

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS

MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO

**AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÊNIS DO
HOSPITAL DA PUC CAMPINAS**

CAMPINAS – SP

2023

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO

**AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÊNIS DO
HOSPITAL PUC CAMPINAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *stricto sensu* em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, como exigência para obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Leonardo Oliveira Reis

**CAMPINAS – SP
2023**

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana Rizzioli Pires CRB 8/6920
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

616.6 Coelho, Marcos Oliveira Siebra
C672a

Avaliação do prognóstico de pacientes com câncer de pênis do Hospital da PUC
Campinas / Marcos Oliveira Siebra Coelho. - Campinas: PUC-Campinas, 2023.

80 f.: il.

Orientador: Leonardo Oliveira Reis.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde,
Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas,
2023.

Inclui bibliografia.

1. Aparelho genital masculino - Doenças. 2. Vírus do papiloma. 3. Pênis - Câncer -
Prognóstico. I. Reis, Leonardo Oliveira. II. Pontifícia Universidade Católica de
Campinas. Escola de Ciências da Vida. Faculdade de Ciências da Saúde. III. Título.

23. ed. CDD 616.6

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE

MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO
AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÊNIS DO
HOSPITAL PUC CAMPINAS

Dissertação defendida e aprovada em 31 de maio de 2023 pela Comissão
Examinadora



Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis

Orientador da Dissertação e
Presidente da Comissão Examinadora
Pontifícia Universidade Católica de Campinas
(PUC-Campinas)



Prof. Dr. José Luiz Braga de Aquino

Pontifícia Universidade Católica de Campinas
(PUC-Campinas)



Prof. Dr. Eduardo Varella Gewehr

Hospital Municipal Celso Pierro (HMCP)

Dedico este trabalho aos meus pacientes,
receptáculos das minhas melhores intenções,
de quem recebo a confiança da esperança de dias melhores
e a quem nem sempre é possível entregar a cura, mas
sempre o alívio.

A eles, toda a minha dedicação e apreço.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Leonardo Reis, pela forma como me conduziu durante o mestrado, sempre oferecendo novos desafios que acabaram forjando os resultados que obtive enquanto aluno.

A CAPES (Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio financeiro e institucional ao desenvolvimento da pesquisa traduzida neste manuscrito.

Aos meus colegas de mestrado, pelo companheirismo, coleguismo e por dividirem comigo as angústias e alegrias ao longo do curso.

Aos meus pais, Wanderly e Modesto, que me incentivaram desde a mais tenra idade a estudar, e através do estudo a encontrar o mundo.

À minha irmã Andrea, que apesar da distância, se fez presente e participativa.

À minha esposa Maristela e à minha filha Sofia, pelo apoio nas horas mais difíceis e por serem a razão de todas as minhas lutas.

A Deus, por explicar o inexplicável.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de APERFEIÇOAMENTO DE Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

*O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas;
é quem faz as verdadeiras perguntas.*

Claude Lévi-Strauss

RESUMO

Introdução: Câncer de pênis é uma neoplasia rara, mais frequentemente encontrada em população de baixo índice de desenvolvimento humano (IDH). Estudos até o presente têm revelado um número pequeno de casos, gerando níveis de evidência científica baixos. Mais prevalente no Norte e Nordeste brasileiros, ocorre geralmente em homens brancos, não circuncidados e idosos; infecção pelo HPV, má higiene e tabagismo são fatores de risco conhecidos. **Objetivo:** investigar e estabelecer relação entre o estadiamento e a sobrevida câncer específica e global. **Método:** através de estudo de coorte retrospectiva desenhado para incluir dados de revisão de prontuários de pacientes diagnosticados. **Resultados:** Foram levantados dados epidemiológicos e patológicos de 20 pacientes tratados no Hospital da PUC Campinas entre 2007 e 2022. A idade média foi de 63,4 anos ao diagnóstico. O tempo entre os sintomas e a biópsia foi de 188 dias, com correlação positiva para o tempo de sobrevida livre de doença ($p = 0,076$). Ficou demonstrado para esta amostra que a doença linfonodal no momento diagnóstico é fator preditivo de pior desfecho. **Conclusões:** a correlação entre o tempo de sobrevida livre de doença e o tempo de acompanhamento foi a associação que demonstrou a maior força. Já a correlação entre o tempo de sobrevida livre de doença e o tempo entre os sintomas e a biópsia demonstrou associação significativa, bem como a identificação de linfonodos a direita ($p = 0,061$) e a esquerda ($p = 0,53$). A avaliação do tempo de internação para cirurgia exclusivamente demonstrou que quanto menor o tempo de internação, maior é a sobrevida livre de doença.

Palavras-Chave: *câncer de pênis, prognóstico, HPV, linfonodo sentinela, sobrevida*

ABSTRACT

Introduction: Penile cancer is a rare neoplasm, more frequently found in low human development index (HDI) populations. Studies to date have a small number of cases, generating poor levels of scientific evidence. Prevalent in northern and northeastern Brazil, it often occurs in white, uncircumcised, elder men; HPV infection, poor hygiene and smoking are known risk factors. **Objective:** To investigate and establish correlation between staging and cancer specific and overall survival. **Methods:** A cohort study designed to include data from retrospective review of the medical records of patients diagnosed. **Results:** epidemiological and pathological data has been obtained from 20 patients treated at the Hospital da PUC Campinas between 2007 and 2022. The mean age in years was 63,4 at diagnosis. The lapse of time between symptoms and the biopsy was 188 days, with positive correlation to cancer free survival ($p = 0,076$). It has been demonstrated for this sample that node positivity at diagnosis is a prognostic factor of worse outcome. **Conclusion:** the correlation between cancer-free survival time and follow-up time was the association that demonstrated the greatest strength. The correlation between disease-free survival time and time between symptoms and biopsy showed a significant association, as well as the identification of right ($p = 0.061$) and left ($p = 0.53$) lymph nodes. The evaluation of the length of stay for surgery exclusively showed that the shorter the length of stay, the greater the disease-free survival.

Key-words: penile cancer, prognosis, HPV, sentinel lymphnode, overall survival

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Fatores epidemiológicos em câncer de pênis.....	12
1.2 Fatores de risco	13
1.2.1 HPV (Human papillomavirus)	13
1.2.2 Fimose e falta de higiene	14
1.2.3 Baixo nível socioeconômico	14
1.2.4 Tabagismo	15
1.2.5 Balanite crônica.....	15
1.2.6 Luz ultravioleta A.....	15
1.2.7 Número de parceiras (os) sexuais.....	15
1.4 Patologia	17
1.5 Estadiamento	17
1.6 Tratamento.....	18
1.6.1 Lesão primária	18
(Categoria T2/T3).....	21
1.6.2 Abordagem dos gânglios inguinais.....	21
2. JUSTIFICATIVA	26
3. OBJETIVO.....	27
4. MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.2 Fator em estudo	28
4.3 População em estudo.....	28
4.4 Critérios de Elegibilidade.....	28
4.4.1 Critérios de Inclusão.....	28
4.4.2 Critérios de Exclusão	28
4.5 Procedimento da pesquisa	28
4.6 Amostra.....	29
4.7 Instrumentação	29
4.8 Aspectos Éticos.....	29
4.9 Análise estatística	30
4.9.1 Metodologia Estatística	30
4.9.2 Softwares para análise estatística.....	31

5 RESULTADOS	31
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÃO	47
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
9 APÊNDICES	60
10 ANEXOS	72

1. Introdução

1.1 Fatores epidemiológicos em câncer de pênis

Câncer de pênis é um tumor raro em países desenvolvidos cuja incidência é menos de 1: 100.000 (THOMAS et al., 2021a) e mais frequente nos países *em desenvolvimento*. A incidência de câncer de pênis em países europeus permaneceu estável desde os anos 1980 até os dias de hoje, embora um aumento da incidência venha sendo observado na Dinamarca e no Reino Unido (HAKENBERG et al., 2015). Esse aumento foi confirmado por Arya (ARYA et al., 2013) que demonstraram, em um estudo longitudinal, aumento de 21% na incidência entre o período de 1997 a 2009.

Nos Estados Unidos, esse tipo de câncer é mais incidente em brancos hispânicos (PIZZOCARO et al., 2010) e, em países subdesenvolvidos, a ocorrência é mais elevada, podendo representar até 2% dos tumores malignos nos homens. A doença acomete, geralmente, a população de baixa renda e constitui um problema de saúde pública (CHAVARRIAGA et al., 2021; KORKES et al., 2020). A maioria dos casos do mundo ocorre no Brasil e em países africanos, como Uganda, onde a incidência é de 4 a 6 vezes maior que nos países desenvolvidos (PRAPISKA; WARLI, 2019; THOMAS et al., 2021a).

No Brasil, a incidência é 8:100.000, e, em Uganda, é o tumor mais comum entre os homens. A menor incidência mundial é encontrada em Israel, onde a incidência é próxima de zero (FU et al., 2022; LICKLIDER, 1961).

Especificamente no Brasil, o tumor de pênis é o quarto câncer urológico mais comum, precedido por próstata, bexiga e rim e representa 2% de todos os tumores malignos do homem (FAVORITO et al., 2008; KORKES et al., 2020; WAGNER PEREIRA COELHO et al., 2018). Estes autores analisaram a distribuição geográfica e observaram maior incidência nas regiões norte e nordeste. Favorito et al. descreveram maior relato de casos no Sudeste, sobretudo no estado de São Paulo, devido à migração dos pacientes para tratamento, implicando taxas de notificação maiores. Segundo o mesmo autor, em algumas regiões, a prevalência de câncer de

pênis é tão alta que chega a ser semelhante à de câncer de próstata, acometendo inclusive adultos jovens.

A incidência aumenta com a idade, tendo seu pico na sexta década (GIUNCHI; FRANCESCHINI; FIORENTINO, 2021; NICOLAI et al., 2019), podendo também acometer adultos jovens. Apesar de a maior prevalência da doença ser observada na sexta e sétima década de vida, Do Couto et al. (2014) observaram que 13,6% dos pacientes com câncer de pênis tinham menos de 45 anos (DO COUTO et al., 2014).

1.2 Fatores de risco

1.2.1 HPV (Human papillomavirus)

Infecção pelo HPV é um importante fator de risco para o câncer de pênis e está presente em cerca de 30 a 40 % dos tumores invasivos. A importância oncogênica se dá pela interação do vírus com genes supressores como o p53 e pRb (proteína do retinoblastoma) e os subtipos mais associados são o 16 e o 18 (CANETE-PORTILLO et al., 2020; DREYER et al., 2017; HAKENBERG; DRÄGER; ERBERSDOBLER, 2018; KANG et al., 2020).

Paradoxalmente, apesar de o risco ser aumentado em pacientes com condiloma acuminado (CHAUX et al., 2010a, 2022), o câncer de pênis na presença de HPV é considerado de bom prognóstico, com melhor sobrevida câncer-específico em cinco anos, sendo para HPV positivo versus HPV negativo, 93% versus 78%, respectivamente (LONT et al., 2006).

Mesmo o HPV tendo como principal forma de contágio a via sexual, não existe, na literatura, associação entre incidência de câncer de pênis e câncer de colo de útero (D'HAUWERS et al., 2012; KWOK et al., 2022; PHILIPPOU et al., 2013).

1.2.2 Fimose e falta de higiene

Fimose é o fator de risco mais importante para câncer de pênis invasivo (LICKLIDER, 1961), presente em 25% a 60% dos pacientes (FAVORITO et al., 2008). Daling et al. (2005) observaram, em estudo caso-controle, que 35% dos pacientes apresentavam fimose e apenas 7,6 % dos controles haviam sido circuncidados na infância. Os pacientes que foram circuncidados na idade adulta apresentaram maior incidência de tumor quando comparados com aqueles circuncidados na infância (DALING et al., 2005; MADEN et al., 1993). A fimose é relacionada ao câncer de pênis devido à dificuldade de higiene (FRISCH, 2000).

As asserções acerca do esmegma enquanto fator carcinogênico foram rediscutidas por Van Howe (2006), quando concluiu que esta hipótese não poderia ser justificada cientificamente ao aplicar modelo analítico estatístico (VAN HOWE; HODGES, 2006). Contudo, a formação do esmegma está diretamente relacionada ao emprego de menores cuidados de higiene local.

O'Farrell et al. (2005) associaram a higiene com circuncisão. Os autores descreveram pior higiene naqueles pacientes não circuncidados, sendo que 37% das pessoas circuncidadas lavavam o pênis, mais de uma vez, comparados com 19% dos não circuncidados. Inclusive tal prática pode ser o fator de proteção que impacta na baixa incidência de câncer de pênis em Israel (O'FARRELL; QUIGLEY; FOX, 2005).

1.2.3 Baixo nível socioeconômico

Hernandez et al. (2008) observaram maior incidência de câncer de pênis, nas regiões com baixo nível socioeconômico, ao analisar os 4967 pacientes diagnosticados nos Estados Unidos da América (EUA), entre 1998 e 2003, que provavelmente seriam associados também a condições piores de higiene (HERNANDEZ et al., 2008).

1.2.4 Tabagismo

A incidência de câncer de pênis é 2,4 vezes maior nos fumantes, quando comparada aos homens que nunca fumaram (HEBNES et al., 2021; TSENG et al., 2001). Harish et al. (1995) demonstraram associação entre dose diária e tempo de exposição. O risco relativo foi 2,14 para pacientes que fumaram mais de 10 cigarros por dia, e 1,43 para pacientes que fumaram por cinco anos ou mais (HARISH; RAVI, 1995).

1.2.5 Balanite crônica

O risco de câncer de pênis é maior nos pacientes com balanite crônica em 3,07 vezes (KWOK et al., 2022; MADEN et al., 1993). Naqueles com história de úlcera genital, o risco é de 5,9 vezes e 17,4 vezes maior nos portadores de líquen escleroso (CHAUX et al., 2013; NASCA; INNOCENZI; MICALI, 1999).

1.2.6 Luz ultravioleta A

Utilizados para tratamento de psoríase, o uso oral de 8-metoxipsoralen e a aplicação cutânea de luz ultravioleta A aumentaram a incidência de tumor de pele em 286 vezes, comparando-se com a população em geral, o que constitui fator de risco dose dependente também para o desenvolvimento de câncer de pênis (FORTIER et al., 2018; STERN, 1990; STERN, 2010).

1.2.7 Número de parceiras (os) sexuais

Evidências mostram que homens com múltiplos(as) parceiros(as) sexuais têm maior chance de desenvolver câncer de pênis. Em estudo caso-controle, 28% dos casos e 10% dos controles relataram ter tido mais de 30 parceiros(as) sexuais (DA ROCHA; DA SILVA; CAVALCANTI, 2019; MADSEN et al., 2008)

1.3 Apresentação da doença

A doença apresenta-se localizada em dois terços dos casos (CHAHOU; KOHLI; SPIESS, 2021; HACCIUS et al., 2021; ROUSCOFF et al., 2014). Entre 15 e 50% dos casos, há um atraso no diagnóstico de pelo menos um ano após o início dos sintomas, devido ao estigma social e/ou à negação (BURGERS; BADALAMENT; DRAGO, 1992; SAVOIE, 2021; SHARMA et al., 2021). Narayana et al. (1982) publicaram uma análise com 176 pacientes, em que o tempo de início dos sintomas relacionados ao câncer e a ida ao médico para tratamento em 48,3% dos casos foi de até 6 meses, em 21% dos casos foi de 6 a 12 meses e em 30,7% dos casos foi mais de 12 meses (NARAYANA et al., 1982).

Em mais de 3.500 casos publicados, entre 1908 e 1984, observou-se que 47% das lesões foram descritas como massa, protuberância ou nódulos, 35% como úlceras, 17% como lesão inflamatória e 0,7% como diagnóstico incidental na análise de peça de postectomia (BAROCAS; CHANG, 2010).

Em relação à localização das lesões, 48% apresentavam tumor restrito à glândula, 21% somente ao prepúcio, 14% com acometimento na glândula ou no prepúcio com extensão para o corpo peniano, 9% à glândula e ao prepúcio, 6% em sulco coronal e, apenas na haste peniana, em menos de 2% (LONT et al., 2006; SANCHEZ et al., 2020).

Em relação à sintomatologia, dor, secreção, sangramento ou odor são sinais secundários particularmente importantes também na apresentação dos pacientes com fimose (COCHETTI et al., 2022; DETTI et al., 2021).

Os pacientes também podem ter como apresentação massa em região inguinal, que pode corresponder a processo inflamatório e infeccioso ou a acometimento neoplásico ganglionar (MARILIN et al., 2021). Pacientes com acometimento tumoral avançado podem queixar-se de cansaço, perda de peso ou dor óssea (PERSKY, 1977; SAVOIE et al., 2018; SIRITHANAPHOL et al., 2020; VELAZQUEZ et al., 2019).

1.4 Patologia

A maioria dos tumores de pênis é carcinoma espinocelular (CEC) originado do epitélio que cobre a glândula, sulco coronal e prepúcio. Existem vários subtipos com suas características clínico-patológicas distintas. O subtipo mais frequente (50 a 66% dos casos) é o CEC tipo usual. Já os outros subtipos são os tumores verrucosos, de baixo grau, com baixo potencial metastático e reduzido índice de mortalidade. Ao contrário desses últimos, o carcinoma basalóide e o sarcomatóide são os dois subtipos mais agressivos (CUBILLA; VELAZQUEZ; YOUNG, 2004; CUNHA et al., 2009). Outras variantes, como o carcinoma cuniculato e o pseudo-hiperplásico, o adenomatoso e o acantolítico são raros (CANETE-PORTILLO et al., 2020; CHAUX et al., 2010b, 2022).

1.5 Estadiamento

O estadiamento é baseado na oitava classificação TNM (tumor, linfonodos, metástase) clínica e patológica para tumor de pênis de acordo com a oitava edição da *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC).

A classificação patológica é representada pela categoria pT, correspondente à categoria T, e pela categoria pN, baseadas na biópsia ou excisão cirúrgica.

1.5.1. Classificação patológica do tumor primário

Tx (tumor primário não avaliado), T0 (sem evidência de tumor primário), Tis (carcinoma *in situ*), Ta (carcinoma verrucoso não invasivo), T1 (tumor invade tecido conectivo subepitelial), T1a (tumor sem invasão linfovascular, perineural e bem ou moderadamente diferenciado), T1b (tumor com invasão linfovascular, perineural ou pobre diferenciação/indiferenciado), T2 (tumor invade corpo esponjoso), T3 (tumor invade corpo cavernoso), T4 (tumor invade estruturas adjacentes).

1.5.2. Classificação patológica dos linfonodos regionais

Nx (linfonodos regionais não avaliados), N0 (linfonodos inguinais não palpáveis ou não visíveis), N1 (1 ou 2 linfonodos inguinais unilateral palpável e móvel), N2 (3 ou mais linfonodos unilaterais ou linfonodos móveis bilaterais palpáveis), N3 (massa linfonodal fixa ou linfadenomegalia pélvica, uni ou bilateral).

