGIHARA T, IKEDA T, TAKASE M, SUYAMA M. Two distinct pathways of p16 gene inactivation in gallbladder cancer. *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 21; 13(47):6396-403.

TOMAKIDI, P.; CHENG, H.; KOHL, A.; KOMPOSCH, G.; ALONSO, A.: Connexin 43 expression is downregulated in raft cultures of human keratinocytes expressing the human papillomavirus type 16 E5 protein. *Cell Tissue Res* 2000; 301:323–327.

## **CAPÍTULO 4**

### **Considerações Finais**



## Capítulo 4

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de pênis é um problema de saúde pública, ainda marginalizado e sub-documentado. As notificações dos dados relativos à doença no estado de Sergipe são provenientes de arquivos médicos isolados, sem que haja um levantamento epidemiológico da patologia no estado. Esse problema se repete nas regiões norte e nordeste, justamente as localidades do país onde esses índices se revelam mais altos. Faz-se, portanto, necessário incentivar os estudos regionais e até mesmo multicêntricos para que possamos fazer uso da exploração do conhecimento, facilitando a discussão dos dados e ainda, visualizar uma real dimensão do problema no país. Embora o exercício de identificação do perfil epidemiológico desta neoplasia maligna no Estado tenha sido dificultado, os resultados preliminares observados neste estudo apontam para uma distribuição etária peculiar, e que parece encontrar paralelo em outras localidades do Nordeste brasileiro. Indubitavelmente, pesquisas posteriores se fazem necessárias a fim de averiguar o porquê deste fato, mas já existem estudos na literatura que apontam sua ligação com baixos índices de desenvolvimento humano.

Assim, como medida primária de controle da enfermidade, é de fundamental importância esclarecer a população sobre os fatores de risco que podem desencadear o processo cancerígeno como os cuidados com a higiene, incentivar o uso do preservativo para minimizar o risco de contrair o HPV, proporcionar conhecimento principalmente para comunidades menos informadas sobre a necessidade de procurar rápido atendimento médico diante de alterações no pênis.

Instalada a doença, o foco da preocupação gira em torno do diagnóstico, determinação da conduta clínica adequada e avaliação do prognóstico, procedimentos que podem ser aprimorados pela análise da expressão de marcadores de imunohistoquímica. Neste estudo, a avaliação de dois desses imunomarcadores em carcinomas, as formas mais frequentes de malignidades com origem nos tecidos do pênis, pareceu demonstrar padrões distintos entre proliferação e patogênese, nos chamados carcinomas verrucosos. Tais achados poderiam representar um indício de que esta última lesão teria uma patogênese distinta do carcinoma epidermóide clássico. No entanto, são necessários estudos posteriores para que possamos definir

a origem citogenética dos carcinomas epidermóide e verrucoso do pênis, facilitando assim, o prognóstico do paciente.

Desta forma, trabalhando no sentido de conhecer melhor as singularidades etiopatogenéticas e o comportamento biológico dos tumores epiteliais malignos do pênis, a próxima etapa de estudos poderia estar relacionada a pesquisas realizadas com marcadores moleculares, a fim de investigar as características dos genes e transcritos gênicos envolvidos na regulação da cinética celular, determinação da presença, e tipagem, de genoma HPV, e analisar o grau de correlação entre estas variáveis e o perfil epidemiológico desses tumores malignos.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)