

Prevenção do câncer do colo uterino

Paulo Newton Danzi Salvia
Médico Anátomo Patologista

paulo@citocamp.com.br
www.citocamp.com.br

Prevenção do câncer do colo uterino

Revisão Narrativa 

Revisão Sistemática

<http://www.centrocochranedobrasil.org.br/>

<http://www.guideline.gov/>

<http://www.projetoDiretrizes.org.br/>

TABLA VI
ADN-VPH y Citología para detectar SIL

	Umbral	ADN-VPH		Citología	
		Sensib.	Espec.	Sensib.	Espec.
Manos 1999	HSIL	89,2	64,1	76,2	-
Mitchell 1999	LSIL	0,65	0,73	75,0	73,0
Clavel 1999	HSIL	100	85,2	85,3	94,9
Cuzick 1999	HSIL	95,2	95,1	85,7	96,9
Wright 2000	HSIL	83,9	84,5	67,9	87,9
Nanda 2000	LSIL	-	-	69,0	81,0
Nanda 2000	HSIL	-	-	58,0	92,0
Schiffman 2000	HSIL	88,4	89,0	77,7	94,2
Solomon 2001	HSIL	96,3	-	85,3	-

Davies et al. Bail Clin Obstet Gynecol. 2001;15:677 (modificado)



Agency for Healthcare Research and Quality

→ Systematic Evidence Reviews (SERs)

Two Evidence-based Practice Centers ←

1. Oregon Health Sciences University
2. Research Triangle Institute-University of North Carolina

<http://www.ahrq.gov/>

Chapter I. Introduction

Table 1. Technical Characteristics of HPV Testing Methods

Test Technique	Low Sensitivity and Specificity	High Sensitivity and Specificity	Complex Execution/Low Potential for Automation	Suitable for High Throughput/ Amenable to Automation
Southern blot	√		√	
In situ hybridisation protocols*	√		√	
Dot blot procedures	√			
Hybrid Capture I	√		√	
Hybrid Capture II		√		√
PCR		√		
Consensus PCR†		√		√

Source: Adapted from Cuzick et al., 1999.²¹

* Includes Fluorescent In Situ Hybridisation (FISH).

†PCR, polymerase chain reaction.

Figure 1. Map of Cervical Cytology Classification Schemes

Classification System	Within Normal Limits	Benign Cellular Changes	Epithelial Cell Abnormalities					
The Bethesda System ²⁸	Normal	Infection Reactive Repair	ASCUS*	Squamous Intraepithelial Lesion (SIL)				Invasive Carcinoma
				Low Grade (LSIL)		High Grade (HSIL)		
-----		Condyloma	Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)					
			Grade 1	Grade 2	Grade 3			
Reagan ³⁰ WHO		Atypia	Mild Dysplasia		Moderate Dysplasia	Severe Dysplasia	In situ Carcinoma	
Nyirjesy ³¹	I		II	III		IV	V	

Source: McCrory et al., 1999³²

* ASCUS, Atypical squamous cells of uncertain significance.

Screening for Cervical Cancer

January 2002

Table 11. HPV Testing as a Triage Tool Among Women with an Abnormal Pap Test for Detection of HSIL*

Author (Year)	Test Method	Total N	True Pos.	False Neg	Sens	True Neg	False Pos.	Spec	Prev HGSIL	PPV	NPV	Pos LR	Neg LR
Adam et al., 1998 ⁷¹	Consensus PCR	454	43	23	65.2	233	155	60.1	14.5	21.7	91.0	1.6	0.6
Bollen et al., 1997 ⁶⁶	SHARP PCR	190	53	3	94.6	54	80	40.3	29.5	39.8	94.7	1.6	0.1
Herrington et al., 1995 ⁶⁹	Consensus PCR	167	35	5	87.5	79	48	62.2	24.0	42.2	94.0	2.3	0.2
Hillemanns et al., 1999 ⁷²	HC II	247	35	3	92.1	150	59	71.8	15.4	37.2	98.0	3.3	0.1
Manos et al., 1999 ⁶⁸	HC II	973	58	7	89.2	582	326	64.1	6.7	15.1	98.8	2.5	0.2
Sigurdsson et al., 1997 ⁶⁷	Consensus PCR	358	156	39	80.0	118	45	72.4	54.5	77.6	75.2	2.9	0.3
	HC I	358	136	59	69.7	96	67	58.9	54.5	67.0	61.9	1.7	0.5
Sun et al., 1995 ⁷³	Consensus PCR	520	87	18	82.9	145	270	34.9	20.2	24.4	89.0	1.3	0.5
	HC II	520	83	22	79.0	181	234	43.6	20.2	26.2	89.2	1.4	0.5
Total all PCR		1689	374	88	81.0	629	598	51.3	27.4	38.5	87.7	1.7	0.4
Total all HC II		1740	176	32	84.6	913	619	59.6	12.0	22.1	96.6	2.1	0.3