1.5.3. Classificação Patológica das metástases

Metástase à distância: M0 (sem metástase à distância), M1 (com metástase à distância).

1.5.4. Classificação do Grau histológico

GX (Grau de diferenciação não avaliado), G1 (bem diferenciado), G2 (moderadamente diferenciado), G3 (pobre diferenciação/indiferenciado).

1.6 Tratamento

1.6.1 Lesão primária

1.6.1.1 Tratamento do carcinoma *in situ* ou carcinoma verrucoso não invasivo

Para carcinoma *in situ* do pênis, a quimioterapia tópica com *Imiquimode* ou 5-fluorouracil é uma opção de tratamento. Toxicidade e efeitos colaterais são baixos, mas a eficácia é limitada (ALNAJJAR et al., 2012). Resposta completa é relatada em 57% dos casos de *carcinoma in situ*. Cirurgia de Mohs e terapia com laser também são opções de tratamento (CHOI; CHOI; CHO, 2009; DE DIEGO RODRÍGUEZ et al., 2005; SCHROEDER; SENGLMANN, 2002), mas a excisão

cirúrgica com preservação do órgão é a mais amplamente utilizada (FELDMAN; MCDUGAL, 2011; GOTSADZE et al., 2000; PHILIPPOU et al., 2012).

Glandectomia parcial ou total pode ser oferecida como tratamento primário para *Ca in situ* ou tratamento secundário para pacientes com falência à quimioterapia tópica. Em 20% dos pacientes submetidos a glandectomia para doença não invasiva, diagnosticou-se doença superficial invasiva (SHABBIR et al., 2011). Metástase linfonodal é extremamente rara sem um componente invasivo. Até 2007, havia apenas três casos relatados na literatura (KIM et al., 2007; SOARES et al., 2020)

1.6.1.2 Tumores confinados à glândula (T1)

Tratamento de doença invasiva confinada à glândula (Categoria Ta/T1a) –

Para lesões invasivas, pequenas e localizadas (Ta e T1a), o tratamento conservador é recomendado, porém é obrigatório o diagnóstico histopatológico prévio (AYRES et al., 2023). Para tumores restritos ao prepúcio, a simples postectomia pode ser curativa, se as margens cirúrgicas forem negativas (confirmação histológica). Glandectomia total tem recorrência de 2% e uma margem cirúrgica de 5mm é considerada oncológica segura.

Tratamento de escolha depende do tamanho, grau de diferenciação, tipo histológico e localização da lesão (especialmente se houver proximidade do meato), assim como preferência do paciente. Apesar de a glandectomia total ser a mais segura, outras opções como terapia a laser, cirurgia de Mohs, radioterapia e braquiterapia podem ser oferecidas ao paciente (HACCIUS et al., 2021; ORNELLAS et al., 2008; BISSADA et al., 2003).

Categoria T1, G1–2 — Caso o paciente tenha condições de realizar um seguimento rigoroso, podem ser propostas técnicas preservadoras de órgão como excisão local ou microcirurgia de Mohs (WEVER et al., 2020; BISSADA et al., 2003; HORENBLAS; VAN TINTEREN, 1994). Pacientes devem ser alertados sobre o risco de recorrência, que pode chegar a 50% em 2 anos (EMERSON et al., 2001; ROUSSEL et al., 2021). Estudos recentes mostram que margem cirúrgica de 5 a 10

mm são tão seguras quanto margens de 2 cm, proporcionando controle adequado (CHAHOUD; KOHLI; SPIESS, 2021; MINHAS et al., 2005; SALI et al., 2019).

Categoria T1, G3–4, T_≥2 — Esses pacientes necessitam de cirurgias mais agressivas, como penectomia parcial ou total dependendo da característica e profundidade da invasão tumoral (AYRES et al., 2023; PIZZOCARO et al., 2010). Caso não haja invasão do corpo cavernoso e se o tumor acomete menos de 50% da glândula, a cirurgia conservadora (glandectomia parcial) pode ser oferecida ao paciente, desde que haja concordância em acompanhamento rigoroso. O paciente deve ser orientado sobre risco de recorrência e a necessidade de repetir tratamento (COBA; PATEL, 2021; ZHENG et al., 2019).

Radioterapia pode ser oferecida como tratamento para tumores menores que 4 cm de extensão (ponto de corte para reduzir risco de não tratar lesão de corpo cavernoso). Tumores maiores têm risco de recorrência e não devem ser tratados com essa modalidade (DE CREVOISIER et al., 2009; HATZICHRISTOU et al., 2001). Braquiterapia, com ou sem quimioterapia adjuvante, também pode ser oferecida ao paciente com tumores menores de 4 cm, em casos selecionados. As desvantagens são risco de estenose de meato em 40% e necrose de glândula em 10 a 20% (CROOK; JEZIORANSKI; CYGLER, 2010; PETTAWAY et al., 2022).

Recorrência local após cirurgia preservadora de órgão – Outra abordagem conservadora pode ser realizada, caso a recorrência dos tumores não comprometa o corpo cavernoso (GOTSADZE et al., 2000; KAMEL et al., 2017). Para recorrência de tumores com comprometimento do corpo cavernoso, a amputação parcial ou total será necessária.

1.6.1.3 Tratamento de tumor invasivo confinado ao corpo esponjoso/glândula (Categoria T2)

Para pacientes que apresentam esse tumor, recomenda-se glandectomia total (SMITH et al., 2007). Amputação parcial é recomendada para pacientes inadequados a realização de cirurgia reconstrutora (ANDERSON et al., 2021; ZOUHAIR et al., 2001)

1.6.1.4 Tratamento de doença invadindo corpo cavernoso e/ou uretra

(Categoria T2/T3)

Amputação parcial com margem livre de tumor seguido de cirurgia reconstrutora é o tratamento de escolha para pacientes acometidos com esse tumor (GOTSADZE et al., 2000; SAVOIE et al., 2018). Margem cirúrgica macroscópica de 5 mm é considerada segura.

1.6.1.5 Tratamento de doença localmente avançada com invasão de estruturas adjacentes (Categoria T3/T4)

Penectomia total e uretostomia perineal são o tratamento de escolha para tumores T3. Para os tumores T4, recomenda-se quimioterapia neoadjuvante, seguida de cirurgia nos pacientes que responderam ao tratamento (A. S. JOHNSTONE et al., 2021; LI et al., 2021).

1.6.2 Abordagem dos gânglios inguinais

O acometimento linfonodal é o principal fator prognóstico nos pacientes com câncer de pênis (AYRES et al., 2023; ZEKAN et al., 2021; SALAZAR et al., 2019; WESPES; SIMON; SCHULMAN, 1986). A sobrevida, em 5 anos, é de 95% nos pacientes livres de metástases inguinais e de 51% naqueles com metástases inguinais (HÖLTERS et al., 2019b; WANG et al., 2020). A linfadenectomia precoce oferece melhor sobrevida para esses pacientes (PAHWA et al., 2013; SRINIVAS et al., 1987). Com o melhor conhecimento anatômico da drenagem linfática do pênis e da via linfática de disseminação tumoral, ocorreram melhoras no estadiamento e no tratamento linfonodal. Porém, a avaliação linfonodal nos pacientes com câncer de pênis cN0 é controversa, uma vez que os métodos para identificação de metástases ocultas são ineficazes (CHEN et al., 2022; WOOD; ANGERMEIER, 2010).

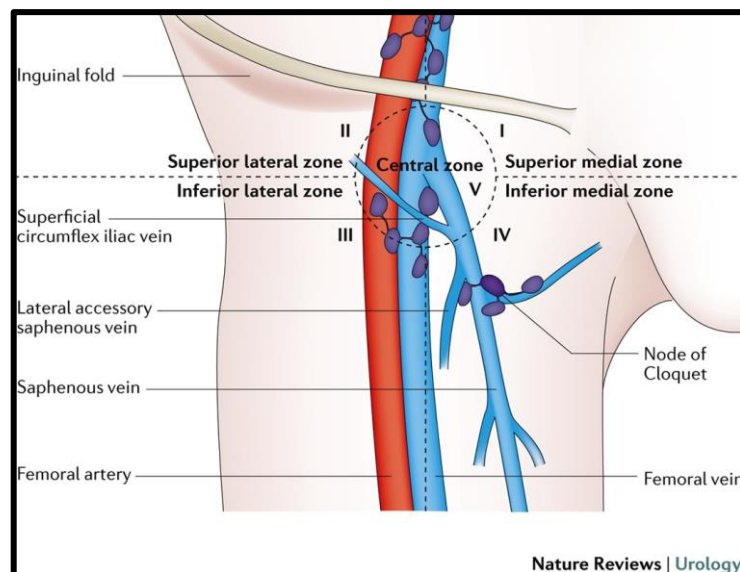
1.6.2.1 Anatomia e drenagem linfática

A drenagem linfática do pênis é paralela à drenagem venosa, com uma rede superficial que drena a pele e uma rede profunda que drena a glândula e o corpo cavernoso. A rede linfática tem origem na pele, mucosa e submucosa da uretra, no septo da glândula e na túnica albugínea do corpo cavernoso.

A rede linfática da pele da glândula é composta por duas camadas, localizadas nos estratos papilar e reticular, com livre comunicação entre elas. Tem direção paralela à pele e é orientada radialmente ao meato uretral. Todos esses ramos se unem para formar uma única rede, ocupando a camada papilar e reticular da pele interna e externamente ao prepúcio (JAKOBSEN et al., 2021).

A drenagem da pele do pênis é mais segregada, com rede distinta da camada papilar e reticular da pele e um sistema linfático separado é observado na fáscia e túnica albugínea do pênis. Rouvière (2002), em seu tratado de anatomia descritiva, preconizou a divisão dos linfonodos superficiais em cinco regiões: superomedial, superolateral, inferomedial, inferolateral e central. Essas áreas contêm uma média de 8,25 linfonodos (4 a 25 linfonodos).

Figura 1 – Divisão dos linfonodos superficiais em cinco regiões proposta por Rouvière



Fonte da figura: <https://orchid-cancer.org.uk/penile-cancer/diagnosis/staging-penile-cancer/>

1.6.2.2 Papel do linfonodo sentinela

Cabanas (1977) descreveu o padrão linfoangiográfico do pênis em uma série de 504 pacientes com câncer e 510 pacientes com doença benigna. A drenagem inicia-se na cadeia linfática, localizada anterior ou medial à veia epigástrica superficial e à superomedial, à junção da veia epigástrica com a safena, com drenagem posterior para as cadeias inguinal profunda e ilíaca (CABANAS, 1977; WESPES; SIMON; SCHULMAN, 1986). A via linfática de disseminação tumoral foi estudada e foi descrita a existência de linfonodos centrais específicos que foram chamados de linfonodo sentinela. Postulou-se que o linfonodo sentinela seria o sítio primário de metástase, sendo desnecessária a linfadenectomia caso não houvesse metástase no referido linfonodo. Entretanto, outros pesquisadores não conseguiram reproduzir o proposto por Cabanas, como Pettaway et al. que descreveram 43% de falso negativo em uma série de 20 pacientes, questionando a validação do método devido ao nível inaceitável de falso negativo (HORENBLAS et al., 2000; PERINETTI; CRANE; CATALONA, 1980; PETTAWAY et al., 1995; SRINIVAS et al., 1991; WEVER et al., 2020).

Srinivas et al. (1981) descreveram prováveis motivos para a discrepância entre os resultados vistos por Cabanas (1977) e outras publicações posteriores com níveis inaceitáveis de falso negativo: seleção do nódulo errado, técnica patológica inapropriada com perda de pequenos focos de tumor, tempo longo entre a dissecação do linfonodo sentinela e a linfadenectomia. Na tentativa de melhora da acurácia, foi proposta a dissecação estendida do linfonodo sentinela, sem resultado satisfatório com índice de falso negativo de 25%. Portanto, esse método foi abandonado ao longo do tempo.

Com refinamento da técnica (linfonodo sentinela dinâmico), através dos estudos em câncer de mama e melanoma, ressurgiu o interesse em realizar biópsia de linfonodos sentinela em câncer de pênis (GONZAGA-SILVA et al., 2007; HADWAY et al., 2007). O procedimento tem início na véspera da cirurgia, com aplicação intradérmica de tecnécio-99m em 3 a 4 locais ao redor do tumor primário.

Linfocintilografia dinâmica é realizada e o local do linfonodo sentinela é marcado na pele. Antes da cirurgia, 1 ml de corante azul é injetado ao redor do

tumor. O linfonodo sentinela é retirado após visualização do corante e detecção da radioatividade, utilizando-se probe para detecção de raio gama.

Gonzaga-Silva et al. (2007) avaliaram prospectivamente 27 pacientes com câncer de pênis cN0 e encontraram sensibilidade de 25% com 42,8% de falso negativo ao utilizar linfocintilografia como método para diagnóstico para detecção de metástase inguinal oculta.

Em outro estudo, realizado em centro de referência terciária, após refinamento da técnica, o índice de falso positivo reduziu de 18% para 5% (HADWAY et al., 2007). Devido à dificuldade técnica e à divergência de resultados entre os centros e longa curva de aprendizagem, preconiza-se sua utilização como rotina apenas em centros de referência.

1.6.2.3 Importância da avaliação linfonodal

A abordagem linfonodal no tratamento do câncer de pênis é de extrema importância, pois os linfonodos da cadeia inguinal são os primeiros a serem acometidos e o envolvimento deles é o fator prognóstico mais importante (DEWIRE; LEPOR, 1992).

Dos pacientes diagnosticados com câncer de pênis nos países ocidentais, 80% não apresentam linfonodos palpáveis (PERSSON et al., 2007), mas, aproximadamente, 20 a 25% destes terão metástases ocultas, que são, por definição, presença de metástases não detectadas ao exame clínico. Os pacientes com linfadenomegalia palpável terão acometimento linfonodal em 70% dos casos (LONT et al., 2007).

Por um lado, um acompanhamento rigoroso, ou seja, a não realização da linfadenectomia inguinal pode deixar de tratar 20 a 25% dos pacientes devido a metástases ocultas nos pacientes cN0; por outro lado, a linfadenectomia eletiva nos pacientes de risco adaptado é considerada tratamento excessivo pela ausência de metástase em 75 a 80% dos casos, além de estar associada a índices de complicações a curto e longo prazo de 35 a 70% dos pacientes (BEVAN-THOMAS; SLATON; PETTAWAY, 2002; NIYOGI et al., 2020).

Atualmente, as modalidades disponíveis para detecção de metástases ocultas são falhas, entretanto a ressecção precoce de linfonodos inguinais está associada a benefício terapêutico e é imperativo que os pacientes com doença metastática nos linfonodos inguinais sejam submetidos à linfadenectomia o mais precocemente possível (KROON et al., 2005; MCDOUGAL, 1995; SAVOIE et al., 2020).

Pelo fato de a atual abordagem não invasiva para estadiamento ter baixa sensibilidade na detecção do *status* linfonodal (perda de micrometástase), a abordagem dos pacientes sem linfadenopatia ao exame clínico (cN0) é motivo de debate (SWALLOW; SUMMERTON, 2019; THOMAS et al., 2021b; ZEKAN et al., 2021b).

1.6.2.4 Estadiamento linfonodal

A inexistência de um método de imagem capaz de excluir a presença de micrometástases inguinais, a linfadenectomia pode ser necessária. Inclusive o tamanho do nódulo, visto à tomografia como parâmetro para definição de metástase, foi estudado retrospectivamente e não tem validade prospectiva (CHAHOUUD; KOHLI; SPIESS, 2021; GRAAFLAND et al., 2011). Em algumas situações, a região inguinal é difícil de ser examinada, como nos pacientes obesos ou que foram submetidos à quimioterapia ou à radioterapia. Nesses casos, a ressonância magnética é a melhor opção para avaliação dos linfonodos inguinais (WINTER et al., 2020).

Com objetivo de identificar metástases ocultas, o mais precocemente possível, existem duas modalidades invasivas cuja eficácia tem embasamento na literatura: a linfadenectomia inguinal modificada e a biópsia de linfonodo sentinela. Ambas são consideradas procedimentos padrão para o diagnóstico de pacientes cN0, sendo a biópsia de linfonodo sentinela executada apenas em centros de referência (WOOD; ANGERMEIER, 2010).

A linfadenectomia inguinal modificada é a abordagem cirúrgica padrão nessas situações. Essa técnica de linfadenectomia limitada permite a exérese de gânglios linfáticos inguinais superficiais da região central e superior da zona de

Daseler, com preservação da veia safena magna (DASELER; ANSON; REIMANN, 1948; JAKOBSEN et al., 2021).

Stuiver et al. (2013) avaliaram, retrospectivamente, 163 pacientes submetidos à linfadenectomia inguinal para tratamento de câncer de pênis e observaram uma ou mais complicações precoces em 58% dos pacientes, sendo 10% delas classificadas como graves. Infecção de parede foi observada em 43% dos casos, seroma em 24% e problemas com retalhos de pele em 16% (HÖLTERS et al., 2019b; STUIVER et al., 2013; TAUBER et al., 2013).

Em outro estudo, Ravi et al. (1993) encontraram 14% de infecção de parede, 64% de necrose de pele, 9% de seroma, 29% de linfedema e 2% de mortalidade em 231 linfadenectomias inguinais realizadas no período de 1962 a 1990 (RAVI, 1993).

Apesar de a linfadenectomia inguinal também ter papel terapêutico e poder salvar vidas, ela é pouco utilizada pelo receio associado à morbidade. A via laparoscópica ou robótica é factível e tem sido realizada por vários grupos, mas as vantagens carecem de validação, haja vista que podem vir a reduzir o número de complicações. (ELBALKA et al., 2020; MENESES et al., 2019; THOMAS et al., 2021a).

Os benefícios terapêuticos da linfadenectomia precoce são contrabalançados com a morbidade, complicações pós-operatórias e mortalidade. Com esse propósito, Horneblas (2001) propôs recentemente o uso de linfocintilografia com corante azul e de tecnécio 99m nanocolóide para identificar linfonodo sentinela em pacientes com linfonodos impalpáveis clinicamente. A princípio, a técnica que já foi detalhada anteriormente é promissora, mas necessita-se de validação multicêntrica.

2. JUSTIFICATIVA

A estratificação de risco da doença através de fatores preditivos histopatológicos e de resultados do tratamento pode permitir planejamento terapêutico individualizado, visando otimizar o cuidado dos pacientes.

