

V CURSO DE VERÃO PESQUISA EM ONCOLOGIA

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Curso
Teórico - Prático

De 21 de Janeiro a
1 de fevereiro de 2013

HPV e Câncer Cervical

Brunna L. Misael Alves
Programa de Oncovirologia
Departamento de Genética

Image courtesy of Oliver Bampton/ welcome images.
Projeto Gráfico: Serviço de Edição e Informação Técnica - Científica/INCA

APOIO



REALIZAÇÃO

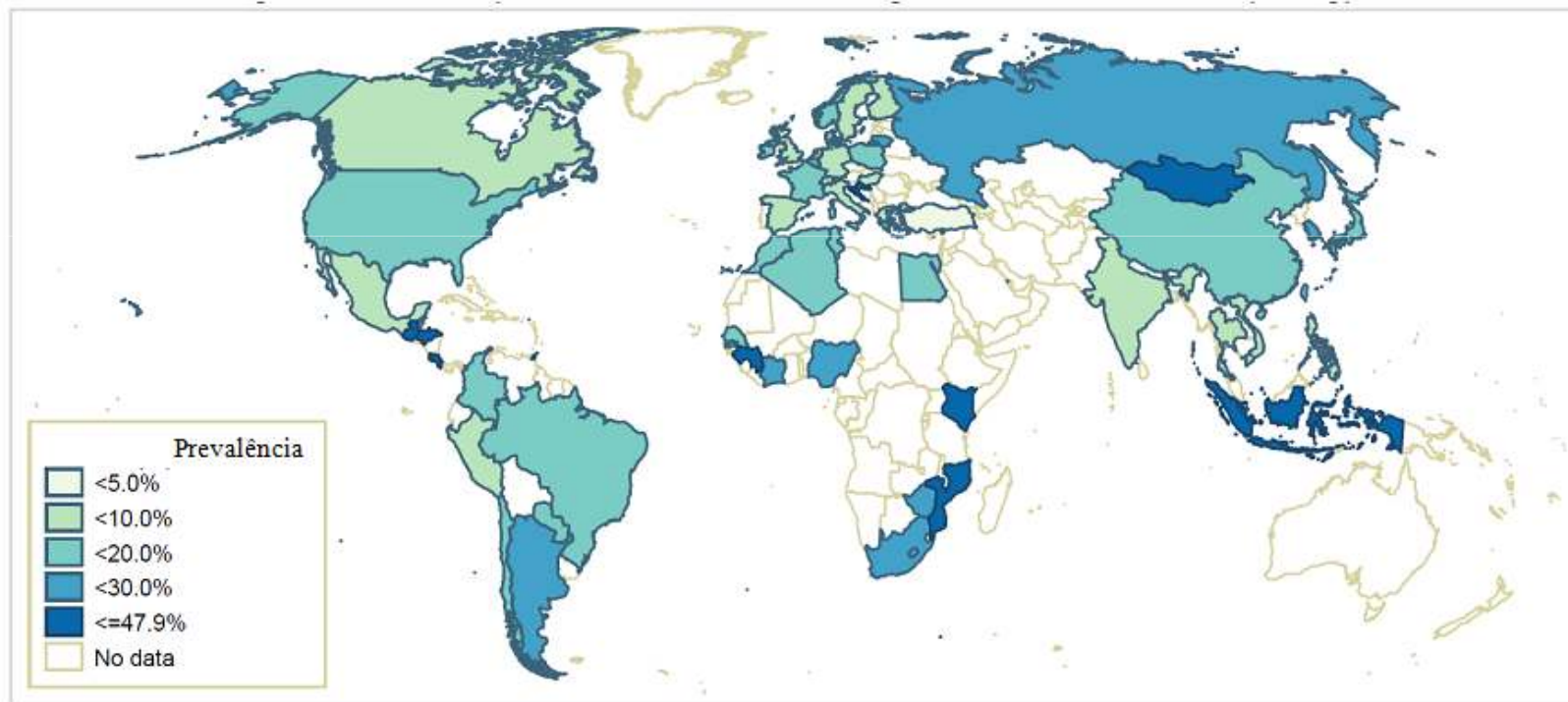


Ministério da
Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO E PAÍS SEM POBREZA

Epidemiologia da infecção pelo HPV no mundo

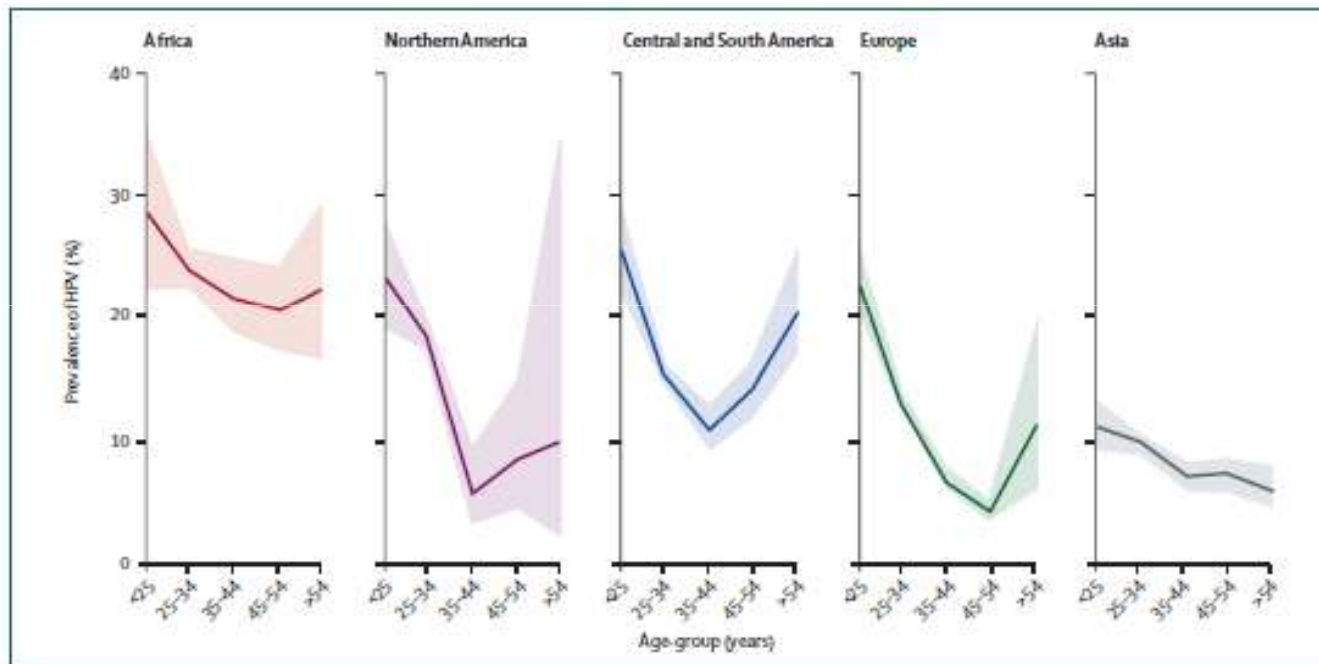
60,4 milhões de pessoas com citologia normal



Epidemiologia da infecção pelo HPV em mulheres com citologia normal no mundo (Modificado de WHO/ICO, 2010).

Prevalência HPV

- Prevalência do HPV em 44 estudos incluindo mulheres com citologia normal, estratificado por região.



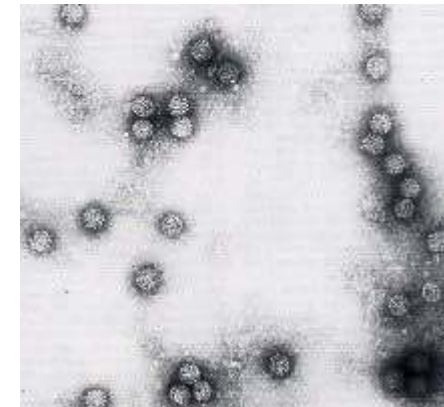
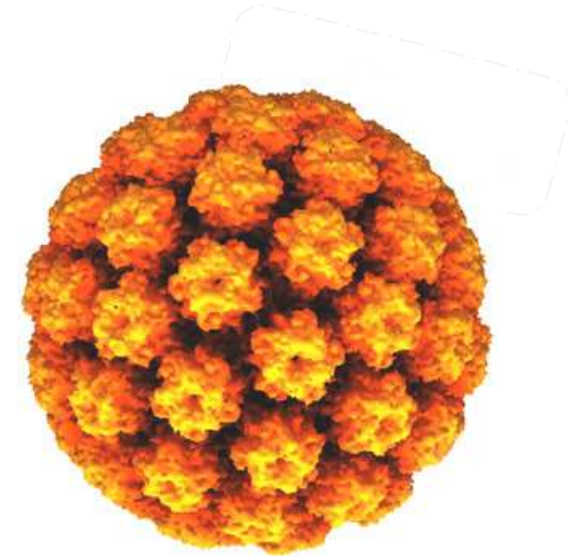
Prevalência maior nas mulheres < 25 anos