*HPV, human papilloma virus; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion.

January 2002

Screening for Cervical Cancer

January 2002

Table 7. Studies with Screening Uses of HPV* Testing

Article	Population	Prevalence of LSIL [†] (%)	Prevalence of HSIL [‡] (%)	Prevalence of Carcinoma (%)
Cuzick et al., 1999 ²¹	2,988 women age ≥ 34 presenting for routine Pap screening in UK	HPV/borderline = 1.9; CIN [§] 1 = 0.9	CIN [§] 2 = 0.3 CIN [§] 3 = 1.1	No cases
Petry et al., 1999 ⁶¹	138 HIV infected women	CIN [§] 1 = 14.5	CIN [§] 2 = 3.6 CIN [§] 3 = 6.5	Invasive Ca = 2.2
Schiffman et al., 2000 ⁶⁵	8,554 Costa Rican women from random door-to-door selection	Equivocal = 7.7; LSIL = 2.2	HSIL = 1.5	Invasive Ca = 0.14
Womack et al., 2000 ⁶³	466 women age 25-55 in primary care clinics in Zimbabwe	LSIL = 12.9	HSIL = 12.0	No cases
Womack et al., 2000 ⁶²	2,140 women age 25-55 in primary care clinics in Zimbabwe	LSIL = 16.2	HSIL = 10.0	Invasive Ca = 0.14
Wright et al., 2000 ⁶⁴	1,365 unscreened women, age ≥ 35 from clinics in South Africa	LSIL = 2.9	HSIL = 3.4	Invasive Ca = 0.7

* HPV, human papilloma virus.

[†] LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion.

[‡] HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion.

[§] CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

^{||} Invasive Ca, invasive cancer.

January 2002

Screening for Cervical Cancer

January 2002

Table 6. Performance of ThinPrep® in a Prospective Cohort*

ThinPrep Cytology Threshold	Final Diagnosis	Number with Diagnosis (%)	"Equivocal" [†]	Actual Sens [‡] (%)	Estimated				
					Spec [§] (%)	PPV (%)	NPV [¶] (%)	+LR [#]	-LR ^{**}
≥ ASCUS ^{††}	≥ LSIL ^{‡‡}	323 (3.7)	With Normal	87.9	90.5	95.9	99.5	9.3	0.13
≥ ASCUS	≥ LSIL	1019 (11.8)	With LSIL	55.4	93.0	51.6	94.0	7.9	0.48
≥ LSIL	≥ LSIL	323 (3.7)	With Normal	79.6	97.7	57.8	99.2	34.6	0.21
≥ LSIL	≥ LSIL	1019 (11.8)	With LSIL	42.7	99.9	97.8	92.9	42.7	0.57
≥ HSIL ^{§§}	≥ HSIL	137 (1.6)	With < HSIL	67.2	99.3	61.3	99.5	98.4	0.33
≥ LSIL	≥ HSIL	137 (1.6)	With < HSIL	89.8	96.1	25.8	99.8	23.1	0.11

*Data summarized from Hutchinson et al., 1999.⁵¹

†Category in which final case diagnoses of "equivocal" were assigned for the calculation of test characteristics of ThinPrep; 696 of 8,636 subjects (8.1%) had a final diagnosis of equivocal "conferred...with various combinations of results, including a single cytologic diagnosis of LSIL by any method, and isolated positive cervigram, or equivocal results based on the review of all available data."⁵¹ (50)

‡ Sens, sensitivity

§ Spec, specificity

|| PPV, positive predictive value

¶ NPV, negative predictive value

+LR, positive likelihood ratio;

