

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 14

MICROAMBIENTE TUMORAL NO CÂNCER DE PÊNIS ASSOCIADO AO HPV: INTERAÇÃO ENTRE IMUNIDADE INATA, ADAPTATIVA E EVASÃO VIRAL

CÁSSIO DA SILVA MINUZZO¹
FERNANDO KEIZO SEKI DE LIMA¹
VALENTINA GALEAZZI MODESTI²

1. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

2. Universidade do Vale do Taquari (UNIVATES).

Palavras-chave: Microambiente Tumoral; Neoplasias Penianas; Imunoterapia.

DOI

10.59290/1120000317

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O carcinoma escamoso de pênis reúne pelo menos duas vias de carcinogênese, uma associada ao papilomavírus humano (HPV) e outra independente dele, com diferenças histopatológicas, moleculares e possivelmente prognósticas (EAU-ASCO, 2023; SAND *et al.*, 2018). O HPV de alto risco é detectado em cerca de metade dos carcinomas invasivos e na maioria das lesões precursoras (IARC, 2012; EAU-ASCO, 2023), mas a simples presença do vírus não explica por que uma fração das infecções progride da neoplasia intraepitelial peniana (PeIN) ao carcinoma invasor. A biologia viral e os mecanismos de persistência foram desenvolvidos em capítulo próprio desta obra; o presente capítulo parte de onde aquele termina e desloca o foco do binômio vírus-hospedeiro para o terreno em que a transformação efetivamente se decide: o microambiente tumoral.

Esse deslocamento de perspectiva tem fundamento mecanístico. O ciclo produtivo do HPV transcorre sem viremia, citólise ou sinal inflamatório expressivo, de modo que o vírus permanece pouco visível ao sistema imune por longos períodos (STANLEY, 2012); quando a infecção persiste, instala-se um programa ativo de evasão que silencia a sinalização antiviral e compromete a apresentação antigênica (WESTRICH *et al.*, 2017). Esses eventos, porém, não ocorrem em uma célula isolada, e sim em um ecossistema dinâmico composto por queratinócitos infectados, células tumorais, fibroblastos, endotélio, matriz extracelular e um infiltrado inflamatório que se reorganiza ao longo da progressão. Compreender o câncer de pênis HPV-positivo exige, portanto, ler esse microambiente como uma unidade funcional, e não como pano de fundo da ação viral.

A relevância clínica dessa leitura é crescente. Tumores HPV-positivos cursam com melhor sobrevida câncer-específica do que os HPV-negativos (SAND *et al.*, 2018), mas as razões biológicas dessa vantagem permanecem incompletamente compreendidas; dados recentes de transcriptômica de célula única sugerem que tumores penianos HPV-positivos abrigam menor exaustão de linfócitos T CD8 e sinalização inibitória atenuada, o que ajudaria a explicar tanto o prognóstico quanto a maior responsividade à imunoterapia (ZHU *et al.*, 2025). Ao mesmo tempo, a caracterização imunológica do tumor deixou de ser um exercício teórico e passou a orientar decisões: a estratificação imunofenotípica e propostas como o imunograma do câncer de pênis buscam traduzir o microambiente em parâmetros acionáveis (CHU *et al.*, 2020; AHMED *et al.*, 2020), e os primeiros ensaios prospectivos de inibidores de checkpoint começam a fornecer evidência clínica direta nesse cenário (MALUF *et al.*, 2025). O microambiente tumoral é, assim, simultaneamente substrato da evasão viral e alvo das estratégias terapêuticas emergentes.

O objetivo deste capítulo é revisar criticamente o microambiente tumoral do câncer de pênis associado ao HPV, articulando a ativação da imunidade inata no epitélio anogenital, os mecanismos pelos quais as oncoproteínas virais remodelam a resposta imune local, a transição de um perfil efector para um perfil tolerogênico e a modulação de checkpoints imunes, com suas implicações para prognóstico, vigilância de lesões precursoras e imunoterapia. Ao longo do texto, busca-se distinguir o que a evidência sustenta do que ainda é incerto e preservar a heterogeneidade etiológica do carcinoma peniano, sinalizando com cautela os pontos em que o conhecimento provém de outros tumores HPV-associados e é extrapolado para o pênis.

MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa crítica da literatura, conduzida em 2025 e 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, *Cochrane Library* e SciELO, complementada por monografias da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) e pela diretriz da Associação Europeia de Urologia em conjunto com a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (EAU-ASCO). A estratégia de busca combinou descritores controlados e termos livres relativos a três eixos: a doença (*penile neoplasms*, *penile squamous cell carcinoma*, câncer de pênis); o agente (*human papillomavirus*, *papillomaviridae*); e o microambiente e a resposta imune (*tumor microenvironment*, *tumor-infiltrating lymphocytes*, *immune evasion*, *tumor escape*, *B7-H1 antigen/PD-L1*, *immune checkpoint inhibitors*, *cancer-associated fibroblasts*, *tumor-associated macrophages*). Priorizaram-se publicações de 2015 a 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol, sem excluir estudos clássicos necessários à compreensão dos mecanismos imunológicos e virais. Foram privilegiadas revisões sistemáticas e metanálises, ensaios clínicos, estudos translacionais e investigações de base celular, incluindo transcriptômica de célula única. Excluíram-se materiais não revisados por pares e estudos restritos a outros sítios anatômicos quando não havia possibilidade de extrapolação fundamentada para o pênis. Diante da escassez relativa de estudos de microambiente conduzidos especificamente no carcinoma peniano, evidências mecanísticas oriundas de outros tumores HPV-associados, sobretudo colo do útero e orofaringe, foram utilizadas de forma explícita e cautelosa, sempre identificadas como extrapolação. Cada afirmação quantitativa foi ancorada em fonte primária ou em síntese de alto nível.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Arquitetura do microambiente tumoral no carcinoma peniano HPV-associado

O microambiente tumoral deixou de ser compreendido como simples pano de fundo da célula maligna e passou a ser lido como uma unidade funcional, um ecossistema dinâmico no qual queratinócitos infectados, células tumorais, fibroblastos, vasos sanguíneos, matriz extracelular e um infiltrado imune em constante reorganização determinam, em conjunto, o destino da lesão (AHMED *et al.*, 2020). No câncer de pênis associado ao HPV, essa perspectiva é especialmente útil, porque a transição da neoplasia intraepitelial peniana ao carcinoma invasor não se explica apenas pelas alterações intrínsecas ao queratinócito, mas pela forma como o tecido ao redor é remodelado para tolerar e, depois, sustentar a proliferação maligna.