Segundo pico de prevalência aos 44 ou 54 anos

Sanjosé S. et al., 2007

Partícula Viral

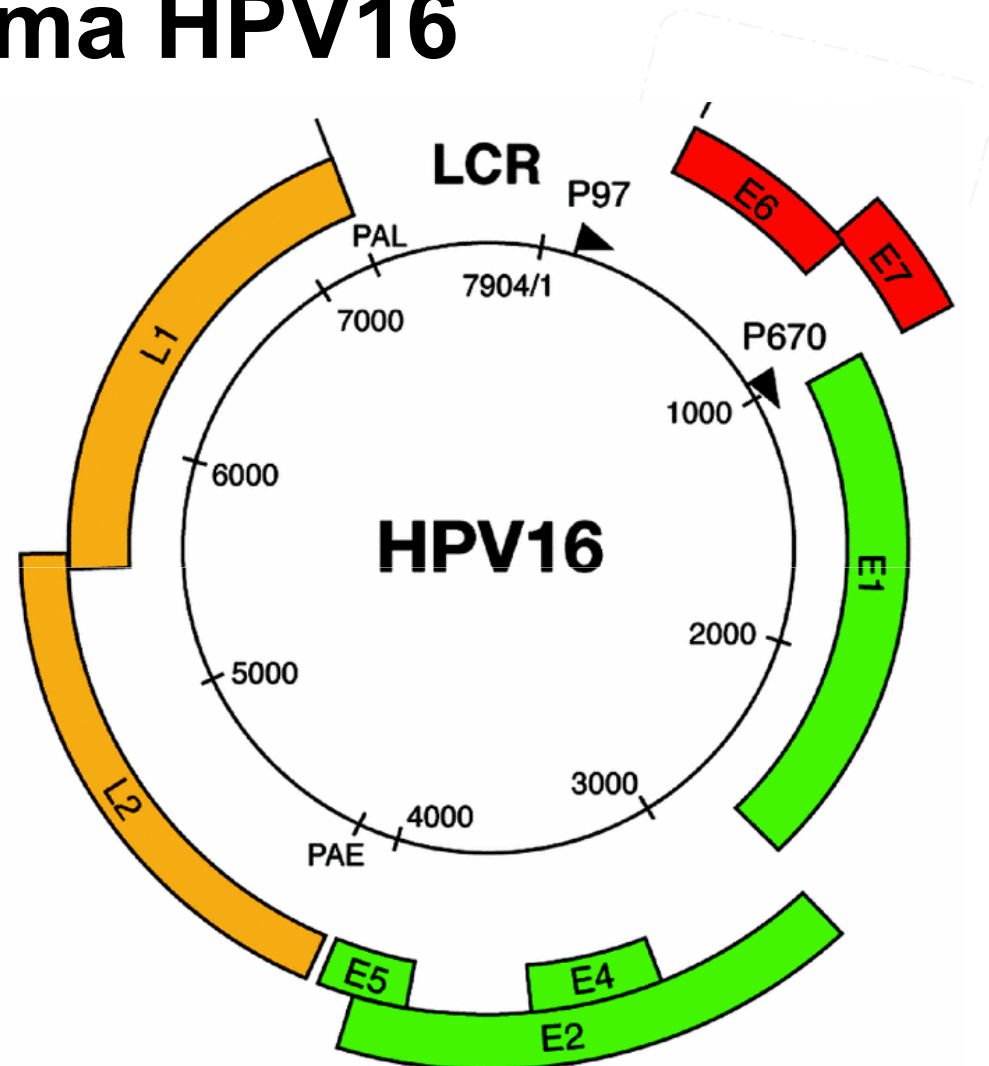
- Família: Papillomaviridae
 - formação de verrugas e papilomas;
- Pequenos vírus não envelopados;
- Capsídeo icosaédrico com diâmetro de 52 a 55nm;
- Interno ao capsídeo encontra-se o genoma viral;
- DNA circular de fita dupla;
 - ~ 8.000pb;



Extraído de NCI (<http://visualsonline.cancer.gov>)

Genoma HPV16

- Genes precoces (*Early*)
Replicação e transcrição, papel na transformação
- Genes tardios (*Late*)
Proteínas do capsídeo
- LCR (*Long Control Region*)
Controle da replicação e expressão gênica



Genoma do HPV16 (Modificado de Doorbar, 2006)



Proteínas virais

Gene	Função
E1	Replicação do DNA viral atuando como sítio de abertura
E2	Controle da transcrição e replicação por reprimir a transcrição de E6 e E7 em cels com infecção latente
E4	Diminui a integridade do queratinócito rompendo o citoesqueleto de queratina;
E5, E6, E7	Estímulo da proliferação e transformação celular
L1	Codifica proteína principal do capsídeo
L2	Codifica proteína secundária do capsídeo

Classificação

- Similaridade *L1*
- Diferentes níveis taxonômicos

Tipo – L1 variação >10%
 Subtipo – 2 a 10%
 Variantes - <10%

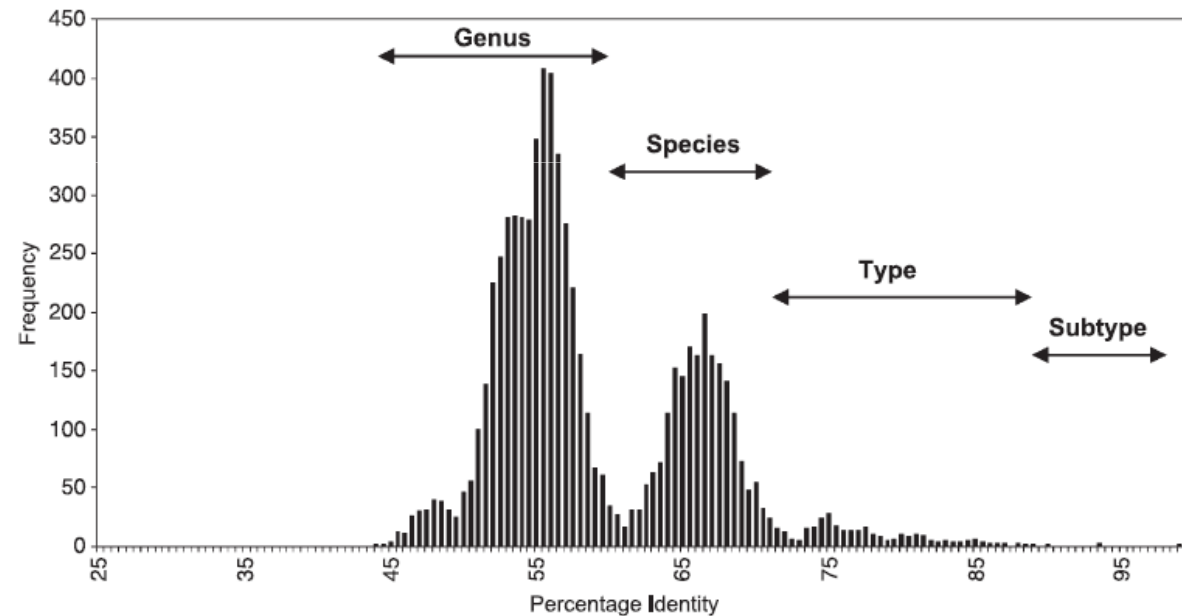
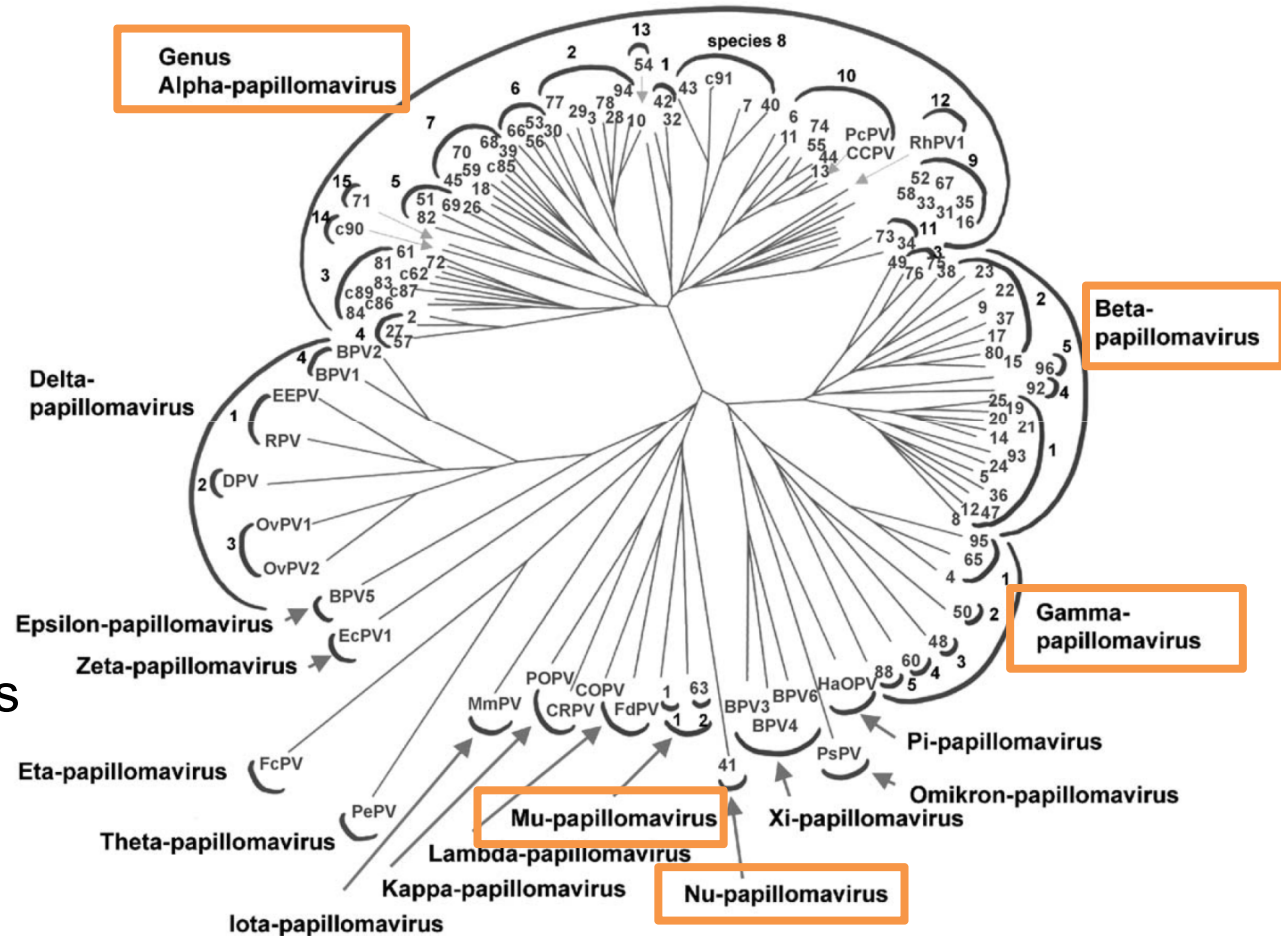


Fig. 2. Frequency distribution of pairwise identity percentages from nucleotide sequence comparison of the L1 ORFs of 118 papillomavirus

Classificação

- 5 gêneros (alfa, beta, gama, mu, e nu)
- 28 Espécies
- + de 100 Tipos
- 40 tipos infectam o trato genital
- $\alpha \rightarrow$ Mucosa
- Demais \rightarrow Cutâneas



Classificação papillomavirus (de Villier et al., 2004))

Classificação quanto ao potencial oncogênico

- Definida com base em estudos epidemiológicos, considerando a frequência dos diferentes tipos do HPV no desenvolvimento do câncer cervical;