O estudo destas nuances permitirá adequações em tratamentos futuros, com melhor seleção de pacientes candidatos a tratamentos complementares como parte de um programa multimodal que pode incluir cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Estudar os fatores prognósticos de câncer de pênis a partir do levantamento de dados de pacientes tratados no Hospital da PUC Campinas.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar as características sociodemográficas
- Identificar e associar os aspectos clínicos, laboratoriais e fatores prognósticos.
- Avaliar a sobrevida global e livre de doença.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma coorte retrospectiva. Consiste da análise de banco de dados obtidos através de revisão retrospectiva de prontuários de pacientes já diagnosticados e tratados e que tiveram seguimento ambulatorial no Hospital da PUC Campinas.

4.2 Fator em estudo

Câncer de pênis e suas particularidades.

4.3 População em estudo

Pacientes com diagnóstico de câncer de pênis tratados no hospital da PUC Campinas.

4.4 Critérios de Elegibilidade

4.4.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com câncer de pênis comprovado através de estudo histopatológico analisado por patologista qualificado no período de 2007 a 2022.

4.4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da análise estatística pacientes com patologias benignas e que não tiveram o diagnóstico confirmado de câncer de pênis.

4.5 Procedimento da pesquisa

Foram consultados dados clínicos e laboratoriais que se encontram nos prontuários de pacientes cujas biópsias e exames de anatomia patológica foram positivos para o Câncer de Pênis no período contemplado por esta pesquisa.

4.6 Amostra

O estudo consistiu do levantamento de dados através do sistema de registro ambulatorial de atendimentos de pacientes que receberam codificação internacional (CID) compatível com o diagnóstico de Neoplasia Maligna de Pênis.

A pesquisa destes dados retornou 30 entradas, no período entre 2007 e 2022, com anotação de CID C60 e D740, que correspondem, respectivamente, a neoplasia maligna de pênis e carcinoma *in situ* de Pênis. Dos 30 prontuários selecionados para revisão, 10 foram excluídos pelas seguintes justificativas: a) em 03 casos, tratava-se de pacientes do sexo feminino; b) em 5 casos, a doença havia sido codificada como maligna, porém o laudo histopatológico era de doença benigna; c) em dois casos, a doença descrita em prontuário se referia a outro órgão.

4.7 Instrumentação

Os prontuários foram revisados sob o auxílio de um instrumento de coleta, cujas inserções contemplavam o recolhimento de dados relativos ao paciente e a doença em conformidade com a revisão de literatura apresentada. O instrumento de coleta encontra-se Apêndice 2 (Item 9).

Completo o preenchimento dos instrumentos de coleta de cada um dos 20 participantes, que sofreram anonimização, os dados referentes às variáveis de interesse estudadas foram compilados em tabela de dados e incluíam, entre outros: idade, raça, nível socioeconômico, antecedente de circuncisão, estadiamento, grau histológico, tamanho da lesão pré-tratamento, número de lesões, identificação de HPV na amostra, tipo de tratamento, presença de acometimento linfonodal, presença de recidiva e ou progressão, tempo de seguimento, tempo até recidiva, tempo até progressão, tratamentos adjuvantes.

4.8 Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi estruturada, desenhada e desenvolvida de acordo com a legislação que rege a pesquisa no Brasil (Resolução do Conselho Nacional de Saúde, de número 466, de 12 de dezembro de 2012).

Desta forma, a coleta dos dados só foi possível após a aprovação de projeto de pesquisa junto ao Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, tendo recebido plena aceitação sob o número 5.211.797 (Anexo 1).

Para os dados retrospectivos, obteve-se a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), considerando que o câncer de pênis tem uma alta taxa de mortalidade e mais de 50% dos pacientes evoluem com óbito, de acordo com o levantamento da Organização Mundial de Saúde. O termo de consentimento elaborado para este trabalho encontra-se disponível na sessão de Apêndices (Apêndice 1).

4.9 Análise estatística

4.9.1 Metodologia Estatística

Para as amostras independentes, foi utilizado o Teste de Mann-Whitney, um teste não paramétrico. De maneira a mensurar o grau de interligação entre as variáveis, foi empregada a Correlação de Spearman.

Para os coeficientes de correlação (r) foi assumido: $|0,10|$ a $|0,40|$ - correlação fraca; $|0,40|$ a $|0,60|$ - correlação moderada; $|0,60|$ a $|1,00|$ - correlação forte.

O estimador de Kaplan-Meier, também conhecido como estimador produto-limite, pode ser usado para calcular valores da confiabilidade não-paramétrica para o conjunto de dados com múltiplas falhas e suspensões. A equação do estimador é dada por

$$\hat{R}(t_i) = \prod_{j=1}^i \frac{n_j - r_j}{n_j}, \quad i = 1, \dots, m$$

onde m é o total de números de pontos e n é o total de unidades analisadas. A variável n_i é definida por

$$n_i = n - \sum_{j=0}^{i-1} S_j - \sum_{j=0}^{i-1} r_j, \quad i = 1, \dots, m$$

Onde r_j é o número de falhas no j -ésimo grupo, e s_j é o número de suspensões do j -ésimo grupo. Note-se que, as confiabilidades estimadas estão sendo calculadas somente para os tempos que ocorreram uma ou mais falhas. Isto ocorre porque o cálculo do valor de n_i é realizado para os tempos onde ocorreram falhas e suspensões, e é assumido que as suspensões ocorrem um pouco depois das falhas, portanto os itens suspensos são considerados em operação e inclusos na contagem dos n_i .

4.9.2 Softwares para análise estatística

Para análise estatística foram utilizados os softwares: SPSS V20, Minitab 16 e Microsoft Office Excel 2010.

5 Resultados

O nível de significância estatística admitido foi de 0,10 (10%). A justificativa para a utilização de um erro estatístico um pouco acima do usualmente utilizado (5%) repousa na baixa amostragem. Os intervalos de confiança foram construídos com 95% de confiança estatística.

Foram utilizados testes estatísticos não paramétricos, pois uma vez testada a normalidade das variáveis quantitativas de defeito principal através do teste de Shapiro-Wilks ($n < 30$), concluiu-se que não existe distribuição de normalidade assegurada.

Os dados levantados foram tabulados e suas variáveis quantitativas se encontram descritas na Tabela 1 (a e b).

Tabela 1(a) - Fatores Quantitativos

	Média	Mediana	Desvio Padrão	CV (%)	Min	Max	N	IC
Peso	68,9	61	14,0	20	47	100	20	6,1
Altura	1,67	1,67	0,07	4	1,48	1,75	20	0,03
IMC	24,8	24	4,5	18	15	33	20	2,0
Idade atual	69,0	71	13,4	19	37	88	20	5,9
Idade ao diagnóstico	63,4	64	11,7	18	35	80	20	5,1
Tempo entre sintomas e biópsia	188,3	180	116,9	62	23	360	19	52,6
Tempo de internação hospitalar (dias)	11,6	6	14,3	124	1	48	15	7,3
Tamanho do tumor à macroscopia (cm)	4,30	3,5	2,91	68	2	9	5	2,55
Tempo entre o diagnóstico e a cirurgia	166,1	145	144,3	87	2	420	17	68,6
Tempo de Cirurgia (minutos)	251,4	263	114,4	46	60	435	14	59,9
Tempo de Internação por Cirurgia (dias)	3,57	2,0	4,20	118	1	16	14	2,20
Tempo de Internação por Linfadenectomia (dias)	4,92	4,5	3,12	63	2	11	12	1,76

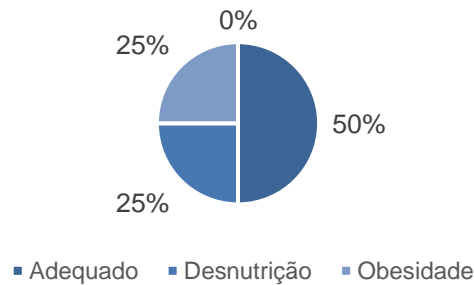
Tabela 1(b) - Fatores Quantitativos

	Média	Mediana	Desvio Padrão	CV (%)	Min	Max	N	IC
Tempo de Follow-up (dias)	521,6	399	457,0	88	48	1.729	20	200,3
Tempo de sobrevida livre de doença (dias)	299,6	115	452,8	151	0	1.494	17	215,2
Tempo de Sobrevida livre de progressão (dias)	396,3	288	373,1	94	80	929	4	365,6
Profundidade de Invasão (cm)	0,82	0,75	0,46	57	0,3	1,6	6	0,37
Tamanho do Tumor (cm)	3,57	2,2	2,73	76	1,3	9	10	1,69
Linfonodos identificados a direita	8,36	6,0	8,33	100	1	30	11	4,92
Linfonodos positivos a direita	2,18	0,0	6,91	317	0	23	11	4,08
Linfonodos identificados a esquerda	7,64	9,0	5,14	67	0	18	11	3,04
Linfonodos positivos a esquerda	1,18	0,0	1,78	151	0	5	11	1,05
ECOG em última consulta	1,21	0,0	1,89	156	0	5	14	0,99

Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

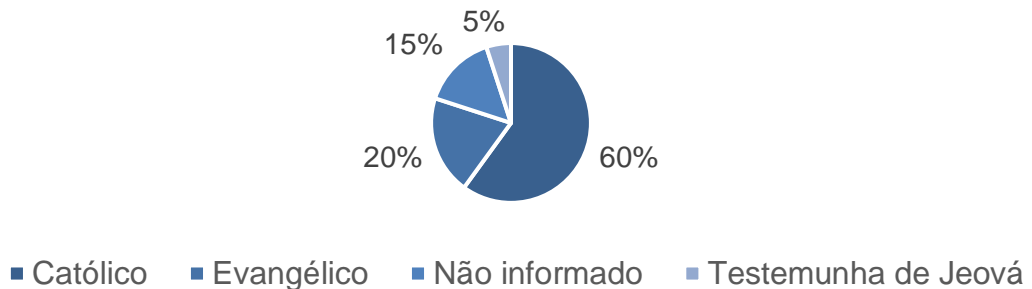
Por ocasião da realização do exame físico, as lesões iniciais estão distribuídas entre glande, prepúcio, sulco balano-prepucial, corpo peniano e base. Em conformidade com a literatura, em 60% dos casos as lesões iniciais foram identificadas em glande. Em corpo peniano, 25% dos casos; prepúcio, 10%; sulco balano-prepucial, 5%.

Gráfico 1: Perfil Nutricional



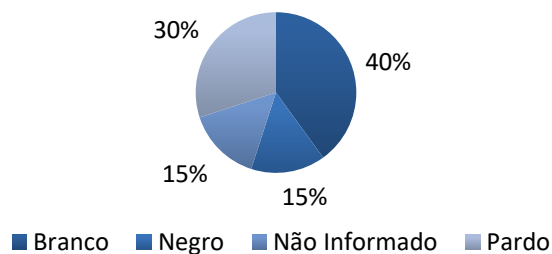
Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

Gráfico 2: Distribuição por Religião



Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

Gráfico 3: Distribuição por Raça



Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

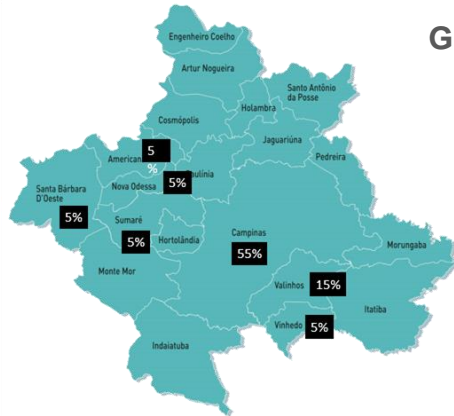


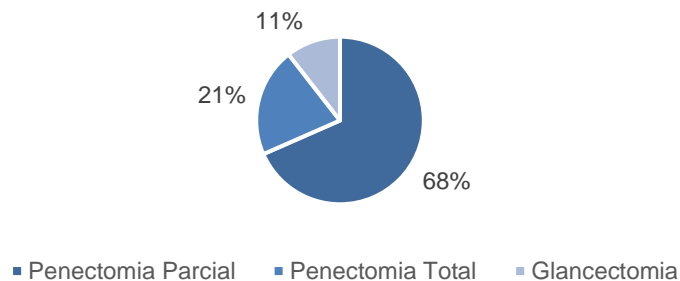
Gráfico 4: Distribuição Geográfica dos Casos (Região Metropolitana de Campinas)



Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

A análise bivariada, tendo como desfecho principal o “Tempo de sobrevida livre de doença” utilizou a Correlação de Spearman para medir o grau de correlação com os diversos fatores quantitativos.

Gráfico 5: Técnica cirúrgica empregada



Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

Os pacientes apresentaram-se em média em estágio patológico T de número 2 no momento do diagnóstico. Quanto ao N, houve prevalência de pacientes em estágio 0. Apenas 1 caso se apresentou metastático no início do acompanhamento.

Verifica-se que alguns fatores tem alta variabilidade (CV maior que 50%), o que demonstra que os dados são heterogêneos.

Conclui-se que o tempo de sobrevida livre de doença mostrou ter correlação estatisticamente significativa com: tempo entre os sintomas e a biópsia, tempo de

Internação para o tratamento cirúrgico, tempo de acompanhamento, linfonodos identificados a direita e linfonodos a esquerda.

Tabela 2: Correlação do tempo de sobrevida livre de doença com Fatores Quantitativos

	Tempo de sobrevida livre de doença	
	Corr (r)	P-valor
IMC	-0,127	0,628
Número de Filhos	-0,347	0,295
Idade ao diagnóstico	0,180	0,490
Tempo entre Sintomas e Biópsia	0,455	0,076
Tempo de internação hospitalar	0,044	0,892
Tempo entre o diagnóstico e a cirurgia	-0,350	0,221
Tempo de cirurgia	-0,315	0,345
Tempo de Internação por cirurgia	-0,527	0,096
Tempo de Internação por Linfadenectomia	0,181	0,616
Tempo de Acompanhamento	0,636	0,006
Linfonodos identificados a direita	0,644	0,061
Linfonodos identificados a esquerda	0,661	0,053
Linfonodos positivos a esquerda	0,189	0,626
ECOG última consulta	0,160	0,618

Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

Notamos que somente a correlação com tempo de internação por cirurgia é negativa com $r = -0,527$ (p -valor = 0,096), o que nos mostra que quanto maior o tempo de internação da cirurgia, menor será o tempo de sobrevida livre de doença e vice-versa. Essa é uma correlação classificada como moderada.

As demais correlações significantes são todas positivas, ou seja, quanto maior o valor da variável em questão, maior também será o tempo de sobrevida livre de doença e vice-versa. Temos que a maior correlação ocorreu com a identificação de linfonodos positivos a esquerda, com $r = 0,661$ (p -valor = 0,053) que podemos classificar com sendo Forte.

Tabela 3 (a) - Fatores Qualitativos para o tempo de sobrevida livre de doença

		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	p valor
Hipertensão Arterial	Não	217	63	394	7	292	0,493
	Sim	358	191	502	10	311	
Outras Comorbidades	Não	418	93	561	10	348	0,625
	Sim	131	137	133	7	98	
Cirurgias prévias	Não	385	157	518	12	293	0,342
	Sim	95	63	93	5	82	

Prosseguindo com o cruzamento com a variável de desfecho (tempo de sobrevida livre de doença), nós vamos compará-la para os fatores qualitativos, em que foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Vale ressaltar que consideramos somente os fatores que tinham ao menos 5 casos, pois se se considerar menos que isso ter-se-ia baixíssima fidedignidade.

Tabela 3 (b) - Fatores Qualitativos para o tempo de sobrevida livre de doença

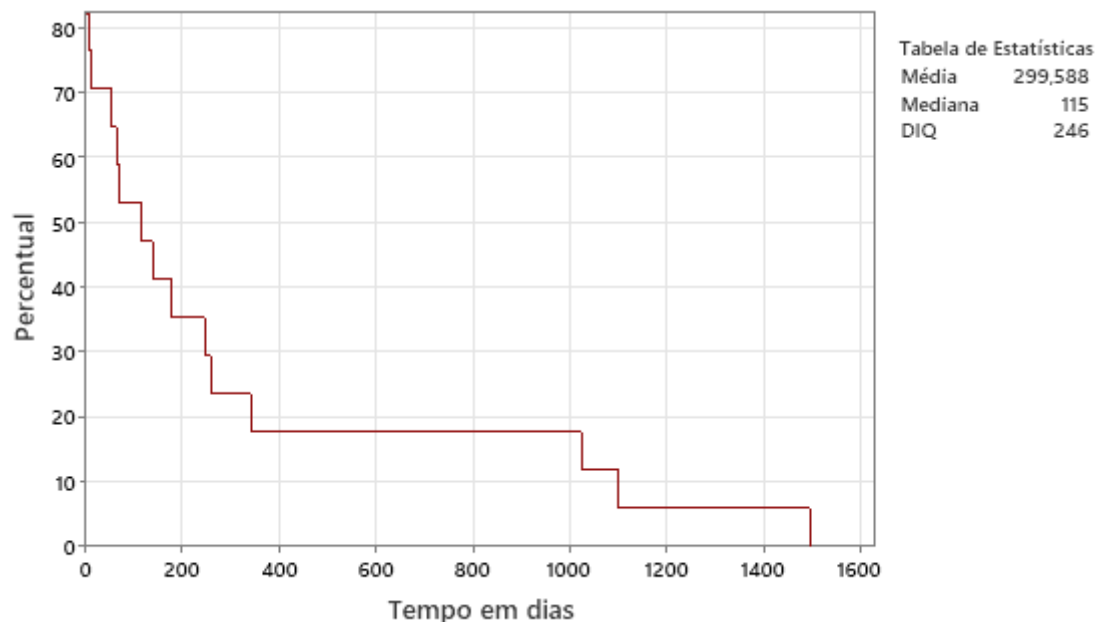
		Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	p valor
Tabagismo	Não	482	180	626	6	501	0,546
	Sim	200	70	318	11	188	

Etilismo	Não	412	180	550	8	381	0,385
	Sim	200	70	349	9	228	
Antecedentes de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)	Não	337	137	497	11	294	0,955
	Sim	277	70	420	5	368	
Adenopatia ao Diagnóstico	Não	666	600	614	6	491	0,059
	Sim	121	70	129	9	84	
Linfadenopatia inicial	Não	636	580	645	6	516	0,231
	Sim	126	93	122	10	76	
Linfadenectomia em mesmo tempo	Não	300	104	417	10	258	0,845
	Sim	298	115	535	7	396	
Biópsia de congelação durante a Linfadenectomia	Não	104	67	126	8	87	0,131
	Sim	393	176	464	7	344	
Complicações cirúrgicas	Não	540	259	575	8	399	0,093
	Sim	108	72	123	6	98	
Disfunção erétil	Não	429	146	554	10	344	0,379
	Sim	115	52	136	7	101	
Acompanhamento Psicológico	Não	316	146	465	12	263	0,526
	Sim	260	52	473	5	414	
Desfecho em óbito	Não	395	115	537	11	318	0,420
	Sim	125	75	147	6	118	
Recidiva	Não	374	93	562	8	390	0,685
	Sim	299	245	375	7	278	

Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

Conclui-se que existe significância estatística do tempo de sobrevida livre de doença para dois fatores: adenopatia ao diagnóstico e complicações da cirurgia. Notamos que o tempo de sobrevida livre de doença foi abreviado em pacientes com adenopatia ao diagnóstico, sendo a média de tempo de sobrevida de 121 dias para aqueles que apresentaram esta variável contra 666 dias dos que não tinham (p -valor = 0,059). Já por complicações de cirurgia, tivemos aumento de 108 a 540 dias de sobrevida, quando inexistentes. (p -valor = 0,093).