Do ponto de vista imunológico, os tumores podem ser organizados em três padrões arquiteturais conforme a distribuição dos linfócitos: o tumor imunologicamente deserto, sem infiltrado relevante; o tumor imunologicamente excluído, em que as células efetoras se acumulam no estroma sem penetrar o ninho tumoral; e o tumor inflamado, com infiltração intratumoral efetiva (AHMED *et al.*, 2020). Essa classificação não é meramente descritiva: análises de imunofenotipagem do carcinoma peniano demonstraram que é possível estratificar os pacientes de modo não supervisionado a partir do perfil imune do tumor, o que sugere que a configuração do microambiente carrega informação biológica e potencialmente prognóstica (CHU *et al.*, 2020). O detalhamento mais recente desse ecossistema veio da transcriptômica de célula única, que, ao reconstruir o microambiente de carcinomas penianos a partir de dezenas de milhares de células individuais, revelou

que, embora as proporções globais das principais populações sejam semelhantes entre os grupos, os tumores HPV-positivos exibem menor fração de macrófagos proliferativos, maior abundância de mastócitos e linfócitos T CD8 em estado menos exausto, configurando um remodelamento imune sobretudo qualitativo, associado ao status viral (ZHU *et al.*, 2025).

O compartimento estromal é parte ativa dessa arquitetura. Os fibroblastos associados ao câncer (CAFs) remodelam a matriz extracelular, secretam citocinas e quimiocinas e participam tanto da angiogênese quanto da modulação imune, organizando-se em subtipos com funções divergentes, dos miofibroblásticos, voltados à deposição de matriz, aos inflamatórios e apresentadores de antígeno. Em tumores HPV-associados, há evidência de uma comunicação bidirecional entre o epitélio infectado e o estroma: células HPV-positivas favorecem uma matriz rica em laminina, reduzem fibronectina e colágeno nos fibroblastos e induzem a expressão de genes pró-angiogênicos e pró-inflamatórios no microambiente adjacente (WANG *et al.*, 2024).

É importante registrar que boa parte dessa caracterização estromal provém de modelos de colo do útero e de cabeça e pescoço, sendo aqui utilizada como extrapolação plausível, ainda não plenamente validada no pênis.

Por fim, mesmo o infiltrado inflamatório basal acompanha a agressividade da lesão. Em carcinomas penianos, tumores de alto grau histológico exibem maior infiltração por células FoxP3-positivas, CD68-positivas e CD163-positivas, marcadores de linfócitos T reguladores e de macrófagos, indicando que a progressão tumoral se associa não a uma resposta imune mais vigorosa, mas a um infiltrado de perfil progressivamente imunossupressor (MUMBA *et al.*, 2024). A arquitetura do microambiente peniano, portanto, não é estática: ela se reorganiza

ao longo da progressão, e é essa reorganização, e não a mera presença do vírus, que prepara o terreno para a evasão imune discutida nas seções seguintes. A organização desses componentes e os principais eixos de evasão estão representados na **Figura 14.1**.

Imunidade inata no epitélio anogenital

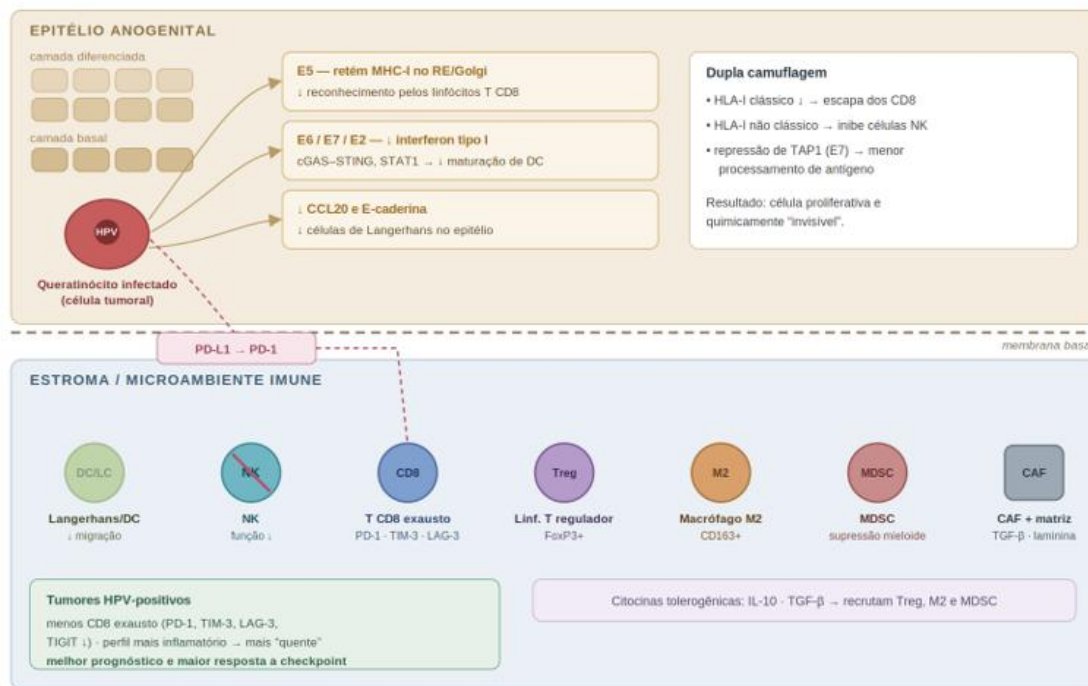
A primeira camada de defesa do microambiente anogenital é uma rede de sentinelas teciduais, e seu protagonista menos óbvio é o próprio queratinócito. Mais do que célula estrutural, ele funciona como sensor imunológico: expressa um repertório de receptores de reconhecimento de padrões, incluindo receptores Toll-like de superfície e endossomais, entre os quais o TLR-9, capaz de reconhecer o DNA viral rico em motivos CpG e deflagrar a via do interferon (IFN) tipo I, central ao controle antiviral (AMADOR-MOLINA *et al.*, 2013). A esse sensor epitelial somam-se as células apresentadoras de antígeno residentes, sobretudo as células de Langerhans e as células dendríticas, além de macrófagos e células natural killer (NK), que em conjunto compõem o compartimento inato do microambiente e ditam se a infecção será percebida e eliminada ou tolerada (KIAMBA *et al.*, 2025).