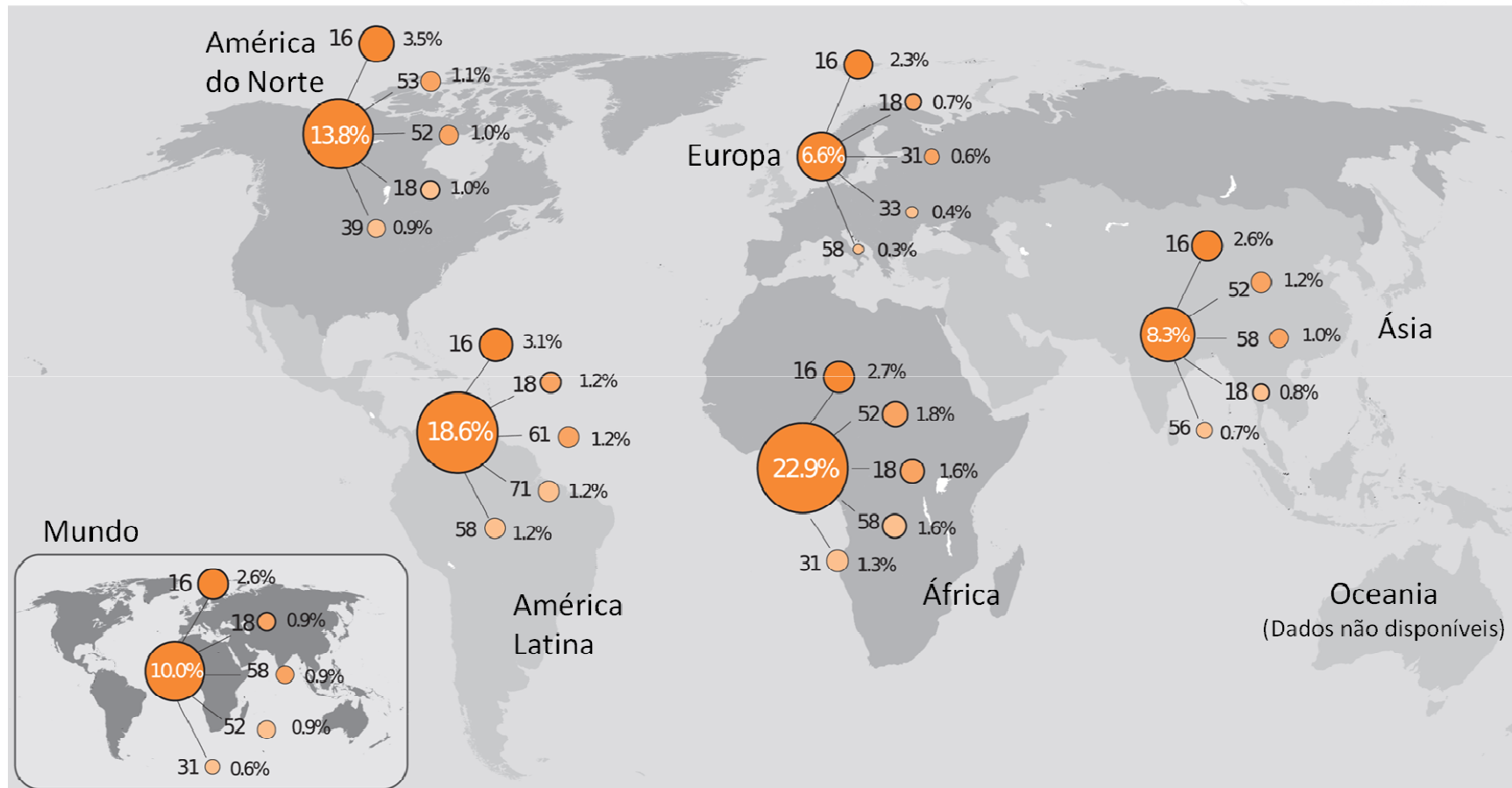
Alto Risco	HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82
Provável Alto Risco	HPV 26, 53 e 66
Baixo Risco	HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e 89

HPV 6 e 11 → 90%
verrugas genitais

HPV16 e 18 → cerca de
70% dos casos de câncer
cervical

(Muñoz et al , 2003; Jastreboff & Cymet, 2001)

Epidemiologia molecular do HPV no mundo



Prevalência da infecção pelo HPV e os cinco tipos de alto risco mais frequentes entre mulheres com citologia normal (Modificado de IARC, 2012).

APOIO



REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde



Epidemiologia molecular do HPV no Brasil



Extraído de Fernandes et al. 2009; Baldez da Silva et al. 2009; Oliveira-Silva et al. 2011; Oliveira et al. 2010; Lippman et al. 2010; Rosa et al. 2008; Rabelo-Santos et al. 2003; Castro et al. 2011.

APOIO



REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde



Transmissão

O vírus HPV possui tropismo por células epiteliais cutâneas ou mucosas e a transmissão ocorre principalmente por contato direto

Horizontal - ocorre através do contato da pele ou mucosa com um epitélio infectado (incluindo contato genital direto e contato pele-pele)

Vertical - poucos estudos observaram, evento raro

Fômites - Meio ambiente, roupas: não conclusivo





Fatores de Risco

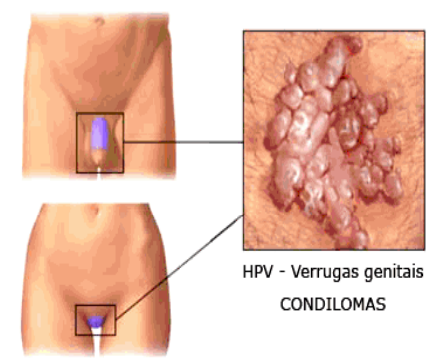
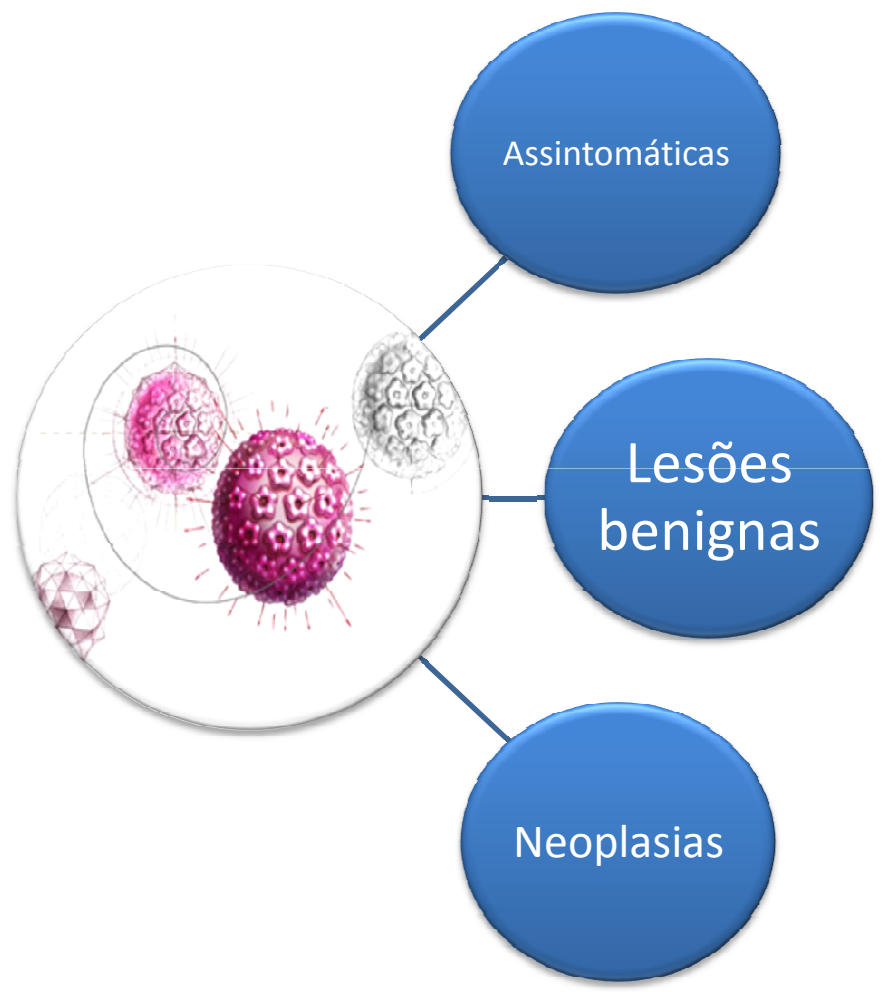
Fatores de risco para infecção pelo HPV

- Início da atividade sexual;
- Número de parceiros;

Fatores de risco para o câncer cervical

- N° de gestações;
- Uso de contraceptivos orais;
- Tabagismo;
- Resposta imune;
- Infecções múltiplas;
- Infecção por *C. trachomatis* e pelo vírus herpes simples tipo 2.

História Natural



Alterações citológicas - Bethesda

ASCUS - Atipia de célula escamosa de significado indeterminado
As células apresentam alterações que não confirmam a presença de alguma patologia. Não é descartada a infecção pelo HPV;

LSIL – Lesão escamosa intraepitelial de baixo grau

As células apresentam aumento de volume nuclear equivalente a três vezes a área do núcleo das células normais, hipercromasia, e presença de coilócitos (halos perinucleares com bordas reforçadas); Característica de HPV;

HSIL – Lesão escamosa intraepitelial de alto grau

Células menores, aumento nuclear, hipercromasia e presença de grânulos irregulares de cromatina; Característica de infecção por HPV;



