



artigos breves_ n. 9

Valor de prognóstico da determinação do estado físico do DNA do Vírus do Papiloma Humano (HPV) dos tipos 16 e 18 no desenvolvimento de lesões do colo do útero

Ana Gradíssimo, Nuno Verdasca
ana.oliveira@insa.min-saude.pt

Laboratório Nacional de Referência das Infecções Sexualmente Transmissíveis.
Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

O cancro do colo do útero é uma das neoplasias ginecológicas mais frequentes nas mulheres, tendo exclusivamente o Vírus do Papiloma Humano (HPV) como agente etiológico. De entre os genótipos de alto risco, os HPV 16 e 18 assumem uma maior relevância dado que são responsáveis por cerca de 70% dos casos de cancro do colo do útero a nível mundial (1,2). Em Portugal, o HPV 16 é o genótipo mais frequente (19,7%), independentemente do resultado citológico, enquanto o HPV 18 apresenta uma baixa prevalência (4,4%) no nosso país (3).

Numa infeção persistente por genótipos de alto risco, o processo de carcinogénese do colo do útero pode envolver a integração do genoma viral no genoma da célula hospedeira favorecendo o processo de desenvolvimento de lesões pré-malignas (4,5). A integração resulta de uma disrupção no genoma viral, sendo que o número de cópias de genoma viral integrado (no epitélio infetado) aumenta em função da gravidade do diagnóstico clínico (6-8). Este fenómeno pode ser considerado um importante marcador de prognóstico nas mulheres infetadas por HPV, fornecendo informações úteis sobre o risco de progressão e/ou transformação maligna das células do colo do útero.

O presente estudo destinou-se a comparar a proporção das diferentes formas virais (epissomal, linear, ou concomitante – presença conjunta das anteriores), através de uma metodologia de PCR em tempo real (9,10), em mulheres infetadas por HPV 16 ou 18, de acordo com o diagnóstico citopatológico e a estabelecer associações suscetíveis de determinar o valor de prognóstico deste marcador na prática clínica. Foram estudadas 248 amostras de DNA cuja tipificação do HPV tinha revelado infeção por HPV 16 (n=132) ou 18 (n=116). A população estudada correspondia a mulheres entre os 18 e os 65 anos e com um diagnóstico citológico sugestivo da infeção por HPV que efetuaram a genotipagem no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge IP, em Lisboa. Foi também recolhido o resultado histológico como referência na avaliação do valor preditivo desta metodologia por forma a estimar o risco de desenvolvimento e/ou progressão de lesões pré-malignas.

De entre os casos positivos para o HPV 16, 40,2% (53/132) dos casos encontravam-se na forma epissomal, 58,3% (77/132) apresentavam a forma concomitante, e apenas 1,5% (2/132) na forma linear, ou seja, completamente integrado no genoma da célula hospedeira. Os dados obtidos revelaram que as formas epissomais eram mais frequentes em casos de citologia normal, ao passo que a proporção de formas concomitantes aumentava significativamente em função da gravidade do diagnóstico citopatológico ($p < 0,001$; Gráfico 1).

Relativamente aos casos de infeção por HPV 18, em 13,6% (16/116) dos casos foi identificada a presença da forma epissomal, 65,5% (76/116) correspondiam à forma concomitante, e em 20,7% (24/116) apenas foi identificada a forma linear. Apesar de a forma concomitante ter sido a mais frequente (>60%), a presença da forma linear aumentou significativamente com a gravidade do diagnóstico citológico. A avaliação por diagnóstico histológico permitiu evidenciar uma relação linear entre a diminuição da proporção de formas concomitantes e o aumento da proporção de formas lineares, em função da gravidade da lesão diagnosticada ($p < 0,001$; Gráfico 1).

Os resultados obtidos noutros estudos demonstraram proporções das formas virais semelhantes às descritas neste estudo (5,9,11). Especialmente, no que diz respeito aos casos de infeção por HPV 16, os dados apresentados sugerem que a integração do genoma viral no genoma da célula hospedeira é um evento que ocorre precocemente durante o processo de carcinogénese. Este facto é constatado pela elevada proporção de casos com formas concomitantes, independentemente do diagnóstico clínico (5,8,11,12). A designação concomitante resulta da presença de formas epissomais (menor risco) em conjunto com formas lineares (maior risco) em proporções diferentes no epitélio infetado. Mesmo em lesões pré-malignas foi identificada a presença da forma epissomal, o que pode sugerir que, para além da integração, outros mecanismos estejam envolvidos no processo de carcinogénese desencadeado pela infeção persistente por HPV 16.