Gráfico 6: Curva de Sobrevivência para Tempo livre de Doença



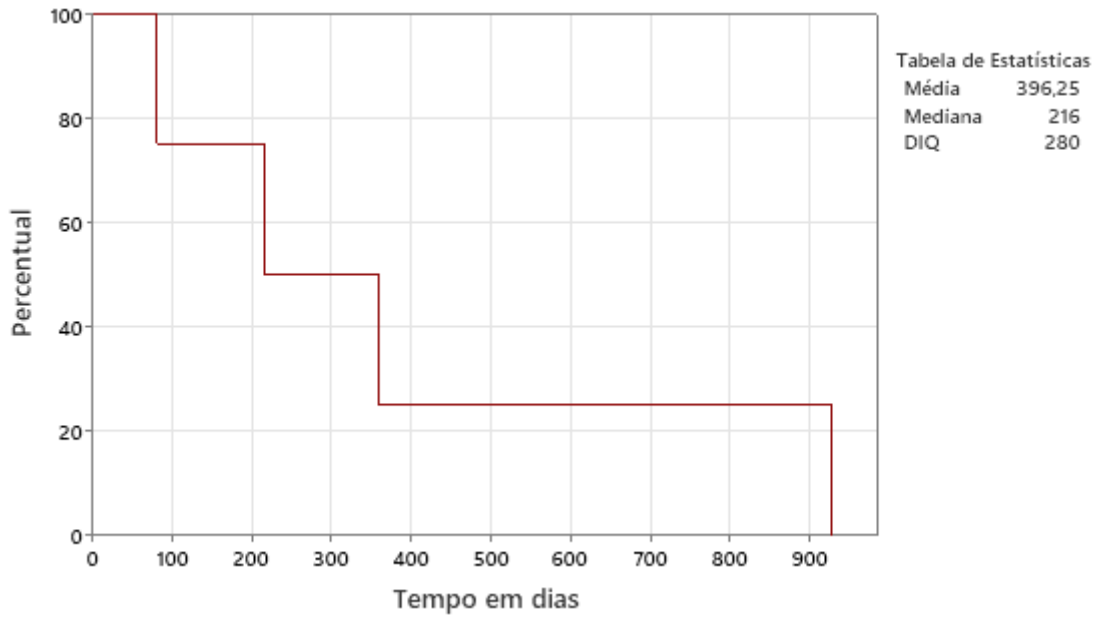
Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

IC = 95%

Para finalizar, utiliza-se a Curva de Sobrevivência de Kaplan-Meier para analisar os dois fatores de sobrevida. As curvas produzidas pelos dados levantados encontram-se representadas nos gráficos que seguem (Gráficos de 6 a 9).

Após realizar essas análises bivariadas, tentou-se partir para um modelo de regressão multivariado para estimar o resultado do tempo de sobrevida livre de doença, tendo como variáveis independentes os fatores significantes ou com tendência mostrados nas tabelas 2 e 3. No entanto, como há muitos *missings* nesse fatores, não houve quantidade suficiente de casos para analisar.

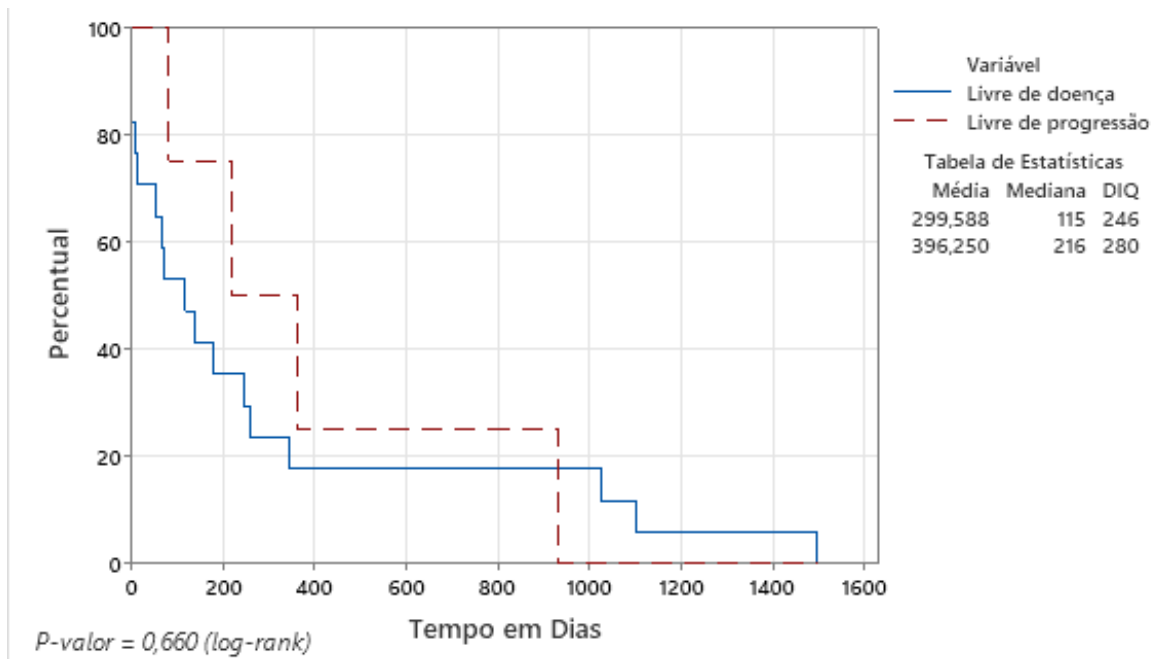
Gráfico 7: Curva de Sobrevivência (Kaplan-Meier) para o tempo livre de progressão



Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

IC = 95%

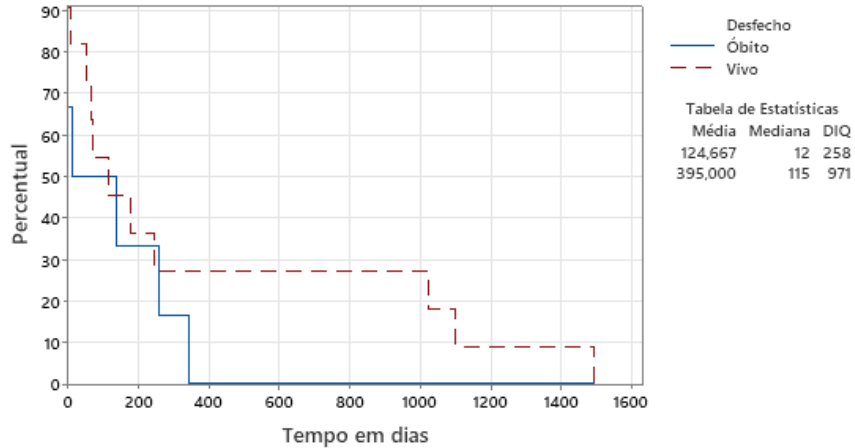
Gráfico 8: Curva de Sobrevivência (Kaplan-Meier) para Tempo Livre de Doença/Progressão



Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

IC = 95%

Gráfico 9: Curva de Sobrevivência (Kaplan-Meier) para o tempo livre de doença com desfecho em óbito

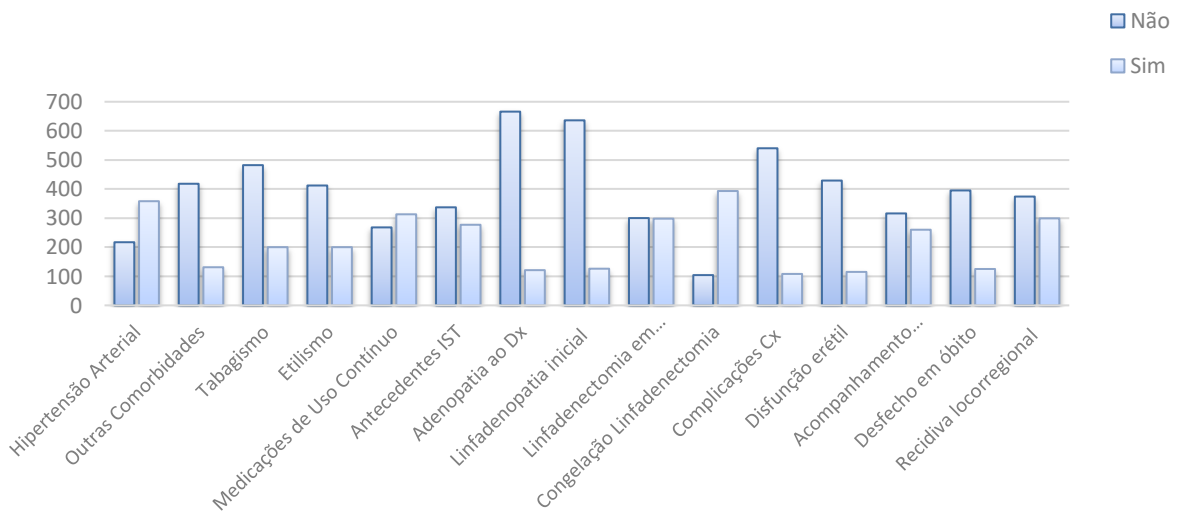


P-valor = 0,365 (log-rank)

Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

IC = 95%

Gráfico 10: Comparação entre fatores qualitativos e tempo (dias) de sobrevida livre de doença



Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

IC = 95%

6 Discussão

O levantamento realizado por esta pesquisa corrobora ter havido pouco progresso nos resultados depois do tratamento do câncer de pênis nas duas últimas décadas, apesar do elevado interesse clínico e científico na questão (HAKENBERG; DRÄGER; ERBERSDOBLER, 2018).

O interesse recai quase sempre nos marcadores biológicos que podem predizer se um indivíduo está ou não mais propenso a ter doença em estágios mais graves, uma vez que esta informação pode estar contida em biópsia inicial. Por exemplo, PRAPISKA et al. (2019) demonstraram existir uma significativa associação entre a expressão de p53 e a mortalidade de pacientes com Carcinoma Espinocelular de pênis (PRAPISKA; WARLI, 2019).

As características epidemiológicas do estudo realizado mostram uma população com idade média ao diagnóstico de 63 anos. O câncer de pênis é uma doença do homem idoso, com um aumento abrupto da incidência na sexta década de vida (DENG et al., 2023).

No levantamento aqui apresentado, 40% dos pacientes declararam-se de cor branca, enquanto 10% são negros. Apesar de a apresentação do câncer de pênis não estar associada a raça, este fator parece estar associado ao desfecho. Segundo CHEN et al., 2022, a raça branca demonstrou ser um fator prognóstico independente para sobrevida global, sem contudo melhorar a sobrevida câncer específica. De acordo com os autores, os pacientes da raça branca tiveram pouca vantagem em relação aos pacientes negros e de outras raças na sobrevida global.

A constituição nutricional foi avaliada através do IMC, o que limita um pouco a discussão, tendo em vista não se tratar de uma avaliação nutricional que contemple outras variáveis. Isto posto, a média de IMC dos pacientes é de 24, o que poderia sugerir que este câncer não está relacionado à obesidade. Contudo, a correlação estatística demonstrou-se fraca. Isto fica demonstrado quando nos reportamos a JAKOBSEN et al. (2020), cuja coorte demonstrou não haver efeito prognóstico em pacientes com índices de massa corpórea acima de 30 (JAKOBSEN; KORTSEN; JENSEN, 2020). O mesmo estudo conclui, contudo, que IMC igual ou acima de 37 no momento do diagnóstico prediz reserva prognóstica, e, ainda, que os pacientes diagnosticados com Câncer de Pênis de Células Escamosas têm IMC superior aos de homens saudáveis da mesma faixa etária. BARNES et al., 2016 após haver demonstrado forte associação em um estudo retrospectivo com casos hospitalares,

corroboraram em um estudo populacional a existência de associação entre a obesidade e o carcinoma peniano invasivo.

O tempo de apresentação da doença demonstrou média de 188,3 dias, ou seja, os pacientes levaram em média seis (06) meses entre a primeira manifestação clínica da doença (lesão peniana) e o diagnóstico da doença por meio de uma biópsia. Este fator isoladamente, do ponto de vista prognóstico, demonstrou forte correlação estatística. Considerando a história natural do câncer, a interposição de seis (06) meses de tempo vai agravar significativamente o estadiamento inicial e comprometer inexoravelmente o prognóstico do paciente dele portador. A média aqui apresentada é comparável ao estudo de SKEPPNER et al. (2012), que através de entrevista estruturada em 59 casos de câncer de pênis, demonstrou que em 65% dos casos, o atraso aconteceu em mais de seis (06) meses, e que entre estes, havia poucos casos em estágios mais precoces.

São causas para o atraso, de acordo com o levantamento realizado no Hospital da PUC, a dificuldade em se conseguir uma consulta médica, o atraso para a visita à assistência médica especializada, baixo acesso a assistência primária médica, grau de escolaridade baixo, condições socioeconômicas, aspectos culturais, “tabu”, vergonha de uma doença em órgãos genitais. Ainda de acordo com SKEPPNER et al. (2012), 15% dos pacientes sofrem com atrasos em seu diagnóstico pelo intervalo entre a consulta com a assistência médica primária e aquela especializada.

Em nossa série, vale destacar que houve pacientes que declaram ter percebido a lesão inicial até um ano antes da biópsia. Há de se considerar que o levantamento é feito com base no depoimento do paciente e que não há como se avaliar a precisão do tempo declarado, e estamos baseando a nossa análise em uma resposta dada pelo paciente e documentada em seu prontuário.

Dos 20 casos considerados para a análise estatística, 90% tinham o carcinoma epidermóide como histologia. Apenas um (01) caso da série era de melanoma. Apesar de se tratar de uma amostra pequena, estes valores correspondem aos de outras séries e com a incidência mundial reportada na literatura.

Desta forma, da coorte aqui apresentada, o tempo de internação hospitalar total do paciente, considerando a somatória de dias em que estes pacientes estiveram internados, seja para a realização do procedimento cirúrgico de penectomia (total ou

parcial) e linfadenectomia (ao mesmo tempo ou segundo tempo), e/ou ainda o tempo de internação por complicações, teve média de 11,6 dias. Para este dado em específico, o Coeficiente de Variância foi extremamente alto (124%), o que demonstra a heterogeneidade da amostra que inclui casos mais simples e mais complexos, com internações rápidas para penectomia e outras internações prolongadas pelas complicações que advieram da doença ou de seu tratamento.

KORKES et al. (2020) publicaram estudo que compreendeu dados do sistema único de saúde no período entre 1992 e 2017, e concluíram que a média de tempo de internação era de seis dias, e as altas hospitalares aconteceram de maneira mais precoce na região Nordeste (5,3 dias). Estes mesmos autores debateram o impacto econômico que estas admissões tiveram, demonstrando que os custos relacionados ao diagnóstico e tratamento de pacientes com câncer de pênis atingiram o valor de 3 milhões de dólares no período discriminado, sendo cerca de 38% deste valor destinado ao subsídio da região Nordeste.

O estudo macroscópico demonstrou que em média os tumores mediam 4,3 cm quando da realização da penectomia parcial ou total. Este valor fica mais bem compreendido à medida em que admitimos que o Hospital em tela é um hospital terciário e que, costumeiramente, recebe casos com perfil mais avançado. Também é de se entender que o perfil da amostra sofre viés em virtude desta particularidade específica, o que também colabora para a quantidade de desfechos desfavoráveis nela encontrada.

O tempo entre o diagnóstico clínico e a realização da cirurgia demonstrou-se alto (média de 166,1 dias). Ao se analisarem as causas que colaboraram para este resultado, ou seja, um atraso para o tratamento de aproximadamente 5 meses e meio, encontra-se majoritariamente como resposta: a recusa do paciente em aceitar o diagnóstico, a recusa do paciente em receber tratamento mutilador, a não aceitação da doença enquanto maligna, entre outros. Os fatores socioeconômicos e educacionais mais uma vez colaboram de maneira vultosa para o atraso no tratamento, com conseqüente piora do prognóstico destes pacientes.

O tempo de cirurgia variou entre 60 e 435 minutos, com média de 251,4 minutos. O tempo de cirurgia foi contabilizado como somatória do tempo em que o paciente esteve sob cuidados anestésicos e cirúrgicos. O tempo prolongado de cirurgia está ligado a fatores como: complexidade anatômica da região dissecada,

hospital de treinamento de residentes da especialidade cirúrgica urológica, entre outros. A que se considerar ainda que, em alguns casos, os pacientes foram encaminhados à PUC para acompanhamento oncológico, após já haverem sido submetidos a cirurgias em outras instituições. O tempo de cirurgia nestes casos não pode ser contabilizado, o que nos forçou a excluir da análise estatística estes casos.

A profundidade de invasão foi aferida em apenas 6 casos, com número de *missings* muito alto para poder produzir significância estatística. Este fator isoladamente, contudo, demonstra grande interesse e pode colaborar significativamente para a compreensão do prognóstico, tendo em vista que este modelo já é adotado no estudo de outros cânceres epidermóides. EMERSON et al. (2001) concluíram que a profundidade de invasão e a invasão vascular em lâminas de histopatologia são fatores preditivos de progressão para o câncer de pênis epidermóide e que metástases se desenvolveram na maioria (6 de 7) dos casos em que a profundidade de invasão era maior que 6mm. Em contrapartida, houve desenvolvimento de metástases apenas em uma minoria (4 de 15) dos casos em que a profundidade de invasão era igual ou menor que 6mm. DAI et al. (2006) identificaram resultado semelhante, contudo com profundidade significativamente maior para o grupo com disseminação linfonodal da doença (9,3 contra 3,2 mm).

Os pacientes submetidos a linfadenectomia produziram em média contagem de 8,36 linfonodos quando analisadas as linfadenectomias a direita e 7,64 linfonodos quando analisados os conglomerados linfonodais extirpados a esquerda.

O *performance status* dos pacientes foi avaliado pela Escala ECOG (referências da escala), conforme tabela 4.