NORMAL



REACTIVE



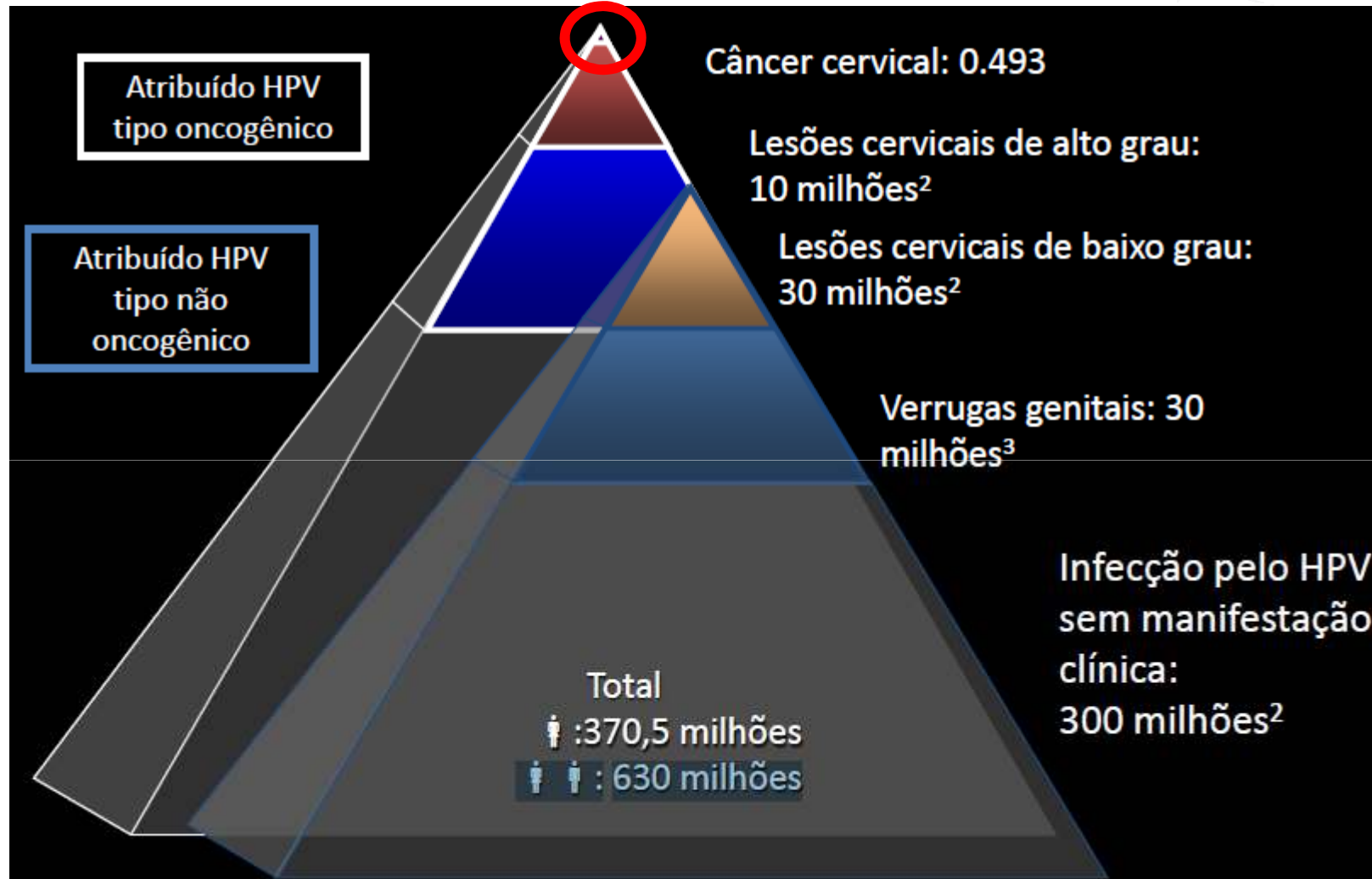
ASC-US



LSIL



HSIL



Estimativa da infecção por HPV na região cervical e suas doenças no mundo. (Modificado de Parkin 2005)

APOIO



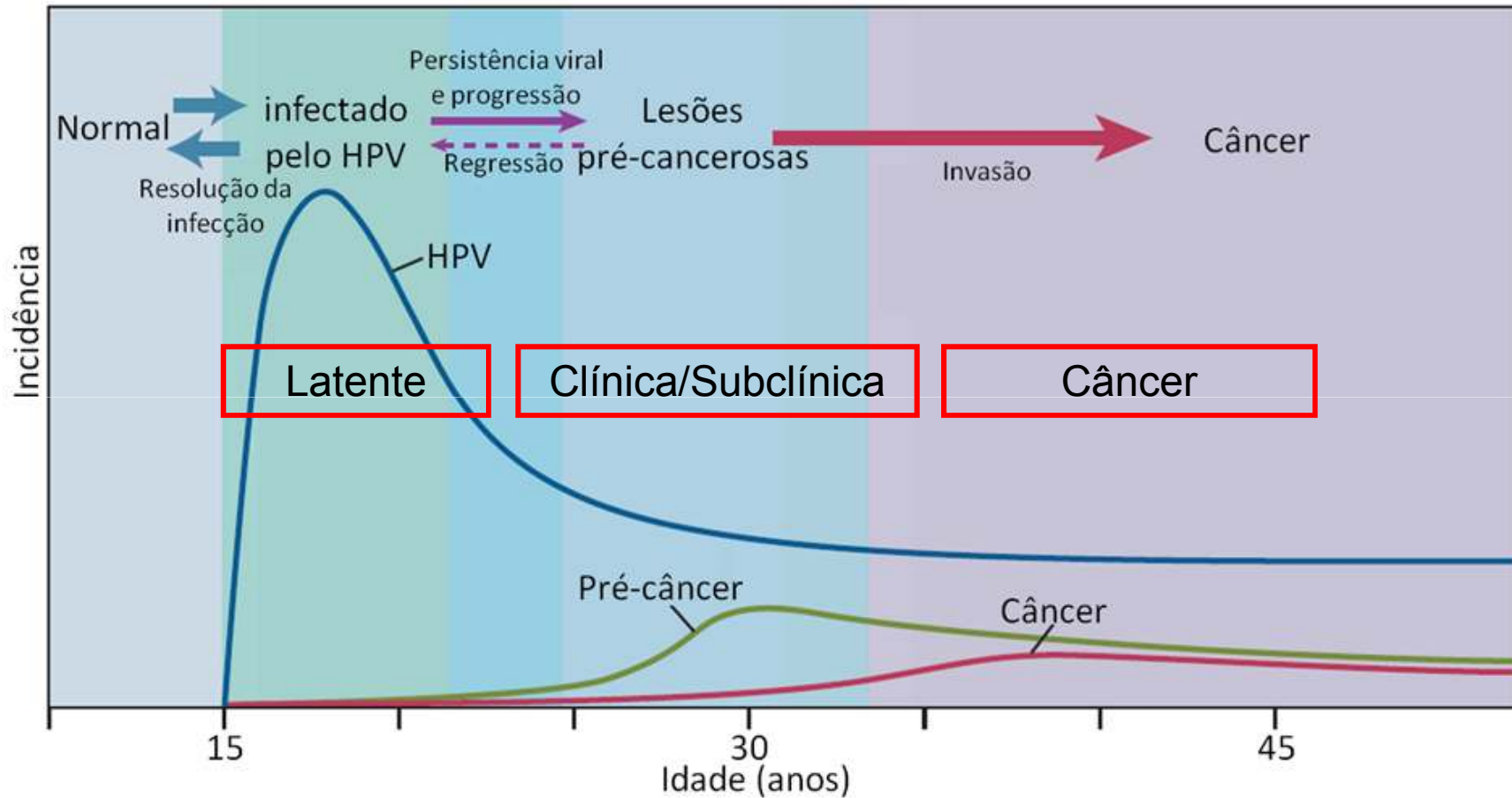
REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde

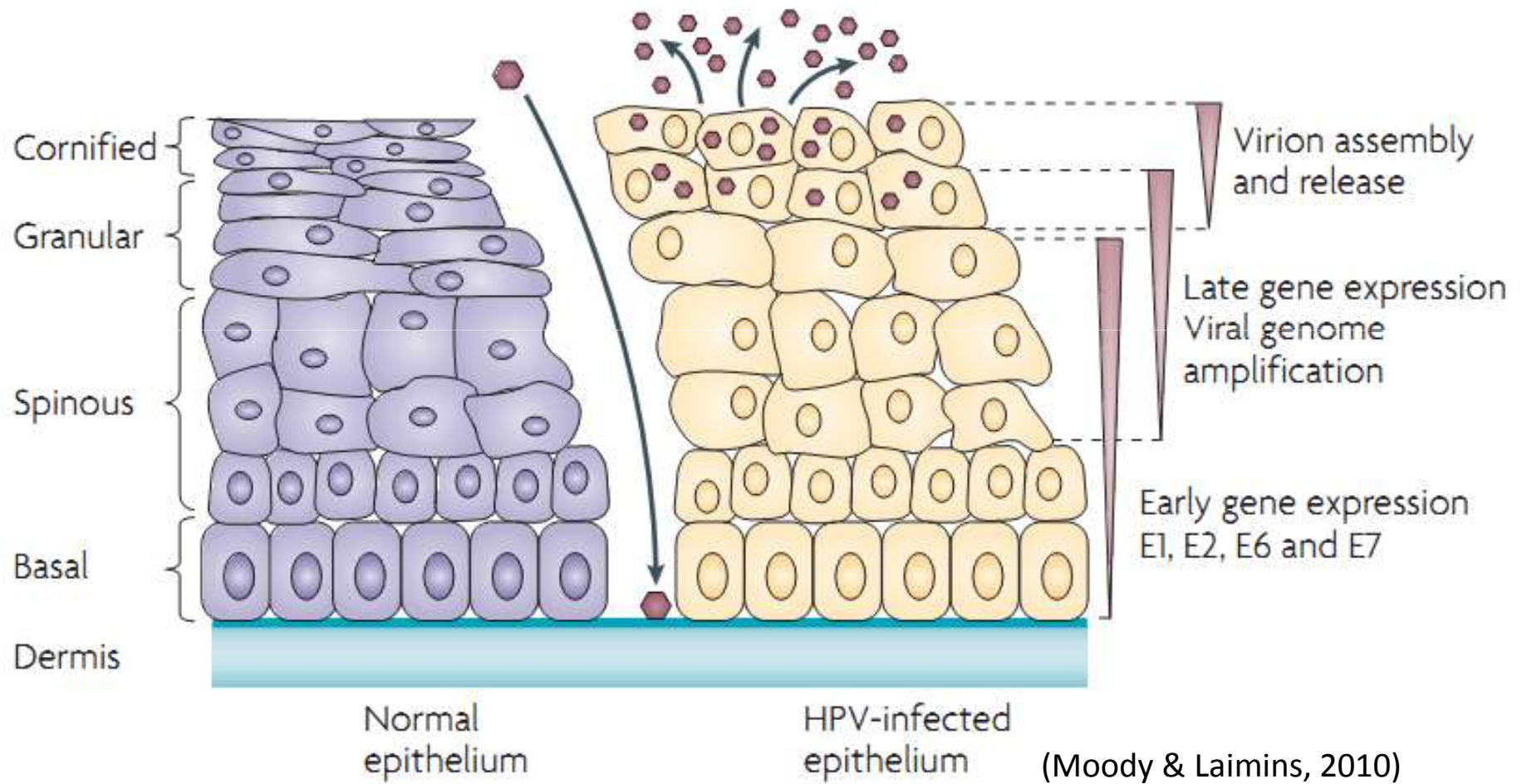


História Natural



Relação entre incidência da infecção cervical pelo HPV, pré-câncer e câncer (Modificado de SCHIFFMAN; CASTLE, 2005).