O problema é que essa rede é estruturalmente pouco estimulada pela própria biologia do vírus. Como a replicação do HPV está acoplada à diferenciação do queratinócito e transcorre sem viremia, citólise ou morte celular inflamatória, o microambiente permanece silencioso, sem o sinal de perigo que normalmente recrutaria e ativaria os sentinelas. A hiperproliferação epitelial induzida pelo vírus, paradoxalmente, torna o tecido ainda menos sensível ao ataque imune e reduz a eficiência do sistema imune local. O resultado é um microambiente com baixo tônus de IFN tipo I justamente na

fase em que a infecção poderia ser contida, fenômeno cujas consequências clínicas (regressão da maioria das infecções, mas com sorocon-

versão lenta) são detalhadas no capítulo dedicado à imunopatogênese viral desta obra (ZHOU *et al.*, 2019).

Figura 14.1 Microambiente tumoral do carcinoma peniano HPV-positivo: arquitetura e principais eixos de evasão imune



Legenda: RE, retículo endoplasmático; DC, célula dendrítica; NK, célula *natural killer*; MDSC, células supressoras de origem mieloide; CAF, fibroblastos associados ao câncer.

Examinadas individualmente, essas células revelam por que a transição da imunidade inata para a adaptativa é frágil no epitélio infectado. As células de Langerhans e dendríticas são a ponte obrigatória entre as duas respostas, pois capturam o antígeno no epitélio e o apresentam aos linfócitos T nos linfonodos regionais; quando essa captura e migração falham, a resposta T específica simplesmente não é montada (KIAMBA *et al.*, 2025). As células NK, por sua vez, exercem uma vigilância complementar e particularmente relevante neste contexto: reconhecem e eliminam células que reduziram a expressão de moléculas de histocompatibilidade de classe I (MHC-I), exatamente o tipo de camuflagem que o HPV impõe à célula infectada, como se discutirá adiante (AMADOR-MOLINA *et al.*, 2013; KIAMBA *et al.*, 2025). A

eficácia da contenção depende, portanto, de um arranjo coordenado entre sensores epiteliais, apresentação antigênica e citotoxicidade inata.

Quando esse arranjo funciona, instala-se um microambiente pró-inflamatório, com polarização do tipo Th1, que culmina na depuração da infecção; quando falha, o microambiente assume um perfil anti-inflamatório, com tolerização das células de Langerhans e predomínio de mediadores como a interleucina-10 nas lesões de baixo grau (AMADOR-MOLINA *et al.*, 2013). Essa bifurcação é o ponto de partida de tudo o que se segue: a persistência viral não decorre apenas de um vírus invisível, mas de um microambiente que deixa de ser imunogênico e passa a ser tolerogênico. Compreender que essa virada é, em parte, ativamente induzida pelo ví-

rus, e não apenas uma falha passiva do hospedeiro, conduz diretamente ao papel das oncoproteínas como moduladoras do microambiente, tema da próxima seção.

Oncoproteínas virais como moduladoras do microambiente

As oncoproteínas E5, E6 e E7 são habitualmente apresentadas como desorganizadoras do ciclo celular, papel detalhado no capítulo dedicado à imunopatogênese viral desta obra. Há, porém, uma segunda função, menos enfatizada e central para este capítulo: as três proteínas operam como verdadeiras moduladoras do microambiente imune, remodelando ativamente o tecido ao redor para silenciar a sinalização antiviral e neutralizar a apresentação de antígenos (WESTRICH *et al.*, 2017; SCARTH *et al.*, 2021). É essa atuação, e não apenas a transformação intrínseca da célula, que converte o epitélio infectado em um nicho tolerogênico.

O ataque à apresentação antigênica ocorre em duas frentes complementares. A oncoproteína E5 retém a cadeia pesada do MHC-I no aparelho de Golgi e no retículo endoplasmático, com participação das chaperonas calnexina e Bap31, impedindo a chegada do complexo à superfície celular; como consequência, a célula infectada passa a ser pouco reconhecida pelos linfócitos T CD8 (DIMAIO; PETTI, 2013). À retenção pós-traducional imposta pela E5 soma-se a repressão transcricional do MHC-I e do transportador TAP1 associada à E7, de modo que a maquinaria de apresentação é desmontada simultaneamente em dois níveis (WESTRICH *et al.*, 2017). A E5 ainda suprime o IFN- κ e bloqueia a transcrição de genes estimulados por interferon dependente de STAT1, ao mesmo tempo em que prolonga a sinalização proliferativa pelo receptor do fator de crescimento epi-

dérmico (SCARTH *et al.*, 2021). O efeito líquido é uma célula simultaneamente proliferativa e quimicamente camuflada.