** -LR, negative likelihood ratio.

†† ASCUS, atypical squamous cells of uncertain significance

‡‡ LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion

§§ HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion

Table 2: Recommendations of Other Groups about Pap Smear for Cervical Cancer Screening (cont'd)

Organization	Test Parameters	Screening Interval	Definition of High Risk	Interval for "High Risk"	Age to stop screening
American Academy of Family Physicians, 1996	Women who have ever had sex and have a cervix	<u>At least every 3 years</u>	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned
Canadian Task Force on Preventive Health Care, 1992	Women > age 18 who have had sexual intercourse	<u>Two annual screens, then every 3 years</u>	Early onset of sexual intercourse; many sexual partners; sexual partner with many sexual partners	More frequently than 3 years	<u>Until age 69</u>
American Cancer Society, 2000	Sexually active or Age 18 (as prior entries)	<u>Annually until 3 or more consecutive satisfactory examinations, then at physician discretion</u>	Not mentioned	Not mentioned	General cancer check-up recommendations suggest annual exam continue past menopause
Institute for Clinical Systems Improvement, 2000	Sexually active women younger than age 18 and all women aged 18-64. Omit women who have had a hysterectomy with no residual cervix	<u>3 consecutive normal smears and no dysplasia within 5 years, then less frequently, but at least every 3 years</u>	Mandelblatt Risk Factor Table of Relative Risk	Annually until no longer show dysplasia within 5 years	<u>Age 65</u>
UK National Health Service Cancer Screening Programmes, 1999	Age 20. Omit women who have had a total hysterectomy for nonmalignant reasons	<u>At least every 5 years (free cervical smear test)</u>	Certain types of HVP; women with many sexual partners or whose partner has had many partners; long-term use of the pill; women who smoke	Not mentioned	<u>Age 64</u>

Table 2: Recommendations of Other Groups about Pap Smear for Cervical Cancer Screening (cont'd)

Organization	Test Parameters	Screening Interval	Definition of High Risk	Interval for “High Risk”	Age to stop screening
Australian National Cervical Screening Program, 1998	Women who have ever been sexually active beginning at age 18-20	<u>Every 2 years</u>	Not mentioned	Not mentioned	<u>Age 70 with 2 normal Paps in prior 5 years</u>
New Zealand National Cervical Screening Programme	Women who have ever had intercourse beginning at age 20. Women who have had a total hysterectomy for a benign condition do not require further screening	<u>Every 3 years, except if > 5 years since last or if first smear, then repeat in 1 year's time</u>	Sexual behavior, smoking, hormonal or contraceptive use Immunocompromised women	More frequent screening is not recommended for women possibly at higher risk of cervical cancer as there is no evidence that such women have a shorter duration of the preinvasive stage. Immunocompromised women should be screened annually.	<u>Age 70</u>

U.S. Preventive Services Task Force Screening for Cervical Cancer (USPSTF)

Release Date: January 2003

- A USPSTF recomenda fortemente o screening de mulheres para o câncer cervical cancer se elas são sexualmente ativas e têm cervix.
- A USPSTF recomenda contra screening de rotina para mulheres com idade superior a 65 se elas têm recentemente uma citologia normal e não têm outro risco para câncer cervical.

<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspscerv.htm>

U.S. Preventive Services Task Force Screening for Cervical Cancer (USPSTF)

Release Date: January 2003

- A USPSTF recomenda contra screening de rotina para mulheres que tiveram histerectomia total por doença benigna.
- A USPSTF conclui que a evidência é insuficiente para recomendar a favor ou contra novas tecnologias (como ThinPrep®) no lugar da citologia convencional.
- A USPSTF conclui que a evidência é insuficiente para recomendar a favor ou contra o teste para o Papilomavírus Humano (*HPV*) como teste de screening primário para câncer cervical.

<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspscerv.htm>

Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma do Colo do Útero

*Federação Brasileira das
Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia
Sociedade Brasileira de Cancerologia*

Elaboração Final: 16 de maio de 2001

Autoria: Andrade JM

Co-Autoria: Yamaguchi NH, Oliveira AB, Perdicaris M, Pereira ST, Petitto JV, Alves MJ

Colaboradores: Cury Jr. AJ, Jales A, Moraes A, Lopes AC, Urbano A, Malziner A, Ribeiro CA, Tosello C, Borrelli EL, Abdo Filho E, Mello ES, Laginha F, Baracat F, Abrao FS, Alecrin I, Marques JA, Pascalicchio JC, Maia MAC, Miziara M, Nobre MRC, Castanho P, Novaes PE, Costa RLR, Ladeira S, Gonçalves WJ, Bernardo WM, Fristachi CE, Polido CE, Marziona F

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estudo clínico de cada paciente.