Replicação do HPV no epitélio cervical



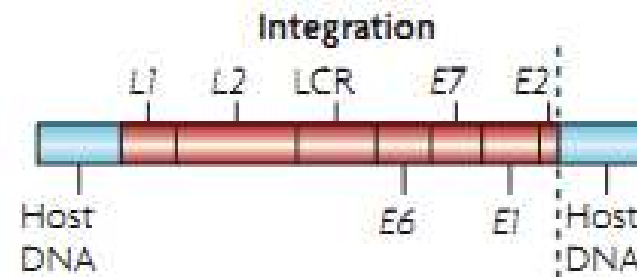
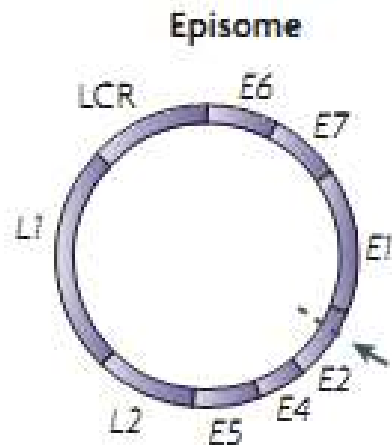
Integração

- Células infectadas - genoma do HPV: epissomal ou integrado

- Linearização genoma viral

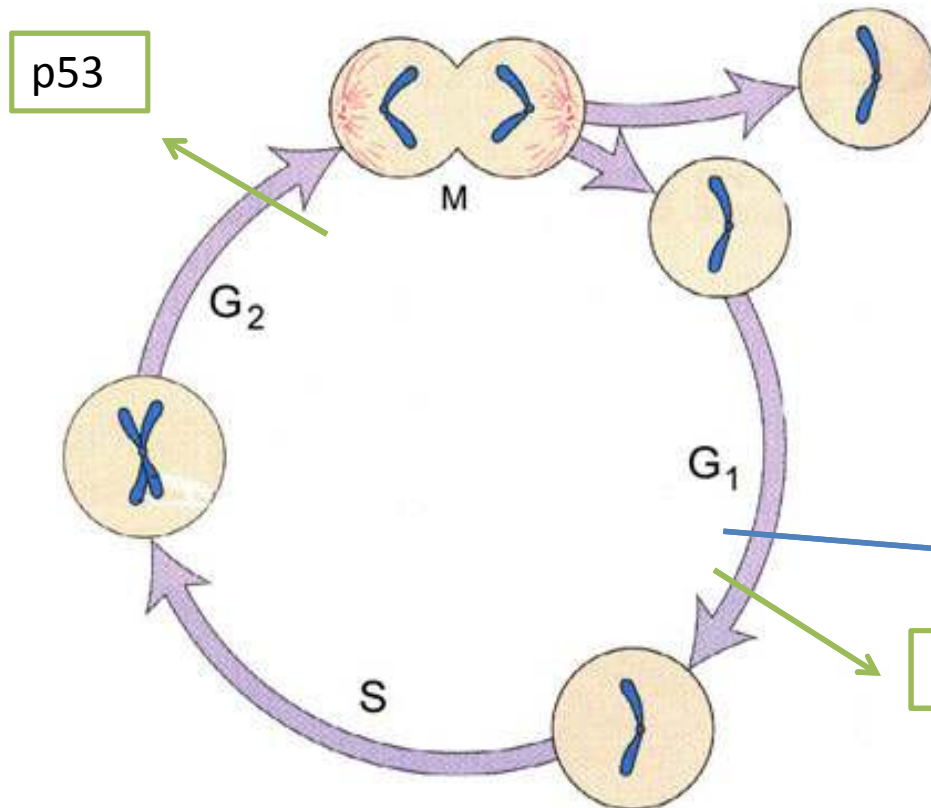
Ruptura/deleção frequentemente na região do gene *E2*

Perda de *E2* → ↑ expressão *E6* e *E7*



(Wodman, 2007)

HPV e ciclo celular



A pRB quando é fosforilada ativa genes que iniciam a fase S e a célula entra no ciclo celular.

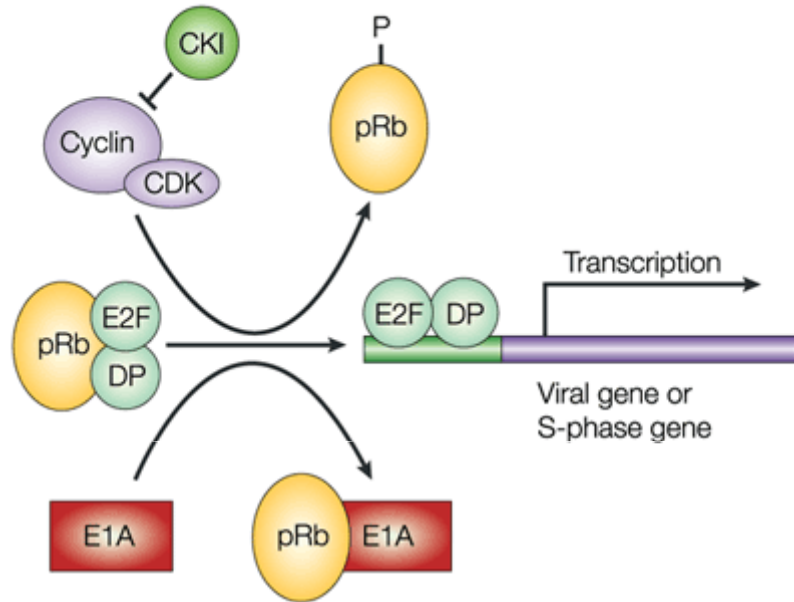
p53 responde à:

- ✓ Dano no DNA;
- ✓ Radiação;
- ✓ Agentes químicos;

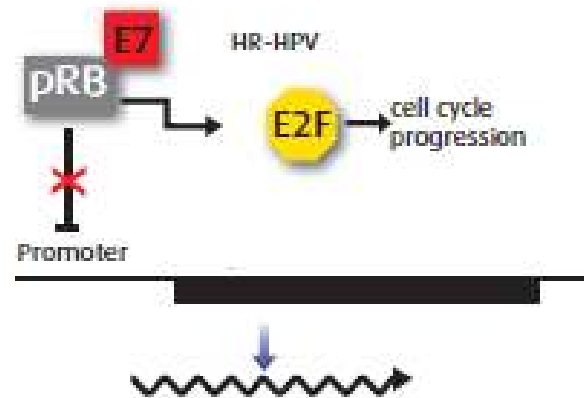
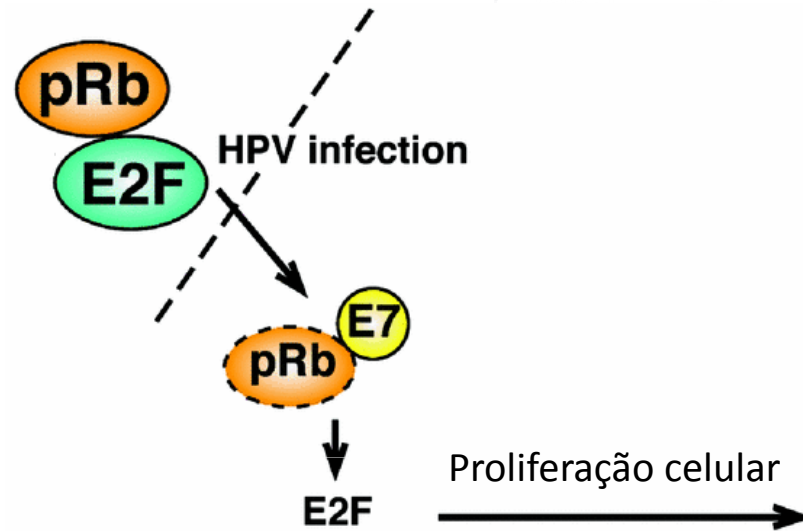
p53 promove:

- ✓ Parada do ciclo celular;
- ✓ Ativa proteínas de reparo;
- ✓ Leva a apoptose;
- ✓ Bloqueia a angiogênese;