A despeito do atraso para a realização do diagnóstico e para o início do tratamento, os pacientes apresentaram-se as consultas de acompanhamento oncológico com ECOG tendendo a 1. Contudo, houve pacientes que mesmo com indicação de Quimioterapia, ainda que paliativa, não a puderam realizar devido ao seu *Performance Status*.

Quando analisada a correlação entre o tempo de sobrevida livre de doença e fatores quantitativos como IMC, número de filhos, idade ao diagnóstico, tempo de internação hospitalar e tempo de cirurgia, houve associação fraca.

Contudo, considerado o p valor de 10, a correlação entre o tempo de sobrevida livre de doença e o tempo de acompanhamento foi a associação que demonstrou a maior força. Outrossim, a correlação entre o tempo de sobrevida livre de doença e o tempo entre os sintomas e a biópsia demonstrou associação significativa, bem como a identificação de linfonodos a direita ($p = 0,061$) e a esquerda ($p = 0,53$).

Ainda, a correlação entre o tempo de internação para cirurgia exclusivamente demonstrou que quanto menor o tempo de internação, maior é a sobrevida livre de doença.

Considerando-se que 65% dos casos aqui estudados afirmaram ter o hábito de fumar, a avaliação da disfunção erétil em pacientes com câncer de pênis é enviesada, uma vez que se considerarmos fatores predisponentes outros, tal qual o hábito de fumar, o diabetes, o hábito de ingerir bebidas alcólicas, bem como a hipertensão arterial e a aterosclerose. COBA et al. (2021) discutiram o assunto sob o prisma dos efeitos deletérios que a amputação tem sobre a vida sexual e o impacto psicológicos de uma doença mutiladora. Refinamentos em cirurgias reconstrutivas (neofaloplastia) encontram-se em desenvolvimento bem como a associação destas com o uso de próteses penianas.

De acordo com a análise estatística apresentada, quando considerada a variável de desfecho, houve significância quando considerados dois fatores: a adenopatia clinicamente presente no momento do diagnóstico e a presença de complicações de cirurgia. Conforme afirmação de WEVER et al. (2020), consolidado em TEH et al. (2020), a presença de metástase linfonodal é o fator prognóstico mais importante no câncer de pênis. Devido a limitada sensibilidade dos métodos de imagem, as abordagens invasivas para o estadiamento linfonodal adequado permanecem indispensáveis.

A presença de adenopatia palpável – clinicamente detectável - na ocasião do diagnóstico é representativa de doença em estágio mais avançado, ainda que a sua detecção possa, em um primeiro momento, estar relacionada a processos infecciosos ou inflamatórios outros que não os diretamente relacionados a própria doença (D'ANIELLO et al., 2020; HÖLTERS et al., 2019a; SAVOIE et al., 2020) .

Por se tratar de um sinal de que doença possivelmente não seja mais localizada, podendo já haver comprometimento locorregional ou até a distância, a sua

avaliação já no diagnóstico inicial persiste como peça chave na avaliação dos fatores prognósticos.

De maneira recapitulativa, as iniciativas que tem por base a inclusão de dados de várias instituições, bem como aquelas mais recentes que se dedicam em recrutar pacientes para testagem de múltiplos braços na doença localmente avançada, como o que vem sendo demonstrado no estudo InPACT (PETTAWAY et al., 2022), representam força motriz no processo de criar evidências de alto nível e colaboração internacional para o tratamento do câncer de pênis.

7 Conclusão

Diante dos desafios que o diagnóstico e tratamento de uma doença rara e mutilante traz, e, ainda, considerando os efeitos catastróficos sobre a saúde física e mental do paciente, o trabalho aqui apresentado almeja contribuir para o entendimento do comportamento prognóstico do câncer de pênis.

Conclui-se, portanto, que considerado o p valor de 0,10, a correlação entre o tempo de sobrevida livre de doença e o tempo de acompanhamento foi a associação que demonstrou a maior força. Outrossim, a correlação entre o tempo de sobrevida livre de doença e o tempo entre os sintomas e a biópsia demonstrou associação significativa, bem como a identificação de linfonodos a direita ($p = 0,061$) e a esquerda ($p = 0,53$).

Ainda, a correlação entre o tempo de internação para cirurgia exclusivamente demonstrou que quanto menor o tempo de internação, maior é a sobrevida livre de doença.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A. S. JOHNSTONE, Peter et al. Impact of radiation therapy on perineal urethrostomy for penile cancer. **Clinical and Translational Radiation Oncology**, [S. l.], v. 30, p. 84–87, 2021. DOI: 10.1016/J.CTRO.2021.08.005.

ALNAJJAR, Hussain M.; LAM, Wayne; BOLGERI, Marco; REES, Rowland W.; PERRY, Matthew J. A.; WATKIN, Nicholas A. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. **European urology**, [S. l.], v. 62, n. 5, p. 923–928, 2012. DOI: 10.1016/J.EURURO.2012.02.052. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421082/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

ANDERSON, S.; BREEN, K. J.; DAVIS, N. F.; DEADY, S.; SWEENEY, P. Penile cancer in Ireland – A national review. **Surgeon**, [S. l.], 2021. DOI: 10.1016/j.surge.2021.04.004.

ARYA, Manit; LI, Ruoran; PEGLER, Kat; SANGAR, Vijay; KELLY, John D.; MINHAS, Suks; MUNEEER, Asif; COLEMAN, Michel P. Long-term trends in incidence, survival and mortality of primary penile cancer in England. **Cancer Causes & Control**, [S. l.], v. 24, n. 12, p. 2169–2176, 2013. DOI: 10.1007/s10552-013-0293-y.

AYRES, B. et al. EAU-ASCO Collaborative Guidelines on. [S. l.], 2023.

BARNES, Kerri T.; MCDOWELL, Bradley D.; BUTTON, Anna; SMITH, Brian J.; LYNCH, Charles F.; GUPTA, Amit. Obesity is associated with increased risk of invasive penile cancer. [S. l.], 2016. DOI: 10.1186/s12894-016-0161-7. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Acesso em: 25 mar. 2023.

BAROCAS, Daniel A.; CHANG, Sam S. Penile cancer: clinical presentation, diagnosis, and staging. **The Urologic clinics of North America**, [S. l.], v. 37, n. 3, p. 343–352, 2010. DOI: 10.1016/J.UCL.2010.04.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674691/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

BEVAN-THOMAS, Richard; SLATON, Joel W.; PETTAWAY, Curtis A. Contemporary Morbidity From Lymphadenectomy For Penile Squamous Cell Carcinoma: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. **Journal of Urology**, [S. l.], v. 167, n. 4, p. 1638–1642, 2002. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)65169-5.

BISSADA, Nabil K.; YAKOUT, Hossam H.; FAHMY, Wahib E.; GAYED, Maged S.; TOUIJER, A. Karim; GREENE, Graham F.; HANASH, Kamal A. Multi-institutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. **The Journal of urology**, [S. l.], v. 169, n. 2, p. 500–2, 2003. DOI: 10.1097/01.ju.0000043808.58188.52.

BURGERS, J. K.; BADALAMENT, R. A.; DRAGO, J. R. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. **The Urologic clinics of North America**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 247–56, 1992.

CABANAS, Ramon M. AN APPROACH FOR THE TREATMENT OF PENILE CARCINOMA. [S. l.], [s.d.]. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>. Acesso em: 23 abr. 2023.

CABANAS, Ramon M. An approach for the treatment of penile carcinoma. **Cancer**, [S. l.], v. 39, n. 2, p. 456–466, 1977. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cncr2820390214>3.0.co;2-i. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/837331/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

- CANETE-PORTILLO, S.; VELAZQUEZ, E. F.; KRISTIANSEN, G.; EGEVAD, L.; GRIGNON, D.; CHAUX, A.; CUBILLA, A. L. Report from the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers V: Recommendations on the Use of Immunohistochemical and Molecular Biomarkers in Penile Cancer. **American Journal of Surgical Pathology**, [S. l.], v. 44, n. 7, p. E80–E86, 2020. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001477.
- CHAHOU, J.; KOHLI, M.; SPIESS, P. E. Management of Advanced Penile Cancer. **Mayo Clinic Proceedings**, [S. l.], v. 96, n. 3, p. 720–732, 2021. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.031.
- CHAUX, Alcides et al. Epidemiologic Profile, Sexual History, Pathologic Features, and Human Papillomavirus Status of 103 Patients with Penile Carcinoma. **World journal of urology**, [S. l.], v. 31, n. 4, p. 861, 2013. DOI: 10.1007/S00345-011-0802-0. Disponível em: /pmc/articles/PMC3292668/. Acesso em: 22 abr. 2023.
- CHAUX, Alcides; LEZCANO, Cecilia; CUBILLA, Antonio L.; TAMBOLI, Pheroze; RO, Jae; AYALA, Alberto. Comparison of subtypes of penile squamous cell carcinoma from high and low incidence geographical regions. **International journal of surgical pathology**, [S. l.], v. 18, n. 4, p. 268–277, 2010. a. DOI: 10.1177/1066896909339184. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19578046/>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- CHAUX, Alcides; SANCHEZ, Diego F.; FERNÁNDEZ-NESTOSA, María José; CAÑETE-PORTILLO, Sofía; RODRÍGUEZ, Ingrid M.; GIANNICO, Giovanna A.; CUBILLA, Antonio L. The dual pathogenesis of penile neoplasia: The heterogeneous morphology of human papillomavirus-related tumors. **Asian Journal of Urology**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 349, 2022. DOI: 10.1016/J.AJUR.2022.02.009. Disponível em: /pmc/articles/PMC9643287/. Acesso em: 23 abr. 2023.
- CHAUX, Alcides; VELAZQUEZ, Elsa F.; ALGABA, Ferran; AYALA, Gustavo; CUBILLA, Antonio L. Developments in the pathology of penile squamous cell carcinomas. **Urology**, [S. l.], v. 76, n. 2 Suppl 1, 2010. b. DOI: 10.1016/J.UROLOGY.2010.02.038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20691888/>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- CHAVARRIAGA, Julián et al. Real World Data of Penile Cancer Treatment at a High-Volume Center in South America: Insights and Survival Trends. **Urology**, [S. l.], v. 156, p. 199–204, 2021. DOI: 10.1016/j.urology.2021.07.011.
- CHEN, Yon-Bo; LIU, Ying-Wen; GAO, Liang; TANG, Liang-You; GUO, Jiang; TIAN, Yu-Chang; YOU, Ping-Hong; WU ZHENG, Li. Research Article Development and Verification of Prognostic Nomogram for Penile Cancer Based on the SEER Database. [S. l.], 2022. DOI: 10.1155/2022/8752388. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2022/8752388>. Acesso em: 25 mar. 2023.
- CHOI, Jee Woong; CHOI, Mira; CHO, Kwang Hyun. A case of erythroplasia of queyrat treated with imiquimod 5% cream and excision. **Annals of dermatology**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 419–422, 2009. DOI: 10.5021/AD.2009.21.4.419. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20523838/>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- COBA, George; PATEL, Trushar. Penile Cancer: Managing Sexual Dysfunction and Improving Quality of Life After Therapy. **Current urology reports**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 8, 2021. DOI: 10.1007/s11934-020-01022-w.
- COCHETTI, Giovanni; CARI, Luigi; MAULÀ, Vincenza; CAGNANI, Rosy; PALADINI,

- Alessio; DEL ZINGARO, Michele; NOCENTINI, Giuseppe; MEARINI, Ettore. Validation in an Independent Cohort of MiR-122, MiR-1271, and MiR-15b as Urinary Biomarkers for the Potential Early Diagnosis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. **Cancers**, [S. l.], v. 14, n. 5, p. 1112, 2022. DOI: 10.3390/CANCERS14051112/S1. Disponível em: /pmc/articles/PMC8909007/. Acesso em: 19 mar. 2022.
- CROOK, Juanita; JEZIORANSKI, John; CYGLER, Joanna E. Penile brachytherapy: Technical aspects and postimplant issues. **Brachytherapy**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 151–158, 2010. DOI: 10.1016/j.brachy.2009.05.005.
- CUBILLA, Antonio L.; VELAZQUEZ, Elsa F.; YOUNG, Robert H. Pseudohyperplastic Squamous Cell Carcinoma of the Penis Associated With Lichen Sclerosus. An Extremely Well-differentiated, Nonverruciform Neoplasm That Preferentially Affects the Foreskin and Is Frequently Misdiagnosed. **The American Journal of Surgical Pathology**, [S. l.], v. 28, n. 7, p. 895–900, 2004. DOI: 10.1097/00000478-200407000-00008.
- CUNHA, Isabela Werneck; GUIMARAES, Gustavo C.; SOARES, Fernando; VELAZQUEZ, Elsa; TORRES, Jose J.; CHAUX, Alcides; AYALA, Gustavo; CUBILLA, Antonio L. Pseudoglandular (Adenoid, Acantholytic) Penile Squamous Cell Carcinoma. **American Journal of Surgical Pathology**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 551–555, 2009. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31818a01d8.
- D'ANIELLO, C. et al. Penile cancer: Prognostic and predictive factors in clinical decision-making. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, [S. l.], v. 24, n. 23, p. 12093–12108, 2020. DOI: 10.26355/eurrev_202012_23998.
- D'HAUWERS, K. W. M.; DEPUYDT, C. E.; BOGERS, J. J.; NOEL, J. C.; DELVENNE, P.; MARBAIX, E.; DONDEERS, A. R. T.; TJALMA, W. A. A. Human papillomavirus, lichen sclerosus and penile cancer: A study in Belgium. **Vaccine**, [S. l.], v. 30, n. 46, p. 6573–6577, 2012. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.08.034.
- DA ROCHA, W. M.; DA SILVA, K. C.; CAVALCANTI, S. M. B. The role of oncogenic DNA viruses in penile cancer development. **Critical Reviews in Oncogenesis**, [S. l.], v. 24, n. 4, p. 385–402, 2019. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2020032961.
- DAI, Bo; YE, Ding Wei; KONG, Yun Yi; YAO, Xu Dong; ZHANG, Hai Liang; SHEN, Yi Jun. Predicting regional lymph node metastasis in Chinese patients with penile squamous cell carcinoma: the role of histopathological classification, tumor stage and depth of invasion. **The Journal of urology**, [S. l.], v. 176, n. 4 Pt 1, p. 1431–1435, 2006. DOI: 10.1016/J.JURO.2006.06.024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952652/>. Acesso em: 2 abr. 2023.
- DALING, Janet R. et al. Penile cancer: Importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 116, n. 4, p. 606–616, 2005. DOI: 10.1002/IJC.21009.
- DASELER, E. H.; ANSON, B. J.; REIMANN, A. F. Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands; a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. **Surgery, gynecology & obstetrics**, [S. l.], v. 87, n. 6, p. 679–94, 1948.
- DE CREVOISIER, Renaud et al. Long-Term Results of Brachytherapy for Carcinoma of the Penis Confined to the Glans (N- or NX). **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, [S. l.], v. 74, n. 4, p. 1150–1156, 2009. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.054.

- DE DIEGO RODRÍGUEZ, E.; PEÑA, A. Villanueva; CASTRILLO, A. Hernández; ORTEGA, J. M. Gòme. Treatment of bowen's disease of the penis with imiquimod 5% cream. **Actas Urológicas Espanolas**, [S. l.], v. 29, n. 8, p. 797–800, 2005. DOI: 10.1016/s0210-4806(05)73345-3.
- DENG, Sheng et al. Global research trends in penile cancer: Bibliometric and visualized analysis OPEN ACCESS EDITED BY. **Front. Oncol**, [S. l.], v. 12, p. 1091816, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2022.1091816. Disponível em: <https://search.carrot2>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- DETTI, B. et al. Radiotherapy is effective in the management of rare penile metastases: Two case reports. **Cancer/Radiothérapie**, [S. l.], 2021. DOI: 10.1016/j.canrad.2021.03.004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.03.004>. Acesso em: 13 jun. 2021.
- DEWIRE, D.; LEPOR, H. Anatomic considerations of the penis and its lymphatic drainage. **The Urologic clinics of North America**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 211–9, 1992.
- DO COUTO, Thiago Costa; BARBOSA ARRUDA, Rodrigo Medeiros; DO COUTO, Moisés Costa; BARROS, Felipe Dubourcq. Epidemiological study of penile cancer in Pernambuco: experience of two reference centers. **International braz j urol**, [S. l.], v. 40, n. 6, p. 738–744, 2014. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.06.04. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/ibju/a/x6xRSxNdg9mHbnmdzGJKjYM/?lang=en>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- DREYER, Johannes H.; HAUCK, Franziska; BARROS, Mário H. M.; NIEDOBITEK, Gerald. pRb and CyclinD1 Complement p16 as Immunohistochemical Surrogate Markers of HPV Infection in Head and Neck Cancer. **Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM**, [S. l.], v. 25, n. 5, p. 366–373, 2017. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000309. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26657876/>. Acesso em: 22 abr. 2023.
- ELBALKA, Saleh S. et al. Short-Term Surgical Outcomes of Standard and Lateral Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy: A Multinational Retrospective Study. **Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A**, [S. l.], v. 30, n. 4, p. 373–377, 2020. DOI: 10.1089/LAP.2019.0733. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928389/>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- EMERSON, Robert E.; ULBRIGHT, Thomas M.; EBLE, John N.; GEARY, William A.; ECKERT, George J.; CHENG, Liang. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. **Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, [S. l.], v. 14, n. 10, p. 963–968, 2001. DOI: 10.1038/MODPATHOL.3880419. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11598165/>. Acesso em: 2 abr. 2023.
- FAVORITO, Luciano A.; NARDI, Aguinaldo C.; RONALSA, Mario; ZEQUI, Stenio C.; SAMPIO, Francisco J. B.; GLINA, Sidney. Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. **International braz j urol**, [S. l.], v. 34, n. 5, p. 587–593, 2008. DOI: 10.1590/S1677-55382008000500007. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/ibju/a/GVRCQCWk7r5RdcfwksXfr8P/?lang=en>. Acesso em: 22 abr. 2023.
- FELDMAN, Adam S.; MCDUGAL, W. Scott. Long-Term Outcome of Excisional

Organ Sparing Surgery for Carcinoma of the Penis. **The Journal of Urology**, [S. l.], v. 186, n. 4, p. 1303–1307, 2011. DOI: 10.1016/J.JURO.2011.05.084. Disponível em: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2011.05.084>. Acesso em: 23 abr. 2023.

FORTIER, Edouard; CERRUTI, Arnaud; CLEC'H, Christian Le; AZZOUZI, Abdel Rahmène; BIGOT, Pierre. Benefits of Urologic-Dermatologic Consultations for the Diagnosis of Cutaneous Penile Lesions: A Prospective Study. **Clinical genitourinary cancer**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. e421–e424, 2018. DOI: 10.1016/J.CLGC.2017.09.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079166/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

FRISCH, M. Human Papillomavirus-Associated Cancers in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Journal of the National Cancer Institute**, [S. l.], v. 92, n. 18, p. 1500–1510, 2000. DOI: 10.1093/jnci/92.18.1500.