O segundo eixo é o desmonte da resposta de interferon tipo I, que conecta diretamente o microambiente silencioso descrito na seção anterior à ação molecular do vírus. A E6 inibe a fosforilação de Tyk2, STAT1 e STAT2 e reprime o IRF3, reduzindo a produção de IFN- β ; a E7 antagoniza a via cGAS-STING e interfere no IRF9; e a proteína E2 diminui a expressão de STING e de IFN- κ (SCARTH *et al.*, 2021). Em termos de microambiente, o resultado é um tônus de interferon cronicamente baixo, que compromete a maturação e a ativação das células dendríticas e, com isso, enfraquece todo o início da resposta adaptativa (KIAMBA *et al.*, 2025). A célula que deveria sinalizar perigo permanece muda.

Por fim, a ponte física entre imunidade inata e adaptativa é literalmente cortada. A redução, mediada pelo vírus, da quimiocina CCL20 e da molécula de adesão E-caderina nos queratinócitos infectados diminui a infiltração e a retenção das células de Langerhans no epitélio, prejudicando a captura e o transporte de antígeno para os linfonodos (ZHOU *et al.*, 2019). Sobrepondo-se a isso o comprometimento da função das células NK promovido por E6 e E7, que retira a vigilância capaz de eliminar células com MHC-I reduzido (KIAMBA *et al.*, 2025). Convém ressaltar que grande parte dessa caracterização provém de modelos de queratinócitos e de carcinoma cervical infectados por HPV-16, e sua extrapolação ao carcinoma peniano, embora biologicamente plausível, ainda carece de validação direta. Ainda assim, o conjunto sustenta uma leitura coerente: as oncoproteínas não apenas transformam a célula, mas reprogramam o microambiente para a tolerância, criando o terreno celular sobre o qual se instala o perfil imunossupressor discutido a seguir.

Da resposta efetora ao perfil tolerogênico

Se a evasão descrita até aqui explica por que a infecção persiste, é a transição do infiltrado imune de um perfil efetor para um perfil tolerogênico que explica por que o tumor progride. À medida que a lesão avança, o infiltrado que a acompanha deixa de ser protetor e passa a ser supressor. No carcinoma peniano, essa virada tem tradução histológica direta: tumores de alto grau exibem maior infiltração por linfócitos T reguladores FoxP3-positivos e por macrófagos CD68 e CD163-positivos do que tumores de baixo grau (MUMBA *et al.*, 2024). A progressão tumoral, portanto, não se associa a uma resposta imune mais vigorosa, mas a um microambiente progressivamente reorganizado em favor da tolerância.

O eixo central dessa reorganização é a exaustão dos linfócitos T. As células CD8 que efetivamente infiltram o tumor tendem a perder a função citotóxica e passam a coexpressar múltiplos receptores inibitórios; no câncer de pênis, a densidade de células positivas para PD-1, TIM-3 e LAG-3 aumenta nos tumores de alto grau e essas marcas correlacionam-se fortemente entre si, configurando um estado de coexaustão e não apenas a expressão isolada de um checkpoint (MUMBA *et al.*, 2024). É aqui, contudo, que aparece uma das nuances mais importantes do tema. Em um atlas de transcriptômica de célula única de 11 tumores penianos (52.980 células; 6 HPV-positivos e 5 HPV-negativos), o número absoluto de linfócitos T CD8 foi semelhante entre os grupos, mas as células CD8 dos tumores HPV-positivos expressaram níveis significativamente menores dos receptores inibitórios PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3 e TIGIT, configurando um estado menos exausto, além de um programa transcricional mais inflamatório, com enriquecimento da via TNF- α /NF- κ B (ZHU *et al.*, 2025). A virada tolerogênica, portanto, é real em ambas as vias, mas qualitativamente menos profunda nos tumores

associados ao vírus: a diferença está menos no número de efetores do que no seu grau de exaustão.

O compartimento mieloide reforça esse ambiente supressor. Os macrófagos associados ao tumor, sobretudo de fenótipo M2 e marcados por CD163, promovem angiogênese, mobilidade tumoral e imunotolerância (AHMED *et al.*, 2020), e a alta infiltração intratumoral por macrófagos CD163-positivos associou-se a metástase linfonodal e a pior sobrevida câncer-específica em uma coorte de 213 carcinomas penianos (OTTENHOF *et al.*, 2018). A esse contingente somam-se as células supressoras de origem mieloide (MDSC): em modelo murino geneticamente modificado de carcinoma peniano, o microambiente mostrou-se caracteristicamente imunossupressor, com redução de linfócitos T CD8, células NK, linfócitos B e macrófagos e expansão de células CD11b-positivas capazes de suprimir a proliferação dos linfócitos T citotóxicos; nesse mesmo modelo, alvejar as MDSC com cabozantinibe ou celecoxibe potencializou os inibidores de checkpoint, o que ajuda a explicar a eficácia limitada da monoterapia anti-PD-1 (AHMED *et al.*, 2020; HAHN *et al.*, 2021). O microambiente tolerogênico, assim, não é apenas tolerado pelo tumor: é construído por ele.

Os condutores dessa construção são tanto solúveis quanto celulares. Citocinas como interleucina-10 e TGF- β sustentam o tônus anti-inflamatório, enquanto os fibroblastos associados ao câncer participam ativamente do recrutamento e da polarização de linfócitos T reguladores, MDSC e macrófagos M2, organizando um nicho imunossupressor, evidência derivada sobretudo de tumores cervicais e de cabeça e pescoço e aqui assumida como extrapolação (WANG *et al.*, 2024; KIAMBA *et al.*, 2025). Vale, por fim, sublinhar o paradoxo aparente que percorre esta seção: embora a evasão viral

silencie a resposta inicial, o tumor HPV-positivo já estabelecido tende a ser menos imunossupressor que o HPV-negativo, com menor expressão de PD-L1 (OTTENHOF *et al.*, 2018) e menor exaustão de CD8 (ZHU *et al.*, 2025). Não há contradição: a persistência de antígenos virais mantém algum grau de engajamento imune que os tumores HPV-independentes, frequentemente desenvolvidos sobre líquen escleroso, tendem a perder. Esse é o substrato biológico do melhor prognóstico e da maior responsividade à imunoterapia dos tumores HPV-positivos, conectando esta seção à discussão dos checkpoints e da distinção entre tumores HPV-positivos e negativos que se segue.