E7 x pRb



Nature Reviews | Molecular Cell Biology



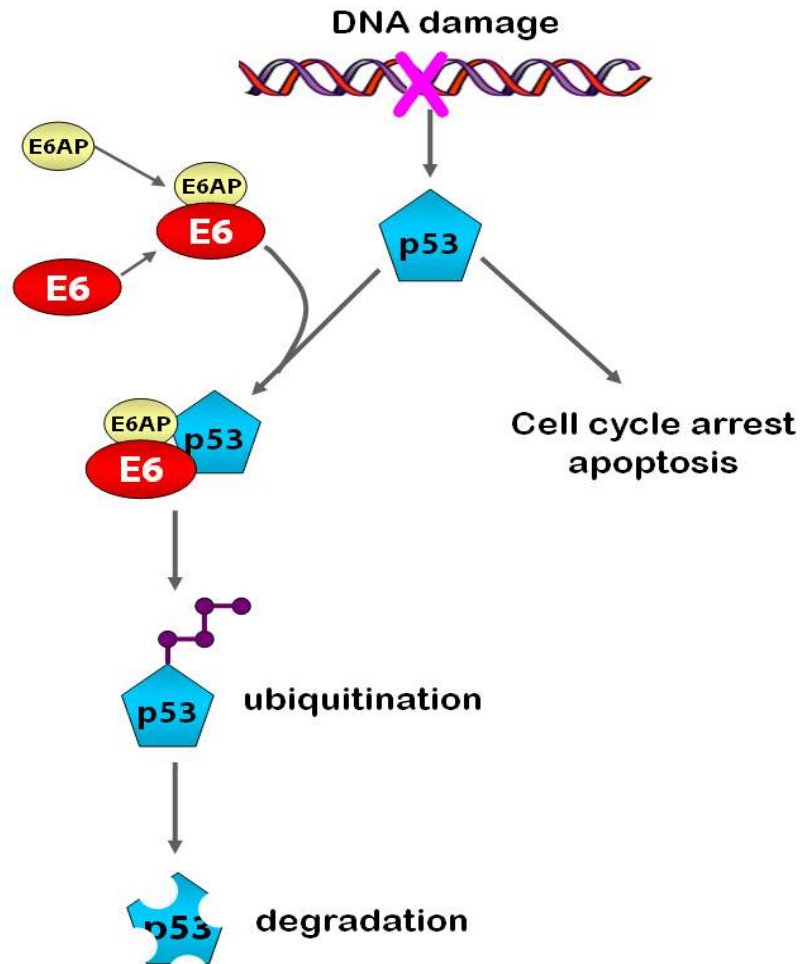
APOIO



REALIZAÇÃO



E6



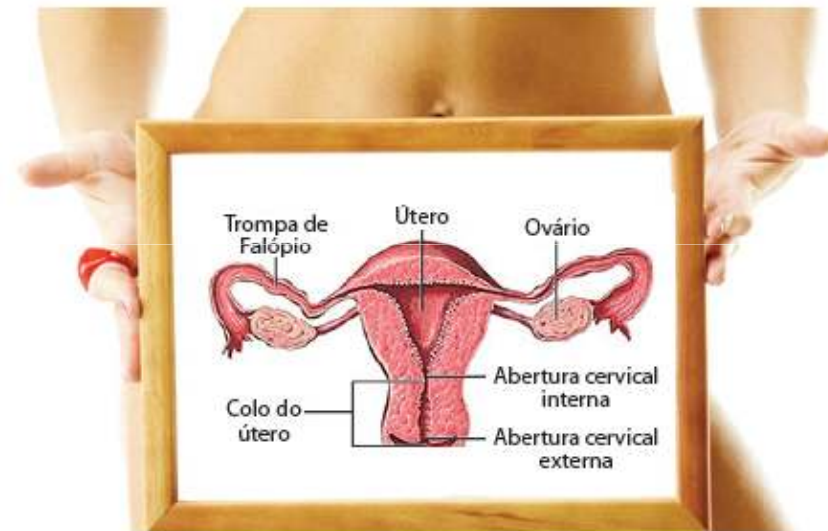
- Impedir a parada do ciclo celular e a apoptose;
- Compromete resposta ao dano DNA;
- Acúmulo de mutações secundárias;



Câncer Cervical

HPV x Câncer Cervical


- Relação causal bem estabelecida
- DNA HPV- Virtualmente 100% dos casos
 - 1.000 mulheres - câncer cervical invasivo
 - 99,7% tumores- DNA HPV
- Infecção por HPV → causa necessária



(Walboomers et al, 1999)

Epidemiologia do Câncer Cervical

- Representa o 3º tipo de câncer mais comum nas mulheres em todo o mundo;
- Corresponde a 13% de todos os cânceres do sexo feminino; (IARC, Globocan 2008)

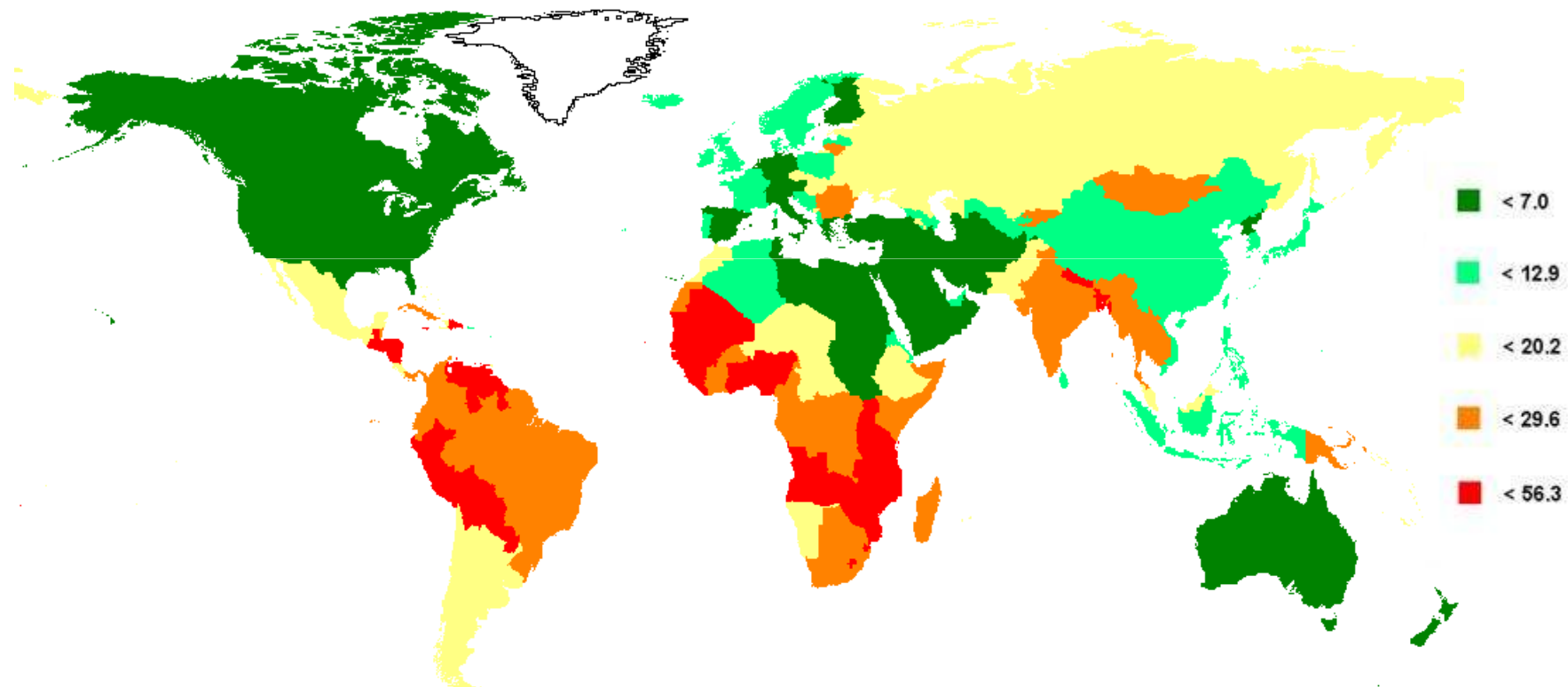
	Localização primária	casos novos	percentual
Mulheres 	Mama Feminina	52.680	27,9%
	Colo do Útero	17.540	9,3%
	Cólon e Reto	15.960	8,4%
	Glândula Tireoide	10.590	5,6%
	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.110	5,3%
	Estômago	7.420	3,9%
	Ovário	6.190	3,3%
	Corpo do Útero	4.520	2,4%
	Sistema Nervoso Central	4.450	2,4%
	Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4%

http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?link=tbregioes_consolidado.asp&ID=1



Incidência do câncer de colo de útero

A incidência de câncer de colo de útero é o 7º com este tipo de câncer no mundo, com 275 mil casos anualmente, em 2008. (GLOBOCAN, 2008)



Estimativa da incidência mundial do câncer do colo de útero no mundo em 2008. Taxa de incidência padronizada por idade por 100 mil habitantes (Modificado de FERLAY J, 2010).

APOIO



REALIZAÇÃO

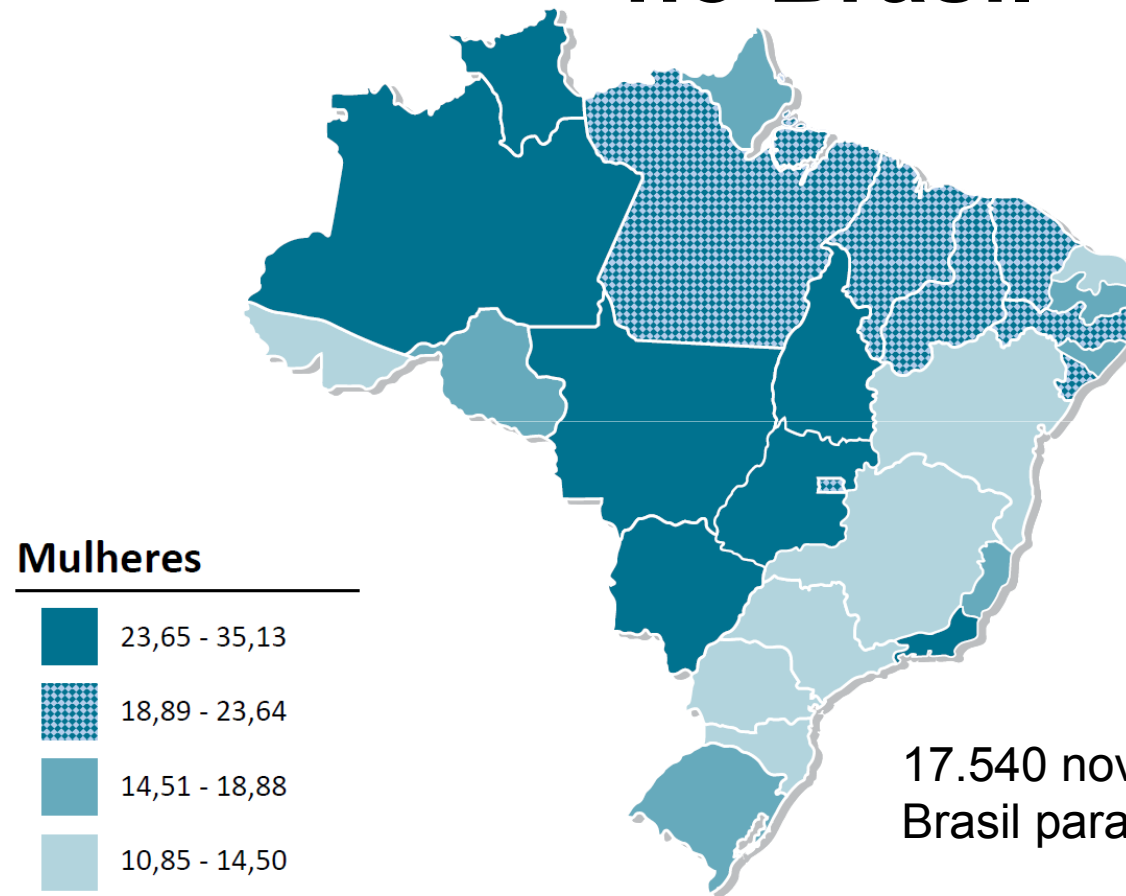


Ministério da Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO E PAÍS SEM POBREZA



Incidência do câncer de colo de útero no Brasil



17.540 novos casos são esperados no Brasil para o ano de 2013;

Representação espacial das taxas brutas de incidência do câncer do colo do útero por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2012. Extraído de INCA, (2011).