FU, Leiwen et al. Global Pattern and Trends in Penile Cancer Incidence: Population-Based Study. **JMIR public health and surveillance**, [S. l.], v. 8, n. 7, 2022. DOI: 10.2196/34874. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793140/>. Acesso em: 9 abr. 2023.

GIUNCHI, Francesca; FRANCESCHINI, Tania; FIORENTINO, Michelangelo. **A narrative review of individualized treatments of genitourinary tumors: Is the future brighter with molecular evaluations? Translational Andrology and Urology**, 2021. DOI: 10.21037/tau-20-1185.

GONZAGA-SILVA, Lucio F.; TAVARES, Jose M.; FREITAS, Fernando C.; TOMAS FILHO, Manoel E.; OLIVEIRA, Vladimir P.; LIMA, Marcos V. The isolated gamma probe technique for sentinel node penile carcinoma detection is unreliable. **International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology**, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 58–63, 2007. DOI: 10.1590/S1677-55382007000100009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17335599/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

GOTSADZE, David; MATVEEV, Boris; ZAK, Boris; MAMALADZE, Vasil. Is Conservative Organ Sparing Treatment of Penile Carcinoma Justified? **European Urology**, [S. l.], v. 38, n. 3, p. 306–312, 2000. DOI: 10.1159/000020298.

GRAAFLAND, Niels M.; TEERTSTRA, Hendrik J.; BESNARD, A. Peter E.; VAN BOVEN, Hester H.; HORENBLAS, Simon. Identification of High Risk Pathological Node Positive Penile Carcinoma: Value of Preoperative Computerized Tomography Imaging. **The Journal of Urology**, [S. l.], v. 185, n. 3, p. 881–887, 2011. DOI: 10.1016/J.JURO.2010.10.058. Disponível em: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2010.10.058>. Acesso em: 23 abr. 2023.

HACCIUS, M.; MAY, M.; HABERL, C.; LOEW, A.; BUCHALI, A.; LEBENTRAU, S. Current developments in the diagnosis and treatment of penile cancer: update 2021 | Aktuelle Entwicklungen der Diagnostik und Therapie des Peniskarzinoms: Update 2021. **Best Practice Onkologie**, [S. l.], v. 16, n. 7–8, p. 324–332, 2021. DOI: 10.1007/s11654-021-00320-0.

HADWAY, Paul; SMITH, Yuko; CORBISHLEY, Cathy; HEENAN, Susan; WATKIN, Nicholas A. Evaluation of dynamic lymphoscintigraphy and sentinel lymph-node biopsy for detecting occult metastases in patients with penile squamous cell

carcinoma. **BJU International**, [S. l.], v. 100, n. 3, p. 561–565, 2007. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07013.x.

HAKENBERG, Oliver W.; COMPÉRAT, Eva M.; MINHAS, Suks; NECCHI, Andrea; PROTZEL, Chris; WATKIN, Nick. EAU Guidelines on Penile Cancer: 2014 Update. **European Urology**, [S. l.], v. 67, n. 1, p. 142–150, 2015. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.017.

HAKENBERG, Oliver W.; DRÄGER, Desiree; ERBERSDOBLER, Andreas. Pathology, Molecular Biology, and Prognosis of Penile Squamous Cell Carcinoma: What Can We Learn from the Specimen? **European Urology Supplements**, [S. l.], v. 17, n. 6, p. 138–145, 2018. DOI: 10.1016/J.EURSUP.2018.05.004.

HARISH, K.; RAVI, R. The role of tobacco in penile carcinoma. **British Journal of Urology**, [S. l.], v. 75, n. 3, p. 375–377, 1995. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1995.tb07352.x.

HATZICHRISTOU, Dimitrios G.; APOSTOLIDIS, Apostolos; TZORTZIS, Vasilios; HATZIMOURATIDIS, Konstantinos; IOANNIDES, Evangelos; YANNAKOYORGOS, Konstantinos. Glansctomy: an alternative surgical treatment for Buschke-Löwenstein tumors of the penis. **Urology**, [S. l.], v. 57, n. 5, p. 966–969, 2001. DOI: 10.1016/S0090-4295(01)00942-6.

HEBNES, Julie B.; MUNK, Christian; FREDERIKSEN, Kirsten; JOERGENSEN, Hans O.; IFTNER, Thomas; KJAER, Susanne K. The role of circumcision, tobacco, and alcohol use in genital human papillomavirus infection among men from Denmark. <https://doi.org/10.1177/09564624211014727>, [S. l.], v. 32, n. 11, p. 1028–1035, 2021. DOI: 10.1177/09564624211014727. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09564624211014727?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed. Acesso em: 23 abr. 2023.

HERNANDEZ, Brenda Y.; BARNHOLTZ-SLOAN, Jill; GERMAN, Robert R.; GIULIANO, Anna; GOODMAN, Marc T.; KING, Jessica B.; NEGOITA, Serban; VILLALON-GOMEZ, Jose M. Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. **Cancer**, [S. l.], v. 113, n. S10, p. 2883–2891, 2008. DOI: 10.1002/cncr.23743.

HÖLTERS, S. et al. Challenging the prognostic impact of the new WHO and TNM classifications with special emphasis on HPV status in penile carcinoma. **Virchows Archiv**, [S. l.], v. 475, n. 2, p. 211–221, 2019. a. DOI: 10.1007/s00428-019-02566-0.

HÖLTERS, Sebastian et al. Challenging the prognostic impact of the new WHO and TNM classifications with special emphasis on HPV status in penile carcinoma. **Virchows Archiv : an international journal of pathology**, [S. l.], v. 475, n. 2, p. 211–221, 2019. b. DOI: 10.1007/S00428-019-02566-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972551/>. Acesso em: 9 abr. 2023.

HORENBLAS, S.; JANSEN, L.; MEINHARDT, W.; HOEFNAGEL, C. A.; DE JONG, D.; NIEWEG, O. E. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. **The Journal of urology**, [S. l.], v. 163, n. 1, p. 100–4, 2000.

HORENBLAS, S.; VAN TINTEREN, H. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. **The Journal of urology**, [S. l.], v. 151, n. 5, p. 1239–1243, 1994. DOI:

10.1016/S0022-5347(17)35221-7. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8158767/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

JAKOBSEN, J. K.; KORTSEN, D.; JENSEN, J. B. DaPeCa5—obesity at the time of diagnosis does not predict poor cancer-specific survival in patients with penile squamous cell carcinoma—a Danish National study. **Scandinavian Journal of Urology**, [S. l.], v. 54, n. 5, p. 420–425, 2020. DOI: 10.1080/21681805.2020.1803399.

JAKOBSEN, Jakob Kristian; HØYER, Søren; BOUCHELOUCHE, Kirsten; JENSEN, Jørgen Bjerggaard. DaPeCa-8: drawing the map of lymphatic drainage in patients with invasive penile cancer - evidence from SPECT/CT and sentinel node surgery. **Scandinavian journal of urology**, [S. l.], v. 55, n. 5, p. 383–387, 2021. DOI: 10.1080/21681805.2021.1882560. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569972/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

KAMEL, Mohamed H.; BISSADA, Nabil; WARFORD, Renee; FARIAS, Judy; DAVIS, Rodney. Organ Sparing Surgery for Penile Cancer: A Systematic Review. **The Journal of Urology**, [S. l.], v. 198, n. 4, p. 770–779, 2017. DOI: 10.1016/J.JURO.2017.01.088. Disponível em: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2017.01.088>. Acesso em: 23 abr. 2023.

KANG, Ho Won et al. Intraoperative allogeneic blood transfusion is associated with adverse oncological outcomes in patients with surgically treated non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. **International Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 25, n. 8, p. 1551–1561, 2020. DOI: 10.1007/s10147-020-01694-x.

KIM, Brian; GARCIA, Francisco; TOUMA, Naji; MOUSSA, Madeleine; IZAWA, Jonathan I. A rare case of penile cancer in situ metastasizing to lymph nodes. **Canadian Urological Association Journal**, [S. l.], v. 1, n. 4, p. 404, 2007. DOI: 10.5489/CUAJ.458. Disponível em: [/pmc/articles/PMC2422981/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15489/PMC2422981/). Acesso em: 23 abr. 2023.

KORKES, Fernando; RODRIGUES, Antônio Flávio Silva; BACCAGLINI, Willy; CUNHA, Frederico Timóteo Silva; SLONGO, Júlio; SPIESS, Philippe; GLINA, Sidney. Penile cancer trends and economic burden in the Brazilian public health system. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, [S. l.], v. 18, p. eAO5577, 2020. DOI: 10.31744/EINSTEIN_JOURNAL/2020AO5577. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33174969/>. Acesso em: 28 mar. 2023.

KROON, B. K.; HORENBLAS, S.; LONT, A. P.; TANIS, P. J.; GALLEE, M. P. W.; NIEWEG, O. E. PATIENTS WITH PENILE CARCINOMA BENEFIT FROM IMMEDIATE RESECTION OF CLINICALLY OCCULT LYMPH NODE METASTASES. **The Journal of Urology**, [S. l.], v. 173, n. 3, p. 816–819, 2005. DOI: 10.1097/01.JU.0000154565.37397.4D. Disponível em: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/01.ju.0000154565.37397.4d>. Acesso em: 23 abr. 2023.

KWOK, Michael; SHUGG, Nathan; SIRIWARDANA, Amila; CALOPEDOS, Ross; RICHARDS, Katherine; BANDI, Sanjeev; HEMPENSTALL, John; RASHID, Prem; DESAI, Devang. Prevalence and sequelae of penile lichen sclerosus in males presenting for circumcision in regional Australia: a multicentre retrospective cohort study. **Translational Andrology and Urology**, [S. l.], v. 11, n. 6, p. 780–785, 2022. DOI: 10.21037/TAU-22-29/COIF. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9262734/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39262734/).

Acesso em: 23 abr. 2023.

LI, Z.; LI, X.; LAM, W.; CAO, Y.; GENG, J.; ORNELLAS, A. A.; ZHOU, F.; HAN, H. Corpora Cavernosa invasion vs. Corpus Spongiosum invasion in Penile Cancer: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Cancer**, [S. l.], v. 12, n. 7, p. 1960–1966, 2021. DOI: 10.7150/jca.56504.

LICKLIDER, S. Jewish penile carcinoma. **The Journal of urology**, [S. l.], v. 86, n. 1, p. 98, 1961. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)65116-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13761942/>. Acesso em: 22 abr. 2023.

LONT, Anne P.; KROON, Bin K.; GALLEE, Maarten P. W.; VAN TINTEREN, Harm; MOONEN, Luc M. F.; HORENBLAS, Simon. Pelvic Lymph Node Dissection for Penile Carcinoma: Extent of Inguinal Lymph Node Involvement as an Indicator for Pelvic Lymph Node Involvement and Survival. **The Journal of Urology**, [S. l.], v. 177, n. 3, p. 947–952, 2007. DOI: 10.1016/J.JURO.2006.10.060. Disponível em: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2006.10.060>. Acesso em: 23 abr. 2023.

LONT, Anne P.; KROON, Bin K.; HORENBLAS, Simon; GALLEE, Maarten P. W.; BERKHOF, Johannes; MEIJER, Chris J. L. M.; SNIJDERS, Peter J. F. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 119, n. 5, p. 1078–1081, 2006. DOI: 10.1002/IJC.21961.

MADEN, C.; SHERMAN, K. J.; BECKMANN, A. M.; HISLOP, T. G.; TEH, C. Z.; ASHLEY, R. L.; DALING, J. R. History of Circumcision, Medical Conditions, and Sexual Activity and Risk of Penile Cancer. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, [S. l.], v. 85, n. 1, p. 19–24, 1993. DOI: 10.1093/jnci/85.1.19.

MADSEN, Birgitte Schütt; VAN DEN BRULE, Adriaan J. C.; JENSEN, Helle Lone; WOHLFAHRT, Jan; FRISCH, Morten. Risk Factors for Squamous Cell Carcinoma of the Penis—Population-Based Case-Control Study in Denmark. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [S. l.], v. 17, n. 10, p. 2683–2691, 2008. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0456.

MARILIN, Nicholson; MASTER, Viraj A.; PETTAWAY, Curtis A.; SPIESS, Philippe E. Current practice patterns of society of urologic oncology members in performing inguinal lymph node staging/therapy for penile cancer: A survey study. **Urologic oncology**, [S. l.], v. 39, n. 7, p. 439.e9-439.e15, 2021. DOI: 10.1016/J.UROLONC.2021.03.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33775532/>. Acesso em: 25 jun. 2023.

MCDUGAL, W. Scott*. Carcinoma of Penis: Improved Survival by Early Regional Lymphadenectomy Based on Histological Grade and Depth of Invasion of Primary Lesion. **Journal of Urology**, [S. l.], v. 154, n. 4, p. 1364–1366, 1995. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)66863-0.

MENESES, Aurus Dourado; MATTOS, Pablo Aloisio Lima; FILHO, Walberto Monteiro Neiva Eulálio; FÉ, Taíla Sousa de Moura; RODRIGUES, Rodolfo Myronn de Melo; TOBIAS-MACHADO, Marcos. Initial experience of video endoscopic inguinal Lymphadenectomy in a center located at northeast brazilian region. **International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology**, [S. l.], v. 45, n. 2, p. 325–331, 2019. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0521. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676302/>. Acesso em: 23 abr.

2023.

MINHAS, Suks; KAYES, Oliver; HEGARTY, Paul; KUMAR, Pardeep; FREEMAN, Alex; RALPH, David. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? **BJU International**, [S. l.], v. 96, n. 7, p. 1040–1043, 2005. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05769.x.

NARAYANA, A. S.; OLNEY, L. E.; LOENING, S. A.; WEIMAR, G. W.; CULP, D. A. Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. **Cancer**, [S. l.], v. 49, n. 10, p. 2185–91, 1982. DOI: 10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2185::aid-cncr2820491034>3.0.co;2-m.

NASCA, Maria Rita; INNOCENZI, Daniele; MICALI, Giuseppe. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [S. l.], v. 41, n. 6, p. 911–914, 1999. DOI: 10.1016/S0190-9622(99)70245-8.

NICOLAI, N. et al. Testicular germ-cell tumours and penile squamous cell carcinoma: Appropriate management makes the difference. **European Journal of Surgical Oncology**, [S. l.], v. 45, n. 1, p. 60–66, 2019. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.02.006.

NIYOGI, D.; NORONHA, J.; PAL, M.; BAKSHI, G.; PRAKASH, G. Management of clinically node-negative groin in patients with penile cancer. **Indian Journal of Urology**, [S. l.], v. 36, n. 1, p. 8–15, 2020. DOI: 10.4103/iju.IJU-221-19.

O'FARRELL, Nigel; QUIGLEY, Maria; FOX, Paul. Association between the intact foreskin and inferior standards of male genital hygiene behaviour: a cross-sectional study. **International Journal of STD & AIDS**, [S. l.], v. 16, n. 8, p. 556–559, 2005. DOI: 10.1258/0956462054679151.

ORNELLAS, Antonio Augusto; CHIN, Eduardo Wei Kin; NÓBREGA, Bernardo Lindenberg Braga; WISNESCKY, Aristóteles; KOIFMAN, Nelson; QUIRINO, Raul. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian national cancer institute long-term experience. **Journal of Surgical Oncology**, [S. l.], v. 97, n. 6, p. 487–495, 2008. DOI: 10.1002/jso.20980.

PAHWA, Harvinder Singh; MISRA, Sanjeev; KUMAR, Awanish; KUMAR, Vijay; AGARWAL, Akash; SRIVASTAVA, Rohit. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy (VEIL)--a prospective critical perioperative assessment of feasibility and morbidity with points of technique in penile carcinoma. **World journal of surgical oncology**, [S. l.], v. 11, 2013. DOI: 10.1186/1477-7819-11-42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23432959/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

PERINETTI, Enrique; CRANE, David B.; CATALONA, William J. Unreliability of Sentinel Lymph Node Biopsy for Staging Penile Carcinoma. **Journal of Urology**, [S. l.], v. 124, n. 5, p. 734–735, 1980. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)55633-5.

PERSKY, L. Epidemiology of cancer of the penis. **Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer**, [S. l.], n. 60, p. 97–109, 1977. DOI: 10.1007/978-3-642-81095-4_11.

PERSSON, Beata; SJÖDIN, Jan-Gunnar; HOLMBERG, Lars; WINDAHL, Torgny; PERSSON, Beata; SJÖDIN, Jan-Gunnar; HOLMBERG, Lars; WINDAHL, Torgny. The National Penile Cancer Register in Sweden 2000–2003. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, [S. l.], v. 41, n. 4, p. 278–282, 2007. DOI: 10.1080/00365590601183709.

PETTAWAY, C. A.; PISTERS, L. L.; DINNEY, C. P.; JULARBAL, F.; SWANSON, D. A.; VON ESCHENBACH, A. C.; AYALA, A. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. **The Journal of urology**, [S. l.], v. 154, n. 6, p. 1999–2003, 1995.

PETTAWAY, Curtis Alvin et al. The international penile advanced cancer trial (InPACT): The first phase III trial for squamous carcinoma of the penis with regional lymph node metastases. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 40, n. 6_suppl, p. TPS7–TPS7, 2022. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.TPS7.

PHILIPPOU, Prodromos; SHABBIR, Majid; MALONE, Peter; NIGAM, Raj; MUNEEER, Asif; RALPH, David J.; MINHAS, Suks. Conservative Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Resection Margins and Long-Term Oncological Control. **The Journal of Urology**, [S. l.], v. 188, n. 3, p. 803–808, 2012. DOI: 10.1016/J.JURO.2012.05.012. Disponível em: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2012.05.012>. Acesso em: 23 abr. 2023.

PHILIPPOU, Prodromos; SHABBIR, Majid; RALPH, David J.; MALONE, Peter; NIGAM, Raj; FREEMAN, Alex; MUNEEER, Asif; MINHAS, Suks. Genital lichen sclerosus/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis. **BJU International**, [S. l.], v. 111, n. 6, p. 970–976, 2013. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11773.x.

PIZZOCARO, Giorgio; ALGABA, Ferran; HORENBLAS, Simon; SOLSONA, Eduard; TANA, Silvia; VAN DER POEL, Hein; WATKIN, Nicholas A. EAU Penile Cancer Guidelines 2009. **European Urology**, [S. l.], v. 57, n. 6, p. 1002–1012, 2010. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.01.039.

PRAPISKA, F. F.; WARLI, S. M. P53 and survival rate in penile cancer. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, [S. l.], v. 7, n. 7, p. 1170–1173, 2019. DOI: 10.3889/oamjms.2019.219.