Esse retrato, contudo, não é monolítico: o microambiente também abriga elementos de polaridade oposta. Os linfócitos B e as estruturas linfoides terciárias (agregados linfoides ectópicos que se formam em sítios de inflamação crônica e funcionam como centros locais de apresentação de antígeno e de respostas imunes organizadas) vêm sendo reconhecidos, em diversos tumores, como um eixo favorável, associado a melhor prognóstico e a maior resposta à imunoterapia. No carcinoma peniano, esse compartimento só recentemente foi caracterizado: em uma coorte avaliada por um escore imuno-histoquímico de células B (baseado em CD20 e CD138), um baixo escore associou-se de forma independente a pior sobrevida global (razão de risco de 1,89; $p = 0,008$), assim como a baixa densidade de linfócitos B CD20-positivos no centro e na frente de invasão do tumor, ao passo que uma menor densidade de estruturas linfoides terciárias mostrou apenas tendência a pior sobrevida (razão de risco de 2,17; $p = 0,069$) (ZAVILLOVÁ *et al.*, 2025). Esse eixo favorável dialoga com os achados de célula única, que apontaram tendência a maior infiltrado de linfócitos B nos tumores HPV-positivos e produção, pelos fibroblastos inflamatórios desses tumores, da quimiocina CXCL13,

sinal canônico de recrutamento de células B e de organização de estruturas linfoides terciárias (ZHU *et al.*, 2025). A coexistência, em um mesmo tumor, de um infiltrado supressor e de estruturas linfoides organizadas reforça a leitura do microambiente como um equilíbrio dinâmico, e não como um estado uniformemente tolerogênico, distinção com implicações diretas para a seleção de pacientes candidatos à imunoterapia.

Checkpoints imunes, MHC-I e escape tumoral

O escape imune do tumor peniano HPV-positivo é a soma lógica de tudo o que foi descrito: uma célula camuflada para os linfócitos T, invisível também à vigilância inata e, por fim, capaz de exaurir os poucos efetores que ainda alcançam. O primeiro componente já foi estabelecido nas seções anteriores: a retenção do MHC-I no retículo e no Golgi pela E5 e a repressão transcricional do MHC-I e do TAP1 associada à E7 reduzem a apresentação de antígenos virais e tornam a célula pouco reconhecível pelos CD8 (DIMAIO; PETTI, 2013; WESTRICH *et al.*, 2017). Coerentemente, a caracterização imuno-histoquímica de carcinomas penianos incorpora a avaliação das moléculas HLA de classe I clássicas e não clássicas justamente porque sua alteração integra o repertório de escape do tumor (OTTENHOF *et al.*, 2018). A redução do HLA-I clássico subtrai o tumor à citotoxicidade dos CD8, ao passo que a expressão de moléculas não clássicas pode inibir as células NK, fechando as duas rotas de reconhecimento.

Sobre esse pano de fundo, o eixo PD-1/PD-L1 emerge como o mecanismo de escape mais estudado e mais acionável no câncer de pênis. A maioria dos carcinomas penianos expressa PD-L1, com frequências relatadas entre cerca de 40% e 60%, inclusive em séries de regiões endêmicas, o que fornece o racional biológico

para o uso de inibidores de checkpoint (AHMED *et al.*, 2020; DE BACCO *et al.*, 2020). A expressão tem ainda valor prognóstico: na coorte de 213 pacientes do *Netherlands Cancer Institute*, a expressão difusa de PD-L1 nas células tumorais associou-se de forma independente a pior sobrevida câncer-específica (OTTENHOF *et al.*, 2018), achado corroborado por outras coortes de carcinoma peniano (DAVIDSSON *et al.*, 2019). É importante notar, porém, que a expressão de PD-L1 se distribui de modo desigual conforme o contexto: tende a ser maior nos tumores HPV-negativos (OTTENHOF *et al.*, 2018) e, em pacientes coinfectados, maior nos HIV-negativos (MUMBA *et al.*, 2024), o que reforça a ideia, desenvolvida na seção anterior, de que os tumores HPV-positivos operam um escape comparativamente menos dependente desse eixo.

O escape, contudo, não se resume ao PD-1. A exaustão linfocitária no carcinoma peniano é multirreceptor: além do PD-1, as células infiltrantes expressam TIM-3, LAG-3 e CTLA-4, e

a densidade de TIM-3 é maior nos tumores com múltiplas infecções por HPV de alto risco (MUMBA *et al.*, 2024). A transcriptômica de célula única acrescentou a esse quadro o eixo inibitório TIGIT e seus ligandos (PVR e necrina-2), enriquecido nos tumores HPV-negativos e, portanto, comparativamente mais fraco nos HPV-positivos (ZHU *et al.*, 2025). Essa redundância de checkpoints tem consequência prática direta: ajuda a explicar por que o bloqueio de um único alvo costuma render respostas limitadas e justifica o interesse em estratégias combinadas e em alvos alternativos, como o próprio TIGIT.

Reunidos, esses elementos, sintetizados no **Quadro 14.1**, descrevem o escape tumoral como etapa final da imunoedição: a célula que perdeu o MHC-I clássico, ganhou moléculas não clássicas inibitórias da NK e recrutou *checkpoints* para esgotar os efetores residuais consegue, enfim, crescer sob o radar do sistema imune.