Relativamente ao HPV 18, outros estudos demonstraram que a proporção de casos de cancro do colo do útero com o DNA viral na forma linear pode ser variável (13,14). No entanto, os nossos dados revelaram que todos os casos estudados de adenocarcinoma apresentaram a forma linear, sugerindo um comportamento biológico mais agressivo (15) deste genótipo no desenvolvimento do cancro do colo do útero. Nos nossos dados pode mesmo observar-se uma transposição da proporção da forma epissomal pela forma linear. Atendendo à história natural da infeção por HPV16 e/ou 18, e à importância desta neoplasia em saúde pública, é importante elaborar planos de gestão das mulheres infetadas, tendo por base as diferentes características destes genótipos (8,15). Os dados apresentados revelam que a determinação do estado físico do DNA viral, especialmente para os casos de infeção por HPV 18, parece ser importante na identificação de infeções clinicamente relevantes, contribuindo para uma melhor prevenção do cancro do colo do útero. Os dados completos sobre o estudo foram recentemente publicados (16).

→ continua

artigos breves_ n. 9

Gráfico 1: Determinação do estado físico do DNA do (a) HPV 16 em função do resultado citológico; (b) HPV 16 em função do resultado histológico; (c) HPV 18 em função do resultado citológico; (d) HPV 18 em função do resultado histológico. NILM, citologia normal; ASC-US, atipia de significado indeterminado; LSIL, lesões de baixo grau; HSIL, lesões de alto grau; ICC, carcinoma invasivo; CIN1-3, neoplasia intraepitelial de grau 1 a 3.



Referências bibliográficas:

- (1) Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human Papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189:12-19.
- (2) Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer. 2004;111:278-285.
- (3) Pista A, de Oliveira CF, Cunha MJ, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: The CLEOPATRE Portugal Study. Int J Gynecol Cancer. 2011;21:1150-1158.
- (4) Munger K, Baldwin A, Edwards KM et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. J Virol. 2004;78:11451-11460.
- (5) Saunier M, Monnier-Benoit S, Mauny F, et al. Analysis of human papillomavirus type 16 (HPV16) DNA load and physical state for identification of HPV16-infected women with high-grade lesions or cervical carcinoma. J Clin Microbiol. 2008;46:3678-3685.
- (6) Tonon SA, Picconi MA, Bos PD, et al. Physical status of the E2 human papillomavirus 16 viral gene in cervical preneoplastic and neoplastic lesions. J Clin Virol. 2001;21:129-134.
- (7) Hudelist G, Manavi M, Pischinger KI, et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: Different levels of viral integration are correlated with lesion grade. Gynecol Oncol. 2004;92:873-880.
- (8) Cricca M, Morselli-Labate AM, Venturoli S, et al. Viral DNA load, physical status and E2/E6 ratio as markers to grade HPV16 positive women for high-grade cervical lesions. Gynecol Oncol. 2007;106:549-557.
- (9) Huang L-W, Chao S-L, Lee B-H. Integration of human papillomavirus type-16 and type-18 is a very early event in cervical carcinogenesis. J Clin Pathol 2008;61:627-632.
- (10) Ho CM, Chien TY, Huang SH et al. Integrated human papillomavirus types 52 and 58 are infrequently found in cervical cancer, and high viral loads predict risk of cervical cancer. Gynecol Oncol 2006;102:54-60.
- (11) Peitsaro P, Johansson B, Syrjanen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. J Clin Microbiol 2002;40:886-891.
- (12) Kulmala SM, Syrjanen SM, Gyllenstein UB et al. Early integration of high copy HPV 16 detectable in women with normal and low-grade cervical cytology and histology. J Clin Pathol 2006;59:513-517.
- (13) Badaracco G, Venuti A, Sedati A et al. HPV16 and HPV18 in genital tumours: Significantly different levels of viral integration and correlation to tumour invasiveness. J Med Virol 2002;67:574-582.
- (14) Park JS, Hwang ES, Park SN et al. Physical status and expression of HPV genes in cervical cancers. Gynecol Oncol 1997;65:121-129.
- (15) Woodman CBJ, Collins S, Rollason TP et al. Human papillomavirus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia. The Lancet 2003;361:40-43.
- (16) Gradissimo Oliveira A, Delgado C, Verdasca N, et al. Prognostic value of human papillomavirus types 16 and 18 DNA physical status in cervical intraepithelial neoplasia. Clin Microbiol Infect. 2013 May 9. doi: 10.1111/1469-0691.12233.