APOIO



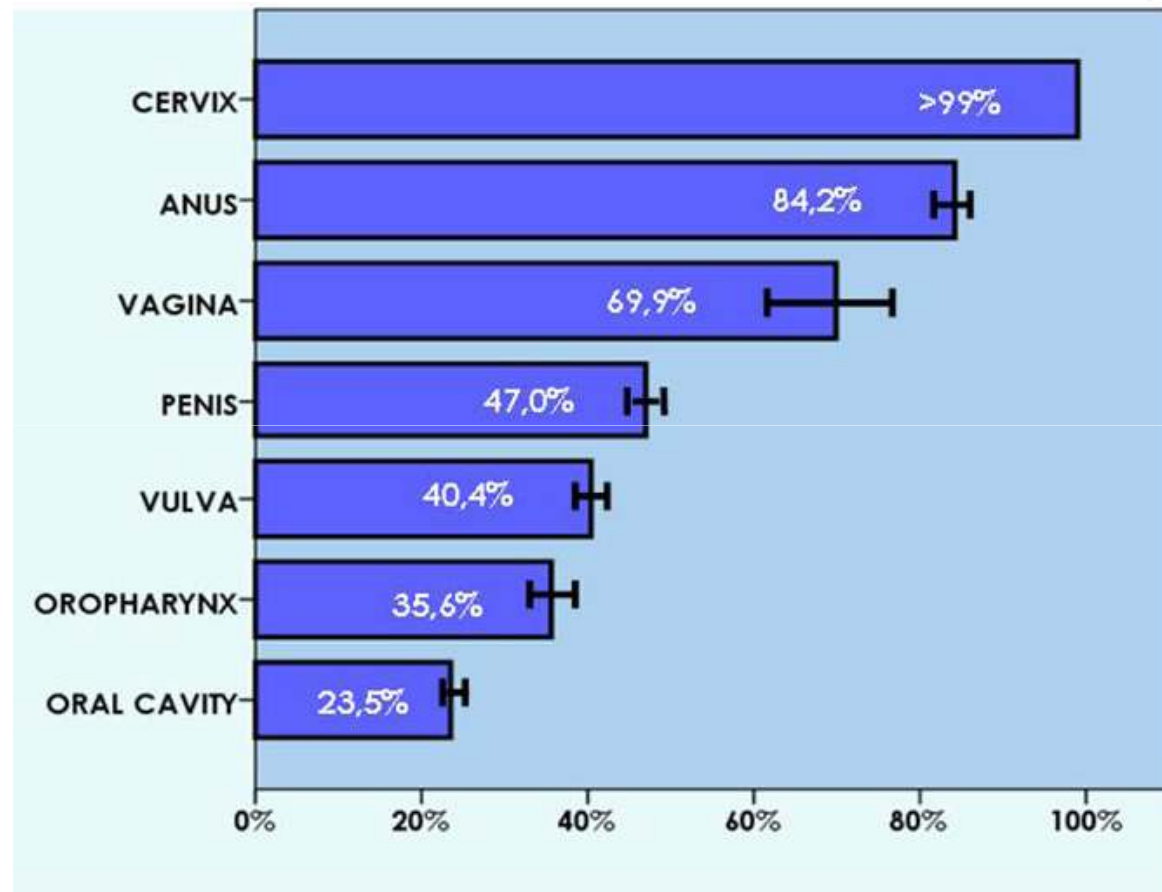
REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO E PAÍS SEM POBREZA

HPV e Câncer



(WHO/ICO; Muñoz et al, 2006)

APOIO



REALIZAÇÃO

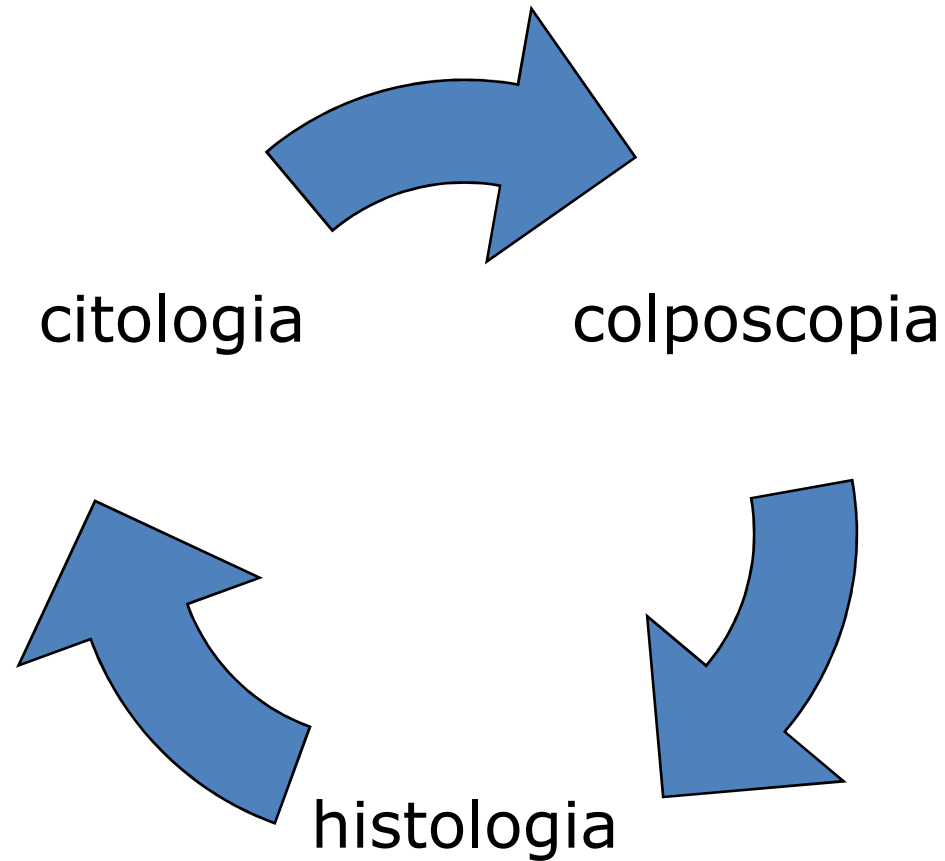


Ministério da Saúde



Exames de diagnóstico

- Tripé Diagnóstico



Exames de Diagnóstico

- Papanicolau:

Mulheres de 25 a 64 anos

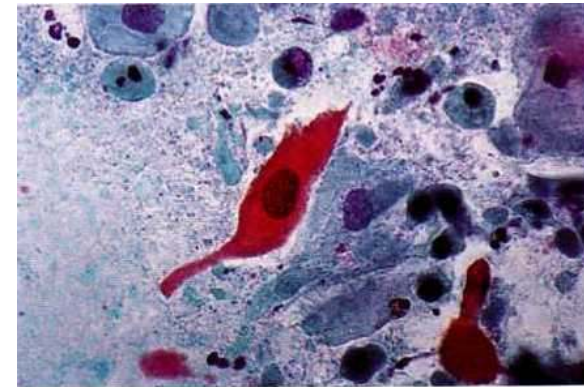
Esfregaço cervical

Presença de alterações citológicas em até 90% dos casos de câncer

Drástica redução na incidência de câncer cervical

Requer profissionais treinados

Risco de falsos positivos ou falso negativo



(Zur hausen, 2002)

APOIO



REALIZAÇÃO

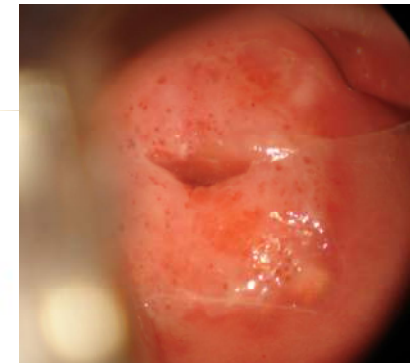


Ministério da Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO E PAÍS SEM POBREZA

Exames de Diagnóstico

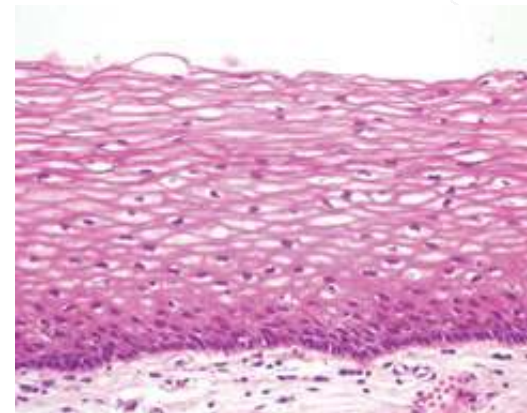
- Colposcopia:
 - Aparelho que aumenta de 10 a 40 vezes o poder de visão do médico;
 - Identifica a localização precisa das lesões precursoras do câncer de colo do útero;
 - Após a localização das regiões com suspeita de doença, remove-se um fragmento de tecido (biópsia) para confirmação diagnóstica;



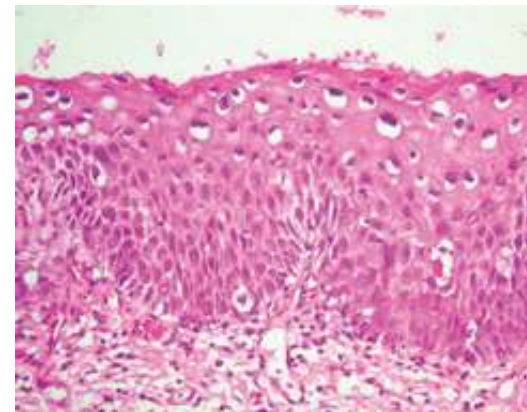
Exames de Diagnóstico

– Histopatologia:

- Analisa o tecido retirado a partir da biópsia;
- Identifica alterações celulares e histológicas, identificando as camadas acometidas e inclusive a invasão da membrana basal;