Quadro 14.1 Componentes do microambiente tumoral no carcinoma peniano HPV-positivo: função, mecanismo de evasão e implicação clínica

Componente	Função no microambiente	Mecanismo de evasão / marcador	Implicação clínica
Queratinócito infectado	Sensor inato; fonte de antígeno	↓ IFN tipo I (E6/E7/E2); baixa exposição antigênica	Infecção silenciosa
Células de Langerhans / dendríticas	Ponte inata–adaptativa	↓ CCL20 e E-caderina; tolerização	Falha na ativação de T CD8
Células NK	Vigilância de células com MHC-I reduzido	Função ↓ (E6/E7); HLA não clássico inibitório	Escape da citotoxicidade inata
Linfócitos T CD8	Citotoxicidade antitumoral	Exaustão: PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT	Alvo de inibidores de <i>checkpoint</i>
Linfócitos T reguladores	Supressão da resposta efetora	FoxP3+; aumento em alto grau	Microambiente tolerogênico
Macrófagos M2	Angiogênese; imunotolerância	CD163+; alta infiltração → pior sobrevida	Marcador prognóstico
MDSC	Supressão mieloide	Abundância em modelo de carcinoma peniano	Racional para combinações
Fibroblastos (CAF) / matriz	Remodelamento do estroma	Laminina; TGF-β; quimiocinas (extração)	Nicho imunossupressor
Linfócitos B / TLS	Resposta organizada; apresentação local de antígeno	CD20+, CD138+; densidade de TLS (CXCL13)	Eixo favorável (escore B prognóstico)
Eixo PD-1 / PD-L1	Inibição de linfócitos T	PD-L1 em ~40–60%; difuso → pior sobrevida	Biomarcador e alvo terapêutico

Fonte: Elaborado com base em AHMED *et al.*, 2020; OTTENHOF *et al.*, 2018; MUMBA *et al.*, 2024; ZHU *et al.*, 2025; HAHN *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2024; ZAVILLOVÁ *et al.*, 2025; e MANNAM *et al.*, 2024.

O ponto de virada conceitual é que esses mesmos mecanismos de escape são também biomarcadores e alvos terapêuticos, o que transforma a descrição imunológica em informação clínica acionável. Convém, no entanto, manter a cautela metodológica: boa parte da evidência peniana provém de coortes pequenas e retrospectivas, e associações como o valor prognóstico do PD-L1 ainda não são plenamente consistentes entre as séries (uma série de 165 casos, por exemplo, não encontrou impacto prognóstico do PD-L1 [HRUDKA *et al.*, 2024]), demandando validação prospectiva antes de incorporação à rotina. É com essa ressalva que se passa às implicações clínicas e às perspectivas de imunoterapia.

Persistência, progressão de PeIN e tumores HPV-positivos vs HPV-negativos

A neoplasia intraepitelial peniana (PeIN) é a janela em que a história imunológica descrita até aqui já está em curso, mas a membrana basal permanece íntegra. O HPV é detectado na maioria das PeIN, em proporção superior à dos carcinomas invasivos, fato cuja relevância para a prevenção é desenvolvida no capítulo dedicado às lesões precursoras desta obra (EAU-ASCO, 2023). Do ponto de vista deste capítulo, o que importa é que a persistência viral já constitui, por si, um estado microambiental: antes mesmo da invasão, o epitélio infectado opera com baixo tônus de interferon, apresentação antigênica comprometida e inclinação tolerogênica. A transição da PeIN ao carcinoma invasor não é, portanto, apenas a ruptura de uma barreira anatômica, mas a culminância de um remodelamento imune progressivo, coerente com a observação de que tumores de maior grau exibem infiltrado mais imunossupressor (MUMBA *et al.*, 2024) e com a noção de que a arquitetura do microambiente é dinâmica.

Essa trajetória, contudo, bifurca-se. O carcinoma peniano reúne duas vias de carcinogênese, uma HPV-associada e outra HPV-independente, cuja distinção histopatológica e molecular é detalhada no capítulo correspondente desta obra (EAU-ASCO, 2023; SAND *et al.*, 2018). O acréscimo que a imunologia oferece é mostrar que essas duas vias correspondem também a dois microambientes distintos. Os tumores HPV-negativos, frequentemente desenvolvidos sobre líquen escleroso, exibem maior expressão de PD-L1 (OTTENHOF *et al.*, 2018) e maior exaustão linfocitária (ZHU *et al.*, 2025), ao passo que os HPV-positivos retêm um perfil comparativamente mais engajado. É possível, inclusive, estratificar pacientes de forma não supervisionada a partir do imunofenótipo do tumor, um eixo de classificação que se sobrepõe ao status viral sem coincidir inteiramente com ele (CHU *et al.*, 2020). Uma análise de 165 casos deu corpo mecanístico a essa dicotomia: os tumores HPV-negativos, ligados à inflamação crônica, acumulam mais mutações somáticas (carga mutacional alta), o que se associa a maior produção de neoantígenos e a forte expressão de PD-L1, ainda que com pior sobrevida (HRUDKA *et al.*, 2024).

A consequência mais conhecida dessa bifurcação é prognóstica: o câncer de pênis HPV-positivo cursa com melhor sobrevida câncer-específica do que o HPV-negativo, achado consolidado em metanálise e discutido em detalhe no capítulo sobre prognóstico desta obra (SAND *et al.*, 2018). A contribuição do microambiente é fornecer um mecanismo plausível para essa vantagem, antes apenas descrita. A transcriptômica de célula única demonstrou que, mesmo com proporções celulares globais semelhantes, os linfócitos T CD8 dos tumores HPV-positivos são menos exauridos e seu microambiente é transcricionalmente mais inflamatório, ao passo

que os HPV-negativos concentram o eixo imunossupressor TIGIT-nectina, o que sugere que a persistência de antígenos virais sustenta um tumor imunologicamente mais quente e, portanto, mais controlável (ZHU *et al.*, 2025). O paralelo com o carcinoma de orofaringe, em que a positividade para HPV também se associa a melhor desfecho, reforça a leitura, embora a evidência peniana seja mais recente e baseada em casuísticas menores.