Projeto Diretrizes

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina



O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Reunião consensual e multidisciplinar para elaboração do texto com inclusão das citações bibliográficas a partir da colaboração das Sociedades de Especialidades FEBRASGO, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Citopatologia, Sociedade Brasileira de Patologia, Colégio Brasileiro de Radiologia (Radioterapia) e a Comissão Técnica do Projeto Diretrizes AMB/CFM. A partir de um texto básico referencial apresentado pela FEBRASGO, os participantes geraram, por acréscimos e subtrações ao texto básico, recomendações revisadas quanto ao seu grau de evidência científica, que permitiram a edição do texto final.

OBJETIVOS:

- 1-detecção das lesões pré-invasoras do colo do útero.
- 2-diagnóstico em paciente sintomática, estadiamento e seleção de tratamento.
- 3-identificar situações para as quais o tratamento adjuvante é indicado.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
- B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
- C: Relatos e séries de casos clínicos.
- D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

Indicação para rastreamento

- O exame citológico com técnica de Papanicolaou é recomendado para todas as mulheres sexualmente ativas independentemente da idade. Mulheres que não tiveram atividade sexual não estão sob risco para câncer de colo e por isso não há necessidade de rastreamento para este grupo 3,4(C).

Indicação para rastreamento

- A coleta de citologia pode ser interrompida aos 65 anos, se há exames anteriores normais. Pacientes idosas aparentemente não se beneficiam do rastreamento, se exames anteriores foram normais repetidamente 4(C).

Intervalo entre as coletas de citologia

- Há poucas evidências de que mulheres submetidas a rastreamento anual tenham risco significativamente menor do que as que são examinadas a cada três anos. Estas conclusões foram confirmadas em um estudo que incluiu oito programas de rastreamento na Europa e Canadá envolvendo cerca de 1,8 milhão de mulheres **13(B)**.

Intervalo entre as coletas de citologia

- O intervalo entre as coletas de citologia, no entanto, deve variar entre um e três anos baseado na presença de fatores de risco tais como início precoce da atividade sexual, história de múltiplos parceiros, e nível socioeconômico baixo **18(B)**. Deve ser anual se algum destes fatores estiver presente.

Coleta de citologia e interpretação dos resultados

A avaliação sistemática de novas tecnologias para obtenção de amostras e sua manipulação (*thin-layer cytology*, re-análise por computação e uso de redes neurais) mostra que a implantação das novas tecnologias melhora a sensibilidade do rastreamento, mas com um aumento substancial dos custos . Assim, não se justifica o uso de rotina destes métodos **19, 20(A)**.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS E MICROINVASORAS:

- A histerectomia abdominal ou vaginal pode ser aceita como tratamento para as pacientes com prole formada. É indicada para os casos em que o cone apresenta margens comprometidas também em pacientes com prole formada **30(D)**.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS E MICROINVASORAS:

- Uma alternativa nas situações em que as margens do cone estão comprometidas é o seguimento com citologia e colposcopia **42(B)**, inicialmente trimestrais e posteriormente semestrais, durante dois anos. Se houver condições locais pode ser efetuada nova conização.



Prevenção do câncer do colo uterino

Por que?



É possível?

De que forma?

Prevenção do câncer do colo uterino

Por que?



Instituto Nacional de Câncer
Ministério da Saúde



<http://www.inca.gov.br/>

Fontes de dados de informação sobre câncer no Brasil?