RAVI, R. Morbidity following Groin Dissection for Penile Carcinoma. **British Journal of Urology**, [S. l.], v. 72, n. 6, p. 941–945, 1993. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1993.tb16304.x.

ROUSCOFF, Yohann et al. High-dose rate brachytherapy in localized penile cancer: Short-term clinical outcome analysis. **Radiation Oncology**, [S. l.], v. 9, n. 1, 2014. DOI: 10.1186/1748-717X-9-142.

ROUSSEL, Eduard et al. Predictors of local recurrence and its impact on survival after glansctomy for penile cancer: time to challenge the dogma? **BJU international**, [S. l.], v. 127, n. 5, p. 606–613, 2021. DOI: 10.1111/BJU.15297. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180969/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

SALAZAR, A.; JÚNIOR, E. P.; SALLES, P. G. O.; SILVA-FILHO, R.; REIS, E. A.; MAMEDE, M. ¹⁸F-FDG PET/CT as a prognostic factor in penile cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [S. l.], v. 46, n. 4, p. 855–863, 2019. DOI: 10.1007/s00259-018-4128-7.

SALI, A. P.; MENON, S.; PRAKASH, G.; MURTHY, V.; BAKSHI, G.; MAHANTSHETTY, U.; JOSHI, A.; DESAI, S. B. Histopathological risk scoring system as a tool for predicting lymph nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma. **Pathology**, [S. l.], v. 51, n. 7, p. 696–704, 2019. DOI: 10.1016/j.pathol.2019.08.003.

- SANCHEZ, D. F.; FERNANDEZ-NESTOSA, M. J.; CAÑETE-PORTILLO, S.; CUBILLA, A. L. Evolving insights into penile cancer pathology and the eighth edition of the AJCC TNM staging system. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.09.010.
- SAVOIE, P. H. How to perform sentinel node biopsy for penile carcinoma? Which results? | Comment prélever un ganglion sentinelle inguinal bilatéral pour une tumeur du pénis ? Pour quels résultats ? **Progres en Urologie - FMC**, [S. l.], 2021. DOI: 10.1016/j.fpurol.2021.06.006.
- SAVOIE, P. H.; FLÉCHON, A.; MOREL-JOURNEL, N.; MUREZ, T.; FERRETTI, L.; CAMPARO, P.; ROCHER, L.; SÈBE, P.; MÉJEAN, A. French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Penile cancer | Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : tumeurs du pénis. **Progres en Urologie**, [S. l.], v. 28, n. 12, p. S131–S146, 2018. DOI: 10.1016/j.purol.2018.08.001.
- SAVOIE, P. H.; MOREL-JOURNEL, N.; MUREZ, T.; FERRETTI, L.; ROCHER, L.; FLÉCHON, A.; CAMPARO, P.; MÉJEAN, A. French ccAFU guidelines – update 2020–2022: penile cancer | Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022: tumeurs malignes du pénis. **Progres en Urologie**, [S. l.], v. 30, n. 12, p. S252–S279, 2020. DOI: 10.1016/S1166-7087(20)30753-3.
- SCHROEDER, Theresa L.; SENNELMANN, Roberta D. Squamous cell carcinoma in situ of the penis successfully treated with imiquimod 5% cream. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [S. l.], v. 46, n. 4, p. 545–548, 2002. DOI: 10.1067/mjd.2002.120444.
- SHABBIR, Majid; MUNEER, Asif; KALSI, Jas; SHUKLA, Chitranjan J.; ZACHARAKIS, Evangelos; GARAFFA, Giulio; RALPH, David; MINHAS, Suks. Glans Resurfacing for the Treatment of Carcinoma In Situ of the Penis: Surgical Technique and Outcomes. **European Urology**, [S. l.], v. 59, n. 1, p. 142–147, 2011. DOI: 10.1016/J.EURURO.2010.09.039.
- SHARMA, A.; PARAB, S.; GOYAL, G.; PATEL, A.; ANDANKAR, M.; PATHAK, H. A single-centre experience of the management of inguinal lymph nodes associated with penile squamous-cell carcinoma. **Journal of Clinical Urology**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. 282–287, 2021. DOI: 10.1177/2051415820939407.
- SIRITHANAPHOL, W.; SOOKPRASERT, A.; ROMPSAITHONG, U.; KIATSOPIT, P.; WIRASORN, K.; CHINDAPRASIRT, J. Prognostic factors for penile cancer and survival in response to multimodality therapy. **Research and Reports in Urology**, [S. l.], v. 12, p. 29–34, 2020. DOI: 10.2147/RRU.S238147.
- SKEPPNER, Elisabet; ANDERSSON, Swen Olof; JOHANSSON, Jan Erik; WINDAHL, Torgny. Initial symptoms and delay in patients with penile carcinoma. <https://doi.org/10.3109/00365599.2012.677473>, [S. l.], v. 46, n. 5, p. 319–325, 2012. DOI: 10.3109/00365599.2012.677473. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365599.2012.677473>. Acesso em: 28 mar. 2023.
- SMITH, Yuko; HADWAY, Paul; BIEDRZYCKI, Olaf; PERRY, Matthew J. A.; CORBISHLEY, Catherine; WATKIN, Nicholas A. Reconstructive Surgery for Invasive Squamous Carcinoma of the Glans Penis. **European Urology**, [S. l.], v. 52, n. 4, p. 1179–1185, 2007. DOI: 10.1016/J.EURURO.2007.02.038.

- SOARES, Andrey et al. Penile cancer: a Brazilian consensus statement for low- and middle-income countries. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, [S. l.], v. 146, n. 12, p. 3281, 2020. DOI: 10.1007/S00432-020-03417-1. Disponível em: /pmc/articles/PMC7679332/. Acesso em: 23 abr. 2023.
- SRINIVAS, V.; JOSHI, A.; AGARWAL, B.; MUNDHADA, U.; SHAH, A.; PHADKE, A. G. Penile Cancer – the Sentinel Lymph Node Controversy. **Urologia Internationalis**, [S. l.], v. 47, n. 2, p. 108–109, 1991. DOI: 10.1159/000282201.
- SRINIVAS, V.; MORSE, M. J.; HERR, H. W.; SOGANI, P. C.; WHITMORE, W. F. Penile Cancer: Relation of Extent of Nodal Metastasis to Survival. **The Journal of Urology**, [S. l.], v. 137, n. 5, p. 880–881, 1987. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)44281-9. Disponível em: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2944281-9>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- STERN, Robert S. Genital Tumors among Men with Psoriasis Exposed to Psoralens and Ultraviolet A Radiation (PUVA) and Ultraviolet B Radiation. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 322, n. 16, p. 1093–1097, 1990. DOI: 10.1056/NEJM199004193221601.
- STERN, Robert S.; STUDY*, Members of the Photochemotherapy Follow-up. Genital Tumors among Men with Psoriasis Exposed to Psoralens and Ultraviolet A Radiation (PUVA) and Ultraviolet B Radiation. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199004193221601>, [S. l.], v. 322, n. 16, p. 1093–1097, 2010. DOI: 10.1056/NEJM199004193221601. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199004193221601>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- STUIVER, Martijn M.; DJAJADININGRAT, Rosa S.; GRAAFLAND, Niels M.; VINCENT, Andrew D.; LUCAS, Cees; HORENBLAS, Simon. Early Wound Complications After Inguinal Lymphadenectomy in Penile Cancer: A Historical Cohort Study and Risk-factor Analysis. **European Urology**, [S. l.], v. 64, n. 3, p. 486–492, 2013. DOI: 10.1016/J.EURURO.2013.02.037.
- SWALLOW, T.; SUMMERTON, D. **Penis and urethra neoplasm**. [s.l.: s.n.]. DOI: 10.1002/9781118863343.ch33.
- TAUBER, Robert et al. Inguinal lymph node dissection: Epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. **Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery**, [S. l.], v. 66, n. 3, p. 390–396, 2013. DOI: 10.1016/j.bjps.2012.09.030. Disponível em: <http://www.jprasurg.com/article/S1748681512005694/fulltext>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- TEH, Jiasian; DUNCAN, Catriona; QU, Liang; GUERRA, Glen; NARASIMHAN, Vignesh; PHAM, Toan; LAWRENTSCHUK, Nathan. Inguinal lymph node dissection for penile cancer: a contemporary review. **Translational Andrology and Urology**, [S. l.], v. 9, n. 6, p. 3210, 2020. DOI: 10.21037/TAU.2019.08.37. Disponível em: /pmc/articles/PMC7807325/. Acesso em: 4 abr. 2023.
- THOMAS, A.; NECCHI, A.; MUNEER, A.; TOBIAS-MACHADO, M.; TRAN, A. T. H.; VAN ROMPUY, A. S.; SPIESS, P. E.; ALBERSEN, M. Penile cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 7, n. 1, 2021. a. DOI: 10.1038/s41572-021-00246-5.
- THOMAS, Anita; NECCHI, Andrea; MUNEER, Asif; TOBIAS-MACHADO, Marcos;

- TRAN, Anna Thi Huyen; VAN ROMPUY, Anne Sophie; SPIESS, Philippe E.; ALBERSEN, Maarten. Penile cancer. **Nature reviews. Disease primers**, [S. l.], v. 7, n. 1, 2021. b. DOI: 10.1038/S41572-021-00246-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574340/>. Acesso em: 23 abr. 2023.
- TSENG, Hung-Fu; MORGENSTERN, Hal; MACK, Thomas; PETERS, Ruth K. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). **Cancer Causes and Control**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 267–277, 2001. DOI: 10.1023/A:1011266405062.
- VAN HOWE, RS; HODGES, FM. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, [S. l.], v. 20, n. 9, p. 1046–1054, 2006. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01653.x.
- VELAZQUEZ, N.; PRESS, B.; RENSON, A.; WY SOCK, J. S.; TANEJA, S.; HUANG, W. C.; BJURLIN, M. A. Development of a Novel Prognostic Risk Score for Predicting Complications of Penectomy in the Surgical Management of Penile Cancer. **Clinical Genitourinary Cancer**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. e123–e129, 2019. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.09.018.
- WAGNER PEREIRA COELHO, Ronald et al. Penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil: the highest incidence globally? [S. l.], [s.d.]. DOI: 10.1186/s12894-018-0365-0. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0365-0>. Acesso em: 22 abr. 2023.
- WANG, Beihe et al. Prognosis of the 8th TNM Staging System for Penile Cancer and Refinement of Prognostication by Incorporating High Risk Human Papillomavirus Status. **The Journal of urology**, [S. l.], v. 203, n. 3, p. 562–569, 2020. DOI: 10.1097/JU.0000000000000584. Disponível em: <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1097/JU.0000000000000584>. Acesso em: 12 abr. 2021.
- WESPES, E.; SIMON, J.; SCHULMAN, C. C. Cabanas approach: Is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? **Urology**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 278–279, 1986. DOI: 10.1016/0090-4295(86)90004-X.
- WEVER, L.; DE VRIES, H. M.; VAN DER POEL, H.; VAN LEEUWEN, F.; HORENBLAS, S.; BROUWER, O. Minimally invasive evaluation of the clinically negative inguinal node in penile cancer: Dynamic sentinel node biopsy. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.11.012.
- WINTER, A.; KOWALD, T.; ENGELS, S.; WAWROSCHEK, F. Magnetic Resonance Sentinel Lymph Node Imaging and Magnetometer-Guided Intraoperative Detection in Penile Cancer, using Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles: First Results. **Urologia Internationalis**, [S. l.], v. 104, n. 3–4, p. 177–180, 2020. DOI: 10.1159/000502017.
- WOOD, Hadley M.; ANGERMEIER, Kenneth W. Anatomic Considerations of the Penis, Lymphatic Drainage, and Biopsy of the Sentinel Node. **Urologic Clinics of North America**, [S. l.], v. 37, n. 3, p. 327–334, 2010. DOI: 10.1016/J.UCL.2010.04.013.
- ZEKAN, D. S.; DAHMAN, A.; HAJIRAN, A. J.; LUCHEY, A. M.; CHAHOUD, J.; SPIESS, P. E. Prognostic predictors of lymph node metastasis in penile cancer: a systematic review. **International Braz J Urol**, [S. l.], v. 47, n. 5, p. 943–956, 2021. a.

DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0959.

ZEKAN, David S.; DAHMAN, Ahmad; HAJIRAN, Ali J.; LUCHEY, Adam M.; CHAHOUD, Jad; SPIESS, Philippe E. Prognostic predictors of lymph node metastasis in penile cancer: a systematic review. **International Brazilian Journal of Urology : official journal of the Brazilian Society of Urology**, [S. l.], v. 47, n. 5, p. 943, 2021. b. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0959. Disponível em: /pmc/articles/PMC8321459/. Acesso em: 23 abr. 2023.

ZHENG, Q. L.; WU, Y. P.; ZHANG, Z. P.; XU, N. Partial penectomy or total penectomy for T1 and T2 squamous cell carcinoma of the penis? **Translational Cancer Research**, [S. l.], v. 8, p. 1750–1755, 2019. DOI: 10.21037/tcr.2019.08.37.

ZOUHAIR, A.; COUCKE, P. ...; JEANNERET, W.; DOUGLAS, P.; DO, H. ...; JICHLINSKI, P.; MIRIMANOFF, R. ...; OZSAHIN, M. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? **European Journal of Cancer**, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 198–203, 2001. DOI: 10.1016/S0959-8049(00)00368-3.

9 APÊNDICES

9.1 APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Modelo para participante adulto)

Avaliação do prognóstico de pacientes com câncer de pênis no Hospital da PUC Campinas

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa porque foi atendido ou está sendo atendido nesta instituição e teve diagnóstico ou suspeita de um tipo de câncer chamado **Câncer de Pênis**. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

O objetivo desta pesquisa é estudar os fatores prognósticos do câncer de pênis, um tipo raro de câncer, que ainda necessita de muito estudo para que seja universalmente melhor tratado.

O prognóstico se refere ao provável desenvolvimento futuro ou o resultado do processo de doença. Desta maneira, a depender do estágio em que o câncer foi diagnosticado e de características próprias de cada paciente, podemos identificar fatores que contribuam para desfechos mais ou menos favoráveis em cada caso.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Para realizar o diagnóstico de câncer, um fragmento do tumor é retirado por cirurgia ou biópsia. Este procedimento é necessário para um diagnóstico correto e para a escolha de um tratamento adequado. Na ocasião desse procedimento, foi encaminhado o material produzido pela sua cirurgia ao laboratório que realiza os exames de rotina para o diagnóstico de todos os pacientes matriculados nessa instituição.

Se você concordar, os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa consultarão seus dados clínicos e laboratoriais que se encontram no seu prontuário. Os pesquisadores poderão utilizar também parte do material que foi armazenado nos laboratórios especializados que auxiliaram no diagnóstico da sua doença (isto é, lâminas, blocos de parafina, material congelado, etc.).

Para realizar o diagnóstico de câncer é necessário que uma parte de seu tumor ou de seu sangue sejam coletados para exames laboratoriais. Estes procedimentos são necessários para um diagnóstico correto e para a escolha de um tratamento adequado. Os materiais não utilizados, ou aqueles que sobram dos exames, são descartados conforme a Legislação Sanitária.

Na ocasião desses procedimentos, e só após a sua autorização, uma pequena amostra excedente de seu tumor ou de seu sangue (aquela que está sobrando e que iria ser descartada), poderá ser utilizada para esta pesquisa.

Este procedimento não comprometerá o diagnóstico uma vez que a parte principal destes materiais será encaminhada à Divisão de Patologia responsável pelos exames laboratoriais de rotina para o diagnóstico.

Se você concordar em participar desta pesquisa, os pesquisadores poderão utilizar uma parte excedente (que está sobrando) de seu tumor ou de seu sangue para realizar exames laboratoriais complementares para estudos específicos, como os de análise imunoistoquímica – estudo em que o tumor é confrontado a determinadas substâncias químicas de maneira a melhor entender o seu comportamento e a sua agressividade.

BENEFÍCIOS

Você não será remunerado por sua participação e esta pesquisa poderá não poder oferecer benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso de suas informações e/ou do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa.

O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com esta pesquisa, o diagnóstico e o tratamento para esse tipo de câncer beneficiem outros pacientes.

RISCOS

Não existem riscos físicos adicionais a você pela sua participação nesta pesquisa. É importante que você entenda que nenhum procedimento médico adicional será realizado e nenhuma nova amostra de sangue ou de tumor, será coletada. Apenas será analisada uma parte de seu tumor e/ou seu sangue, armazenados logo que foram coletados no momento do diagnóstico, assim como os dados do seu prontuário.

CUSTOS

Se você concordar com o uso das informações do seu prontuário como descrito acima e/ou da parte de seu tumor e/ou sangue armazenado, você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nessa pesquisa. Você não pagará por qualquer procedimento, medicação em estudo ou teste exigido como parte desta pesquisa.

Normalmente, a execução desta pesquisa não exigirá que você compareça presencialmente ao centro de pesquisa por razões exclusivamente relacionadas a ela. Desta forma, nos empenharemos para que eventuais consultas ao participante sejam feitas nos mesmos dias em que ele se apresentar para sua consulta de retorno e acompanhamento.

Nas situações em que você e o/a seu/sua acompanhante precisarem, por motivos de interesse relacionados exclusivamente a pesquisa, e tão somente por convocação do pesquisador responsável, suas despesas com transporte e alimentação serão reembolsadas, ou seja, todos os seus gastos para estar no centro de pesquisa e se alimentar serão pagos pelo pesquisador.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de terem sido tornados anônimos (ou seja, sem sua identificação).

Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico, que estarão protegidos por senha em um banco de dados. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

A natureza desta pesquisa não é de intervenção, e há, portanto, risco mínimo de que ela possa lhe ocasionar quaisquer danos. Contudo, cabe esclarecer que todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento desta pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. É importante salientar que seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação nesta pesquisa.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e o uso das amostras para os exames relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AOS RESULTADOS DA PESQUISA

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos mesmos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos

resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para **MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO** no telefone **19 98340 3034** de 8h as 20hs.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da PUC CAMPINAS, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam a participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP da PUC Campinas, conforme informações a seguir:

**Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da PUC-Campinas –
Campus I – Prédio A02 – Térreo:**

Telefone: (19) 3343-6777

E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Horário de Funcionamento:

De segunda a sexta-feira, das 8h às 12h e das 13h às 17h.

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1.516 – Parque Rural Fazenda Santa Cândida – CEP 13087-571 – Campinas – SP

Este termo está sendo elaborado em duas vias idênticas, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis, devidamente assinadas por ambas as partes.

LEI GERAL DE PROTEÇÃO DE DADOS

Em cumprimento a Lei Nº 13.853, de 08 de julho de 2019, cabe esclarecer que as informações a serem coletadas nos prontuários do paciente participante desta pesquisa receberá tratamento para proteger os dados daquele que consentir a participação, tendo como foco, dentre outros, o respeito à privacidade, a inviolabilidade da intimidade, da honra e da imagem.