Na prática, determinar o status de HPV situa o tumor em uma de duas rotas biológicas e imunológicas e ajuda não apenas a estimar prognóstico e calibrar o seguimento, mas, cada vez mais, a antecipar a responsividade à imunoterapia. Cabe, todavia, a mesma cautela que percorre o capítulo: a caracterização do microambiente peniano apoia-se majoritariamente em coortes pequenas e retrospectivas, o valor prognóstico de marcadores imunes isolados ainda não está consolidado, e parte da interpretação se ancora em modelos de colo do útero e orofaringe. Reconhecer esses limites não enfraquece a distinção entre as duas vias; apenas situa o estágio de maturidade em que de fato se encontra.

Implicações clínicas e perspectivas: imunomodulação e imunoterapia

Todo o percurso imunológico deste capítulo converge para três alavancas clínicas: estratificar prognóstico, refinar a vigilância e, sobretudo, fundamentar a imunoterapia. O racional biológico para essa última é direto e já foi pavimentado nas seções anteriores: a maioria dos carcinomas penianos expressa PD-L1 e exibe um microambiente com checkpoints ativos, de modo que o tumor oferece, ele próprio, os alvos de seu tratamento (AHMED *et al.*, 2020; MAN-NAM *et al.*, 2024). O que era descrição imunológica torna-se hipótese terapêutica testável.

A evidência clínica, ainda jovem, deve ser lida com a mesma cautela que percorre o capítulo. Por muito tempo, o conhecimento sobre inibidores de *checkpoint* no câncer de pênis restringiu-se a relatos de caso e a séries pequenas; o primeiro retrato sistemático veio de um estudo retrospectivo do *Global Society of Rare Genitourinary Tumors*, que reuniu pacientes de 24 centros e mostrou que os inibidores de *checkpoint* são ativos em um subconjunto de pacientes, sem identificar ainda, com segurança, quem mais se beneficia (EL ZARIF *et al.*, 2023). O avanço mais relevante é recente e tem sotaque local: o ensaio de fase II HERCULES, conduzido pelo *Latin American Cooperative Oncology Group* em Porto Alegre, avaliou pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina em primeira linha para doença avançada e obteve taxa de resposta objetiva de 39,4% e taxa de benefício clínico de 45,5%, com perfil de segurança manejável e correlação exploratória da resposta com a carga mutacional tumoral e com o status de HPV-16 (MALUF *et al.*, 2025). Trata-se do primeiro ensaio a demonstrar eficácia da imunoterapia combinada nesse cenário, embora a sobrevida global mediana, ao redor de dez meses, deixe claro que se trata de um avanço, e não de uma transformação, e que a confirmação em estudos maiores ainda é necessária.

O desempenho modesto da imunoterapia isolada tem explicação no próprio microambiente. A redundância de *checkpoints*, com coexpressão de PD-1, TIM-3, LAG-3 e TIGIT (MUMBA *et al.*, 2024; ZHU *et al.*, 2025), e a presença de um compartimento mielóide imunossupressor rico em MDSC (HAHN *et al.*, 2021) ajudam a entender por que o bloqueio de um único alvo rende pouco e sustentam a lógica das combinações, seja com quimioterapia, como no HERCULES, seja com agentes que neutralizem as MDSC ou com bloqueio duplo

de checkpoints. No mesmo sentido, o status de HPV/p16, a expressão de PD-L1 e a carga mutacional despontam como candidatos a biomarcadores preditivos; em séries penianas, a alta carga mutacional associa-se a forte expressão de PD-L1, à negatividade para HPV e a pior sobrevida global (HRUDKA *et al.*, 2024), conectando esses marcadores à biologia das duas vias. Convém notar, porém, que o carcinoma peniano tem carga mutacional caracteristicamente baixa e que, nessa série, o valor prognóstico só emergiu com um ponto de corte pela mediana (4,3 mutações por megabase), não com o limiar de 10 mutações por megabase aprovado pela agência reguladora norte-americana, o que limita a transposição direta dos critérios validados em outros tumores. Ainda assim, nenhum desses marcadores está validado para uso rotineiro, o que mantém a seleção de pacientes como uma das principais lacunas do campo.

Para além do bloqueio de *checkpoints*, as perspectivas mais promissoras exploram justamente o que distingue o tumor HPV-positivo: seus antígenos virais. Vacinas terapêuticas dirigidas a E6 e E7, terapia adotiva com linfócitos infiltrantes de tumor e receptores de células T modificados para reconhecer essas oncoproteínas, além de alvos emergentes como a nectina-4 e proteínas de choque térmico, compõem um arsenal em desenvolvimento que transforma a assinatura viral do tumor de vulnerabilidade imunológica em oportunidade terapêutica (MANNAM *et al.*, 2024). É um encerramento coerente para o argumento do capítulo: os mesmos mecanismos pelos quais o vírus remodela o microambiente para escapar do sistema imune são, hoje, os pontos de apoio para reativá-lo. Vale reafirmar, contudo, que a maior parte dessas estratégias permanece experimental e que a

prevenção primária por vacinação profilática, discutida no capítulo correspondente desta obra, segue sendo a intervenção de maior alcance populacional.