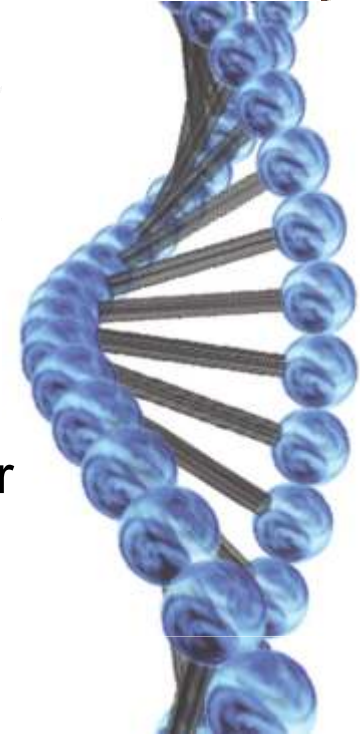
Camada epitélio normal



Camada epitélio anormal

Exames de diagnóstico

- Hibridação *in situ*:
 - Teste qualitativo;
 - Investiga a presença de um conjunto de HPVs específico, mesmo antes da manifestação de qualquer sintoma;
 - Detecta o DNA viral, confirmando ou descartando a existência da infecção pelo vírus;
- PCR:
 - Detecta com alta sensibilidade a presença do genoma dos HPVs em células, tecidos e fluidos corporais;
 - É capaz de identificar a presença de praticamente todos os tipos de HPV existentes;



Prevenção

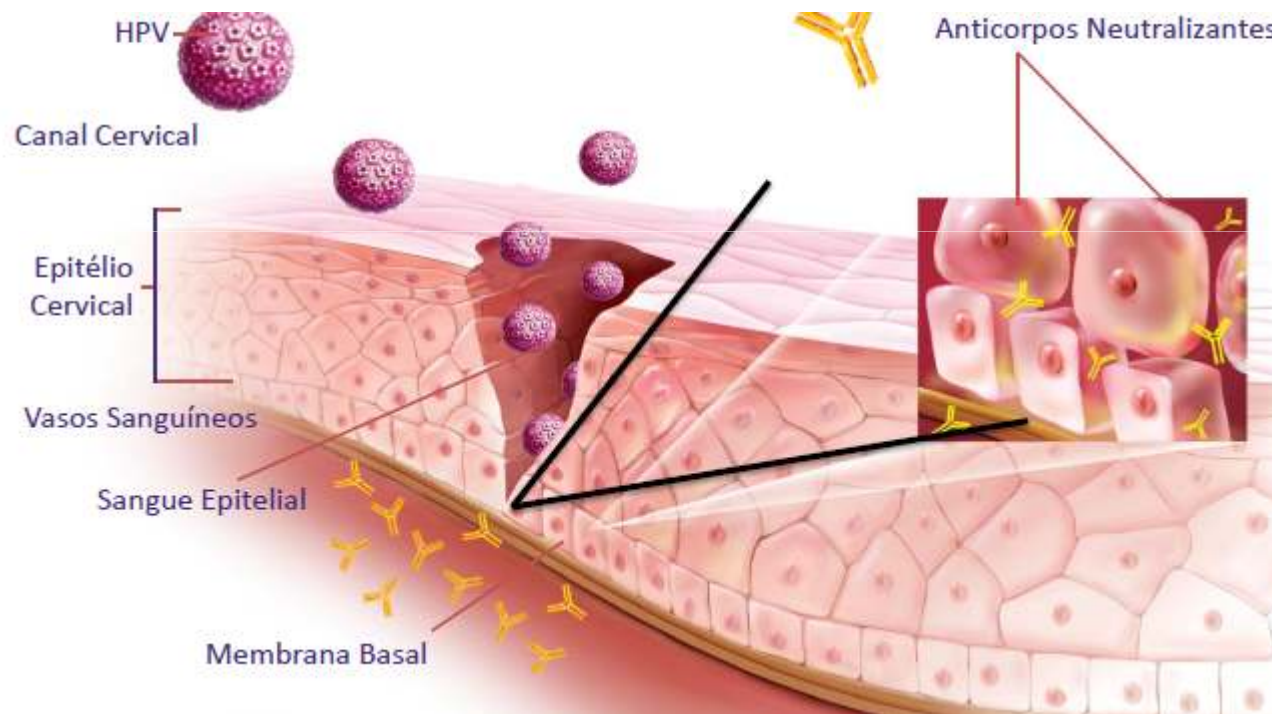
- Preservativo
 - Reduz entre 70 e 80% das transmissões do HPV
- Vacina
 - Gardasil®: HPV6, 11, 16 e 18 (Merk)
 - Cervarix®: HPV16 e 18 (GSK)



Vacinação

L1 principal proteína do capsídeo viral

VLPs (*Virus-Like Particle*/ Partícula Semelhante a Vírus)



Stanley M, *et al.* 2006; Giannini S, *et al.* 2006; Nardelli-Haefliger D, *et al.* 2003;

APOIO



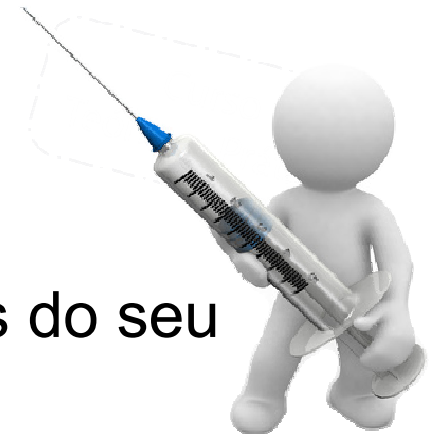
REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde



Vacinação



- Potencialmente mais eficaz para garotas antes do seu primeiro contato sexual;
- Mulheres sexualmente ativas poderão ser protegidas contra outros tipos de HPV presentes na vacina;
- A imunidade natural não é muito eficaz, permitindo reinfecções com o mesmo tipo de vírus em outros momentos da vida;
- A vacina oferece imunidade duradoura, protegendo as mulheres da recontaminação.

Tratamento

- A forma de tratamento depende de fatores:
 - Idade do paciente;
 - Tipo de lesão;
 - Extensão da lesão;
 - Localização das lesões;



Verrugas Genitais

- Verrugas genitais externas podem ser removidas por:
 - Laser;
 - Crioterapia;
 - Cirurgia;
 - Uso de podofilina e seus derivados e ácido tricloroacético;



- No entanto, as verrugas podem voltar várias vezes em até 50% dos casos, exigindo muitas aplicações, ao longo de semanas ou meses;

Lesões precursoras do câncer

- Lesões de alto grau:
 - Exerese da lesão através de bisturi ou por excisão eletrocirúrgica (cirurgia de alta frequência), pois representam as lesões com maior probabilidade de evoluírem para o câncer do colo uterino.
- Pacientes com lesão de baixo grau devem ser acompanhadas através de exames citológicos e colposcopia, pois a maioria dessas lesões regridem espontaneamente;





Câncer cervical

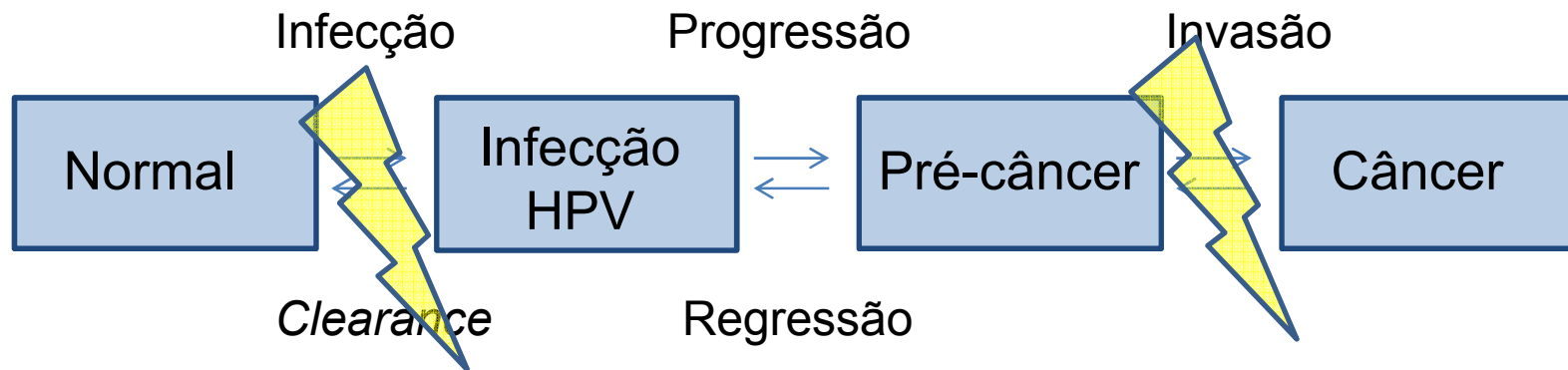


- O tratamento depende do estágio do câncer:
 - Quando o câncer está restrito ao epitélio do colo do útero (carcinoma in situ):
 - É removido através da retirada de parte do colo do útero com um bisturi ou por excisão eletrocirúrgica (cirurgia de alta frequência).
- Como o câncer pode reincidir, os médicos aconselham as mulheres a retornarem ao controle e à realização do exame de Papanicolaou e da colposcopia a cada seis meses.

Câncer cervical

- Quando o câncer se encontra em um estágio mais avançado:
 - Histerectomia radical (cirurgia para a retirada do útero e das estruturas adjacentes) e a remoção dos linfonodos são necessárias;
- A radioterapia é altamente eficaz no tratamento do câncer de colo do útero avançado que não se disseminou além da região pélvica;
- Quando há disseminação do câncer além da pelve, a quimioterapia é algumas vezes recomendada;

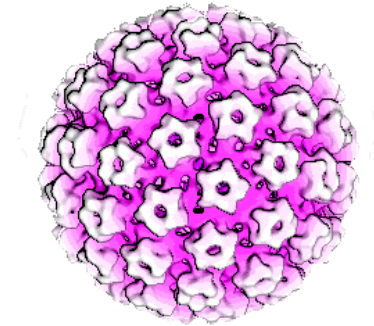
Estratégia de prevenção otimizada



Educação sexual
Vacina

Deteção precoce
Tratamento

Tópicos Importantes



- ✓ Infecção HPV alto risco: necessária mas não suficiente desenvolvimento de câncer cervical
- ✓ Maioria das mulheres vai ser infectada por HPV em algum momento da vida
- ✓ Entre as infectadas, uma pequena fração vai progredir doença invasiva
- ✓ Necessidade de marcadores robustos identificar risco de progressão



Agradecimentos

- Dr. Hector Seuánez
- Dra. Esmeralda Soares
- Dr. Marcelo Soares
- Isabel Prellwitz, Juliana Domett e Valdimara Vieira
- Todos do Programa de Genética e de Oncovirologia
- Comissão do V Curso de Verão do INCA

APOIO



REALIZAÇÃO

Ministério da
SaúdeGOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO E PAÍS SEM POBREZA