Desta maneira, cumpre aqui esclarecer que o pesquisador responsável se responsabiliza pela proteção dos dados coletados e pelas etapas que garantirão a desvinculação dele ao participante, no sentido de torna-lo anonimizado.

Assim, são do interesse do levantamento desta pesquisa a coleta das seguintes variáveis: Registro Hospitalar, Escolaridade, Data de nascimento, Iniciais do seu nome, Data de Nascimento, Sexo, Peso, Altura, IMC, Comorbidades (Hipertensão, Diabetes, Tireoideopatias, entre outras), Hábitos (Tabagismo, Carga Tabágica, Etilismo, Carga Etílica, Uso de Substâncias Psicoativas, Medicamentos de uso contínuo), Antecedentes Pessoais e Patológicos (Infecções sexualmente transmissíveis, Antecedentes familiares de Câncer, Antecedente pessoal de Câncer). Inerentes a moléstia atual: Data do diagnóstico, Idade no diagnóstico, Estadiamento clínico inicial, Tempo entre os sintomas e a biopsia, Localização inicial da doença (se em corpo, glândula ou sulco peniano, entre outros), presença de Adenopatia satélite ao diagnóstico, se houve ou não internação hospitalar, Antecedentes de Infecção por HPV, Pesquisa de HPV por hibridização, Tipagem HPV, Cirurgias realizadas, Anatomia Patológica, Estadiamento patológico, Estudo imunoistoquímico,

Pesquisa de Linfonodo Sentinela, Tratamento, Classificação de ASA, Tratamento prévio, Circuncisão antes do diagnóstico, Sinais e sintomas ao diagnóstico, Tempo entre o diagnóstico e a cirurgia, Esquema quimioterápico empregado, Radioterapia, Tratamento neoadjuvante, Tratamento adjuvante, Sessões, Dose por sessão, Tempo de Cirurgia, Transfusão, Linfadenectomia, Congelação, Intercorrências, Complicações, Tempo de Internação, Disfunção erétil, Acompanhamento psicológico. Sobre os Aspectos prognósticos, serão coletadas informações acerca de Tempo de follow-up, Tempo de sobrevida livre de doença, Tempo de sobrevida global, Desfecho em óbito, Data do óbito, Tempo de sobrevida Câncer específico, Cirurgias prévias, Recidiva.

ASSINATURA E POSSE DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

É pertinente, do ponto de vista ético, que tanto o pesquisador quanto o participante disponham ao fim do acórdão de participação na pesquisa de vias idênticas devidamente assinadas entre as partes. Assim, nas circunstâncias em que a assinatura se dê de forma presencial, o participante e o pesquisador receberão suas vias devidamente assinadas no momento em que forem firmadas.

Nas ocasiões em que o consentimento seja obtido de maneira remota, como já previamente descrito, acima, o participante receberá o TCLE em formato eletrônico, através de seu endereço eletrônico, e poderá ser assinado de forma cursiva e/ou eletrônica, digitalizado ou adequadamente fotografado e enviado ao pesquisador, que se compromete a devolver via devidamente assinada (cursiva e eletronicamente por meio de assinatura digital) e retendo uma via devidamente assinada para si.

Nos casos excepcionais em que o envio de documentos não seja possível por meio eletrônico, caso o participante não disponha de um correio eletrônico ou que dele não saiba se utilizar, o envio e recebimento do TCLE será realizado por meio dos Correios sob uso de Carta Registrada, com os custos inerentes ao envio, devolução e reenvio de via assinada por ambas as partes custeados em sua totalidade pelo pesquisador, sem ônus para o participante.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e de parte de meu tumor e/ou meu sangue, obtidos durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

() Eu concordo em participar desta pesquisa e **CONCORDO** em ter minhas amostras armazenadas e utilizadas para uso em pesquisas futuras aprovadas pelo

Comitê de Ética em Pesquisa da PUC CAMPINAS e para isto deverei assinar no futuro, um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, se eu concordar.

Ou

() Eu concordo em participar desta pesquisa, mas **NÃO CONCORDO** em ter minhas amostras armazenadas para uso em pesquisas futuras.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

Nome e Assinatura do participante	Data: / /
Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha	Data: / /
Imparcial (quando pertinente)	

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

/ /

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do	Data Termo
---	------------

9.2 Apêndice 2

Instrumento de coleta de dados

Projeto de Pesquisa

***Avaliação do prognóstico de pacientes com câncer de pênis no
Hospital da PUC Campinas***

Pesquisador Responsável – Marcos Oliveira Siebra Coelho

Orientador – Prof. Dr. Leonardo Oliveira Reis

Identificação						
Registro Hospitalar		Ident. Pesquisa				
Escolaridade		Data de nascimento				
Iniciais		Idade				
Sexo		Peso		Altura		IMC
Sit. Socioeconômica						
Raça		Estado Civil				
Número de Filhos		Ocupação				
Cidade de Origem						
Comorbidades						
Hipertensão	Sim	Não	Diabetes		Sim	Não
Tireoideopatias	Sim	Não	Outros			
Hábitos						
Tabagismo	Sim	Não	Carga Tabágica			
Etilismo	Sim	Não	Carga Etílica			
Uso de Subst. Psicoat	Sim	Não				
Medicações de uso contínuo						
Antecedentes Pessoais e Patológicos						
IST	Sim	Não	Quais?			
Ant familiar de Câncer	Sim	Não	Quais?			

Ant pessoal de Câncer	Sim	Não	Quais?			
Diagnóstico						
Data do diagnóstico			Idade no diagnóstico			
Estadiamento clínico inicial	T		N		M	
Tempo entre os sintomas e a biopsia						
Localização inicial da doença			Corpo	Glande	Sulco	Outro
Adenopatia satélite ao diagnóstico			Sim	Não		
Internação hospitalar						
Antecedentes de Infecção por HPV			Sim		Não	
Pesquisa de HPV por hibridização			Sim		Não	
Tipagem HPV	Sim	Não	Quais?			
Linfadenopatia inicial	Sim	Não	Se sim, diagnóstico por		Exame Físico	Imagem
Biópsia						
Cirurgia	Parcial		Total		Glancectomia	
Anatomia Patológica						
Estadiamento patológico	T		N		M	
Estudo imunoistoquímico	Sim	Não				
Linfonodo Sentinela	Sim	Não				
Tratamento						
ASA	I	II	III	IV	V	VI
Tratamento prévio	Sim	Não				
Circuncisão antes do diagnóstico	Sim	Não				
Sinais e sintomas ao diagnóstico						
Tempo entre o diagnóstico e a cirurgia						

Esquema quimioterápico empregado					
Radioterapia	Sim	Não			
Tratamento neoadjuvante	Sim	Não			
Tratamento adjuvante	Sim	Não			
Sessões					
Dose por sessão					
Tempo de Cirurgia					
Transfusão	Sim	Não			
Linfadenectomia em mesmo tempo	Sim	Não			
Linfadenectomia	Aberta		VEIL		
Congelação	Sim	Não			
Intercorrências	Sim	Não			
Complicações	Sim	Não			
Tempo de Internação					
Disfunção erétil	Sim	Não			
Acompanhamento psicológico	Sim	Não			
Aspectos prognósticos					
Tempo de follow-up					
Tempo de sobrevida livre de doença					
Tempo de sobrevida global					
Desfecho em óbito	Sim	Não	Data		
Tempo de sobrevida Câncer específico					
Cirurgias prévias	Sim	Não			
Recidiva	Sim	Não	Onde?	Local	Linfon Distân
Depth of Invasion					

10 Anexos

10.1 PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUC CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do prognóstico de pacientes com câncer de pênis no Hospital da PUC Campinas

Pesquisador: MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 51621621.9.0000.5481

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC/ CAMPINAS

Patrocinador Principal: FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.211.797

Apresentação do Projeto:

Introdução:

Neoplasia rara na maioria dos países desenvolvidos, o câncer de pênis continua sendo um problema de saúde pública em regiões como América do Sul, Ásia e África, principalmente devido ao baixo padrão socioeconômico e certas práticas religiosas. O Brasil possui a maior incidência reportada na literatura com incidência entre 2,9 e 6,8 casos por 100.000 habitantes, sendo mais prevalente na região Norte e Nordeste. Acomete predominantemente homens brancos, acima de 60 anos, não circuncidados com baixo nível socioeconômico, más condições de higiene e nutrição. Infecção por certos subtipos de papilomavirus humano (HPV), principalmente dos grupos 16 e 18, também são implicados na gênese tumoral. Desta maneira, é consenso que a Infecção Sexualmente Transmissível causada pelo HPV aumenta a chance de o paciente desenvolver lesões que podem levar ao desenvolvimento de Câncer de Pênis. O carcinoma epidermóide de pênis é responsável por 95% das neoplasias de pênis, sendo os melanomas, sarcomas, linfomas e carcinomas de células basais, responsáveis pelos demais 5%. Algumas condições clínicas são consideradas pré-malignas como a eritoplasmia de Queirat, doença de Bowen, leucoplasia, balanite xerótica obliterante, e a doença de Buschke-Lowenstein. A apresentação clínica mostra-se sob forma de lesão exofítica, superficial ou ulcerada e é facilmente detectada a não ser nos casos de acometimento glandar oculto pela presença de fimose. Acomete, mais comumente a glândula (50% dos casos) e o prepúcio, sendo necessária avaliação minuciosa do pênis, com palpação desde para

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 - Bloco A02 - Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.211.797

avaliar invasão local, podendo acometer também haste peniana e escroto. É mandatória avaliação inguinal para determinar a presença ou não de comprometimento linfonodal. O diagnóstico deve ser confirmado por biópsia da lesão, de preferência excisional, para avaliação adequada, da profundidade do acometimento e adequado estadiamento. O tipo histológico mais comum é o carcinoma espinocelular ou epidermoide (CEC). Microscopicamente o CEC de pênis é constituído de células escamosas que podem ser subdivididos em bem diferenciados (grau I), moderadamente diferenciados (grau II) e indiferenciados (grau III). A probabilidade de metástases linfonodais aumenta com o grau de indiferenciação celular, invasão linfovascular e presença de linfadenopatia inguinal ao exame clínico. O tamanho da amostra pode interferir na acurácia da análise histológica, com divergência entre resultados em até 30% dos casos, com falha de detecção em cerca de 3,5% dos casos. Ultrassom do pênis pode oferecer informação pertinente ao estadiamento local, assim como a ressonância magnética com ereção fármaco induzida, buscando, principalmente, avaliação de infiltração dos corpora ou da uretra. Tomografia computadorizada de abdome total ou PET/CT podem ser úteis na avaliação de disseminação linfática, assim como a cintilografia óssea. Exames de imagem, raramente identificam a presença de metástases linfonodais na fase inicial. Os dois sistemas de estadiamento mais utilizados são o TNM, da União Internacional Contra o Câncer (UICC), e de Jackson. Os fatores determinantes de prognóstico e disseminação nodal são as características anatômico-patológicas do tumor primário: o estadiamento, a graduação tumoral e invasão linfovascular. Sendo que o principal fator que determina a sobrevida desses pacientes é a invasão e extensão do comprometimento linfonodal. Tratamento padrão-ouro para lesão primária é amputação parcial ou total do pênis. No entanto, devido ao caráter de mutilação, têm sido estudadas alternativas que substituam o tratamento cirúrgico convencional, como a cirurgia micrográfica de Mohs, a radioterapia, o tratamento com laser e a criocirurgia. O tratamento cirúrgico deve remover completamente o carcinoma com margens cirúrgicas negativas, que podem ser confirmadas por congelação intraoperatória. É recomendado que toda avaliação histopatológica de pacientes com câncer de pênis contenha uma investigação para HPV, especificação do subtipo histológico de carcinoma escamo celular, além do status da margem cirúrgica. Todo o espécime cirúrgico deve ser encaminhado para avaliação padronizada do patologista. Pacientes com risco de disseminação linfonodal devem ser submetidos ao estadiamento cirúrgico das regiões inguinais. A linfadenectomia inguinal também pode ser indicada num cenário paliativo quando grandes massas inguinais ressecáveis ocorrem. Quando a apresentação inicial é muito extensa e não permite uma ressecção em primeiro tempo, utiliza-se quimioterapia ou radioterapia e se houver resposta pode se oferecer o resgate cirúrgico.

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 ç Bloco A02 ç Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.211.797

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1876546_E1.pdf	14/01/2022 16:37:47		Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMODECONSENTIMENTOPARATRATAMENTODEDADOSPESSOAIS.pdf	14/01/2022 16:28:33	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ALUNOAGENTETRATAMENTODADOSRESPONSABILIDADE.PDF	14/01/2022 15:35:52	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTADEENVIODAE MENDAAOCEP.JPG	14/01/2022 12:58:52	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Outros	ORIENTADORAGENTETRATAMENTODADOSRESPONSABILIDADE.PDF	11/01/2022 15:52:33	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	lnadequaCOES.pdf	14/10/2021 10:03:34	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Parecer Anterior	PBPARECERCONSUBSTANCIADOCEP4992611.pdf	14/10/2021 10:02:08	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEAPCAP.pdf	14/10/2021 09:59:50	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODEPESQUISAavaiPROGNDECAp.pdf	14/10/2021 09:52:27	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Outros	MODELOINSTRUMENTODECOLETAD EDADOS.pdf	14/10/2021 06:35:15	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Outros	AUTORIZACAOCOORDENADORDEAREAR EA.jpg	31/08/2021 14:32:26	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Outros	DECLARACAODESETORPRONT.pdf	31/08/2021 14:28:45	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOASSINADAPROPESQ.pdf	19/08/2021 16:40:59	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMADEEXECUCAO.pdf	05/08/2021 13:29:33	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSATCLE.pdf	05/08/2021 13:25:57	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Declaração do Patrocinador	DECLARACAODECUSTOS.pdf	10/07/2021 18:58:42	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	CARTAAOPRESIDENTECOMITE.pdf	10/07/2021 18:57:48	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Declaração de concordância	DECLARACAODECIENCIAEAUTORIZACAOP.pdf	10/07/2021 18:57:06	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Solicitação	CARTACEPASUPERINTENDENCIA.pdf	10/07/2021	MARCOS OLIVEIRA	Aceito

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 ç Bloco A02 ç Térreo

Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571

UF: SP **Município:** CAMPINAS

Telefone: (19)3343-6777

Fax: (19)3343-6777

E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.211.797

registrada pelo CEP	CARTACEPASUPERINTENDENCIA.pdf	18:55:52	SIEBRA COELHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMODECOMPROMISSOUTILIZACAO ODADOS.pdf	10/07/2021 18:55:09	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAOINFRAEST.pdf	10/07/2021 18:54:21	MARCOS OLIVEIRA SIEBRA COELHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 26 de Janeiro de 2022

Assinado por:
CARLOS ALBERTO ZANOTTI
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 ç Bloco A02 ç Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

ANEXO 2 - RELATORIO DE SIMILARIDADE

Arquivo de entrada: [PUC Dissertação SIEBRA - VERSÃO FINAL.docx](#) (13529 termos)

Arquivo encontrado	Qtd. de termos	Termos comuns	Similaridade (%)	
ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8004785	7026	131	0,64	Visualizar
link.springer.com/article/10.1007/s00428-019-02566-0	2407	97	0,61	Visualizar
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972551	1523	92	0,61	Visualizar
journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjour...	4632	107	0,59	Visualizar
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2320078	1056	34	0,23	Visualizar
abcam.com/products/primary-antibodies/cdkn2ap16i...	1753	28	0,18	Visualizar
sciencedirect.com/science/article/pii/S009401432100...	264	19	0,13	Visualizar
bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1...	6523	26	0,12	Visualizar
sciencedirect.com/science/article/pii/S004681772200...	395	14	0,10	Visualizar
uicc.org/what-we-do/sharing-knowledge/tnm	1182	11	0,07	Visualizar

ANEXO 3 – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DA AMOSTRA ESTUDADA

	Peso	Altura	IMC	Idade atual	Religião	Raça	Estado Civil	Número de	Escolaridade	Ocupação	Cidade de Origem
1	61	1,7	21,11	56	Católico	Pardo	Solteiro	NI	NI	Auxiliar de Serviços Gerais	Campinas
2	66	1,69	23,11	46	NI	NI	Divorciado	2	NI	Auxiliar de Serviços Gerais	Campinas
3	100	1,73	33,41	71	Católico	Pardo	Casado	4	NI	Aposentado	Hortolândia
4	58	1,48	26,48	84	Católico	NI	Viúvo	NI	NI	Trabalhador Rural	Nova Odessa
5	58,5	1,69	20,48	64	Católico	Pardo	Casado	2	1º grau incompleto	Pedreiro	Campinas
6	79	1,74	26,09	75	Evangélico	Branc	Casado	NI	NI	Aposentado	Santa Bárbara D'Oeste
7	61	1,64	22,68	85	NI	o	Casado	NI	1º grau incompleto	Aposentado	Campinas
8	59	1,55	24,56	89	NI	NI	Viúvo	NI	NI	Aposentado	Vinhedo
9	47	1,75	15,35	82	Evangélico	o	Casado	3	Não alfabetizado	Pedreiro	Campinas
10	57	1,64	21,19	77	Católico	Negro	Viúvo	7	1º grau incompleto	Agricultor	Campinas
11	61	1,62	23,24	61	Católico	Pardo	Casado	NI	NI	Não informado	Campinas
12	60	1,58	24,03	78	Católico	Negro	Casado	NI	NI	Pedreiro	Limeira
13	72	1,65	26,45	82	Católico	Negro	Casado	NI	NI	Aposentado	Valinhos
14	74	1,63	27,85	61	Católico	Branc	Casado	2	NI	Comerciante	Campinas
15	89	1,75	29,06	37	Católico	Pardo	Divorciado	2	NI	Pedreiro	Valinhos
16	59	1,65	21,67	70	Católico	o	Casado	0	1º grau incompleto	Motorista	Valinhos
17	86	1,68	30,47	74	Testemunha de Jeová	Branc	Casado	1	1º grau incompleto	Porteiro	Campinas
18	61	1,75	19,92	71	Evangélico	Pardo	Casado	2	1º grau completo	Operador de máquina	Sumaré
19	80	1,75	26,12	56	Católico	o	Casado	2	NI	Não informado	Campinas
20	89	1,65	32,69	73	Evangélico	Branc	Casado	3	Ensino Fundamental incompleto	Porteiro	Campinas

Fonte dos dados primários: banco de dados da pesquisa. Org. Marcos Siebra, Novembro 2022.

ANEXO 4 - Tabela 4 – Escala de Performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100 %)
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%)

2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 50-60%).
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%)
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky < 30%).

Fonte: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec;5(6):649-655. PMID: 7165009.