CONCLUSÃO

O microambiente tumoral oferece um fio condutor coerente para entender o câncer de pênis associado ao HPV. As oncoproteínas virais não apenas transformam o queratinócito: reprogramam o tecido ao redor, retendo o MHC-I, silenciando o interferon e cortando a ponte entre a imunidade inata e a adaptativa, de modo que a persistência viral já é, em si, um estado microambiental tolerogênico. À medida que a lesão progride, o infiltrado torna-se supressor, com exaustão linfocitária, células T reguladoras, macrófagos M2 e MDSC, e o escape se consolida pela perda de apresentação antigênica e pela ativação de checkpoints. Desse entendimento decorrem aplicações diretas: o status de HPV/p16 e marcadores como o PD-L1 ajudam a estratificar risco; a fase intraepitelial é uma janela de vigilância; e os antígenos virais que definem o tumor HPV-positivo abrem caminho para a imunoterapia, dos inibidores de checkpoint às vacinas terapêuticas e à terapia celular. Os tumores HPV-positivos, menos imunossuprimidos, respondem melhor, o que ajuda a explicar seu prognóstico mais favorável. Persistem, contudo, limites honestos: a evidência peniana específica é escassa, baseada em coortes pequenas, e parte do conhecimento provém de extrapolação de outros tumores HPV-associados. A mensagem que se sustenta é que os próprios mecanismos pelos quais o vírus escapa do sistema imune são, hoje, os pontos de apoio para reativá-lo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMED, M.E. *et al.* The immune microenvironment in penile cancer and rationale for immunotherapy. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, 2020. doi: 10.3390/jcm9103334.
- AMADOR-MOLINA, A. *et al.* Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses*, v. 5, p. 2624, 2013. doi: 10.3390/v5112624.
- CHU, C. *et al.* Immunophenotypes based on the tumor immune microenvironment allow for unsupervised penile cancer patient stratification. *Cancers*, v. 12, 2020. doi: 10.3390/cancers12071796.
- DAVIDSSON, S. *et al.* PD-L1 expression in men with penile cancer and its association with clinical outcomes. *European Urology Oncology*, v. 2, p. 214, 2019. doi: 10.1016/j.euo.2018.07.010.
- DE BACCO, M.W. *et al.* PD-L1 and p16 expression in penile squamous cell carcinoma from an endemic region. *Clinical Genitourinary Cancer*, v. 18, e254, 2020. doi: 10.1016/j.clgc.2019.10.014.
- DIMAIO, D. & PETTI, L.M. The E5 proteins. *Virology*, v. 445, p. 99, 2013. doi: 10.1016/j.virol.2013.05.006.
- EL ZARIF, T. *et al.* Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced penile cancer: report from the Global Society of Rare Genitourinary Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 115, 2023. doi: 10.1093/jnci/djad155.
- EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY; AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY - EAU-ASCO. Collaborative guideline on penile cancer. Arnheim: EAU, 2023.
- HAHN, A.W. *et al.* Pembrolizumab for advanced penile cancer: a case series from a phase II basket trial. *Investigational New Drugs*, v. 39, p. 1405, 2021. doi: 10.1007/s10637-021-01100-x.
- HRUDKA, J. *et al.* High tumour mutational burden is associated with strong PD-L1 expression, HPV negativity, and worse survival in penile squamous cell carcinoma: an analysis of 165 cases. *Pathology*, v. 56, p. 357, 2024. doi: 10.1016/j.pathol.2023.10.010.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC. Human papillomaviruses. In: *Biological agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, vol. 100B. Lyon: IARC/WHO, 2012.
- KIAMBA, E.W. *et al.* Immune responses to human papillomavirus infection and vaccination. *Frontiers in Immunology*, v. 16, 2025. doi: 10.3389/fimmu.2025.1591297.
- MALUF, F.C. *et al.* Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy for patients with advanced penile cancer: the nonrandomized HERCULES (LACOG 0218) clinical trial. *JAMA Oncology*, v. 11, p. 1314, 2025. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.3266.
- MANNAM, G. *et al.* HPV and penile cancer: epidemiology, risk factors, and clinical insights. *Pathogens*, v. 13, 2024. doi: 10.3390/pathogens13090809.
- MUMBA, C. *et al.* The effects of HIV and oncogenic human papillomavirus on the tumor immune microenvironment of penile squamous cell carcinoma. *PLoS One*, v. 19, e0300729, 2024. doi: 10.1371/journal.pone.0300729.
- OTTENHOF, S.R. *et al.* The prognostic value of immune factors in the tumor microenvironment of penile squamous cell carcinoma. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.01253.
- SAND, F.L. *et al.* Prognostic significance of HPV and p16 status in men diagnosed with penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 27, p. 1123, 2018. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0322.
- SCARTH, J.A. *et al.* The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathways targeted on the road to transformation. *Journal of General Virology*, v. 102, 2021. doi: 10.1099/jgv.0.001540.
- STANLEY, M.A. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 25, p. 215, 2012. doi: 10.1128/CMR.05028-11.
- WANG, Y. *et al.* Extracellular cancer-associated fibroblasts: a novel subgroup in the cervical cancer microenvironment that exhibits tumor-promoting roles and prognosis biomarker functions. *Oncology Letters*, v. 27, p. 167, 2024. doi: 10.3892/ol.2024.14300.
- WESTRICH, J.A. *et al.* Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Research*, v. 231, p. 21, 2017. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.023.
- ZAVILLOVÁ, N. *et al.* B lymphocytes and tertiary lymphoid structures have a prognostic impact on penile squamous cell carcinoma. *Journal of Pathology: Clinical Research*, v. 11, e70059, 2025. doi: 10.1002/2056-4538.70059.
- ZHOU, C. *et al.* Papillomavirus immune evasion strategies target the infected cell and the local immune system. *Frontiers in Oncology*, v. 9, 2019. doi: 10.3389/fonc.2019.00682.
- ZHU, L. *et al.* Single-cell transcriptomic profiling reveals distinct tumor microenvironments in HPV-associated penile squamous cell carcinoma. *Precision Clinical Medicine*, v. 8, 2025. doi: 10.1093/pcmedi/pbaf013.