Sistema de informação sobre mortalidade - SIM

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/obtdescr.htm>

1. Dados dos Registros de Câncer Populacionais e Hospitalares
2. Dados de Mortalidade

1. Dados dos Registros de Câncer Populacionais e Hospitalares

a. Registros de Câncer de Base Populacional – RCBP

- informações sobre a incidência do câncer em uma população geograficamente definida

b. Registros Hospitalares de Câncer - RHC

- informações sobre as características dos tumores e a avaliação da sobrevida e assistência prestada ao paciente

2. Dados de Mortalidade

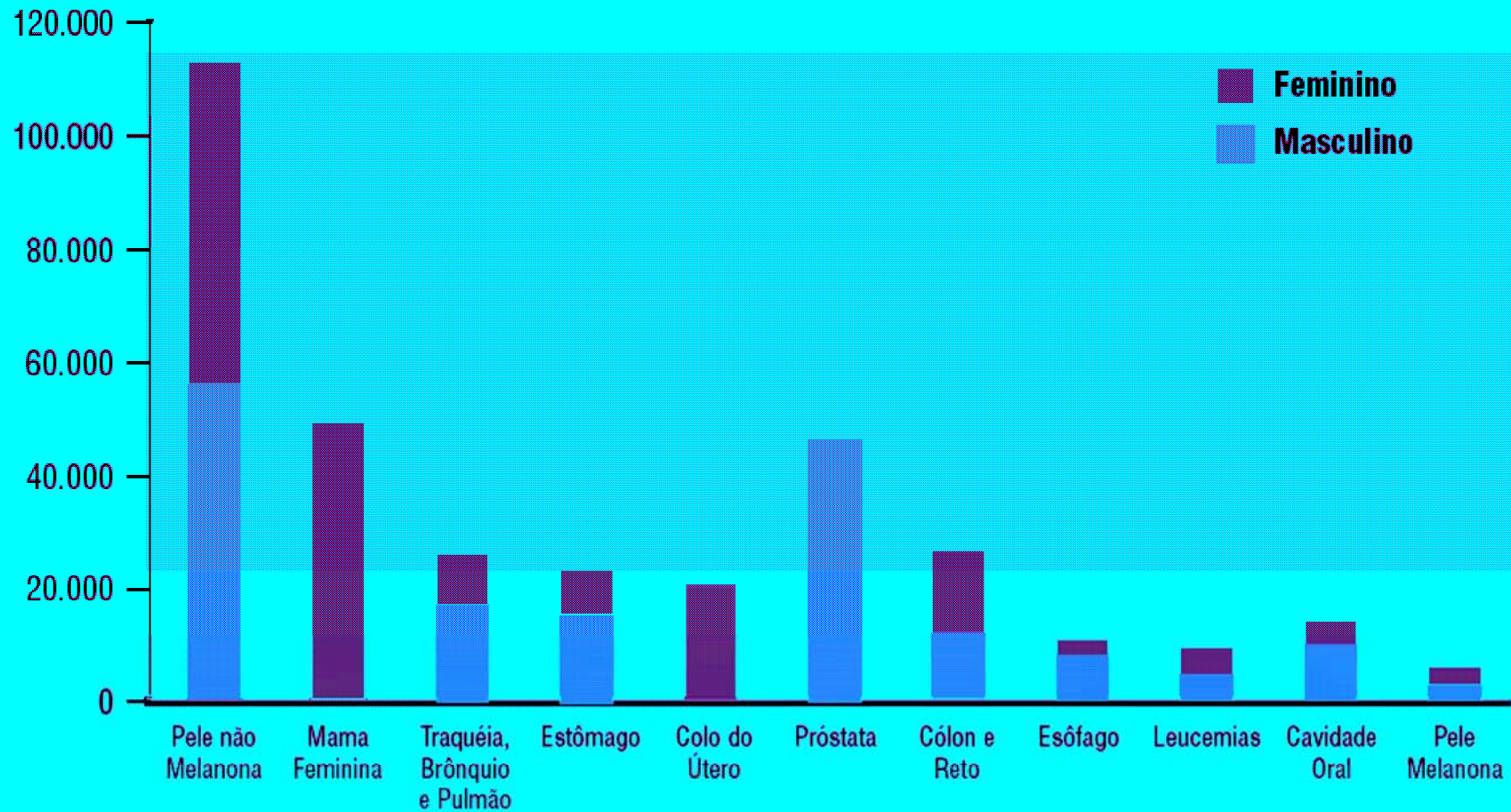
Fontes: SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade/Ministério da Saúde; INCA/MS; DPE/DEPIS/IBGE

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/obtdescr.htm>

ESTIMATIVA | 2005
Incidência de Câncer no Brasil

Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2005, na população brasileira.

Nº de Casos



Fonte: MS/Instituto Nacional de Câncer - INCA

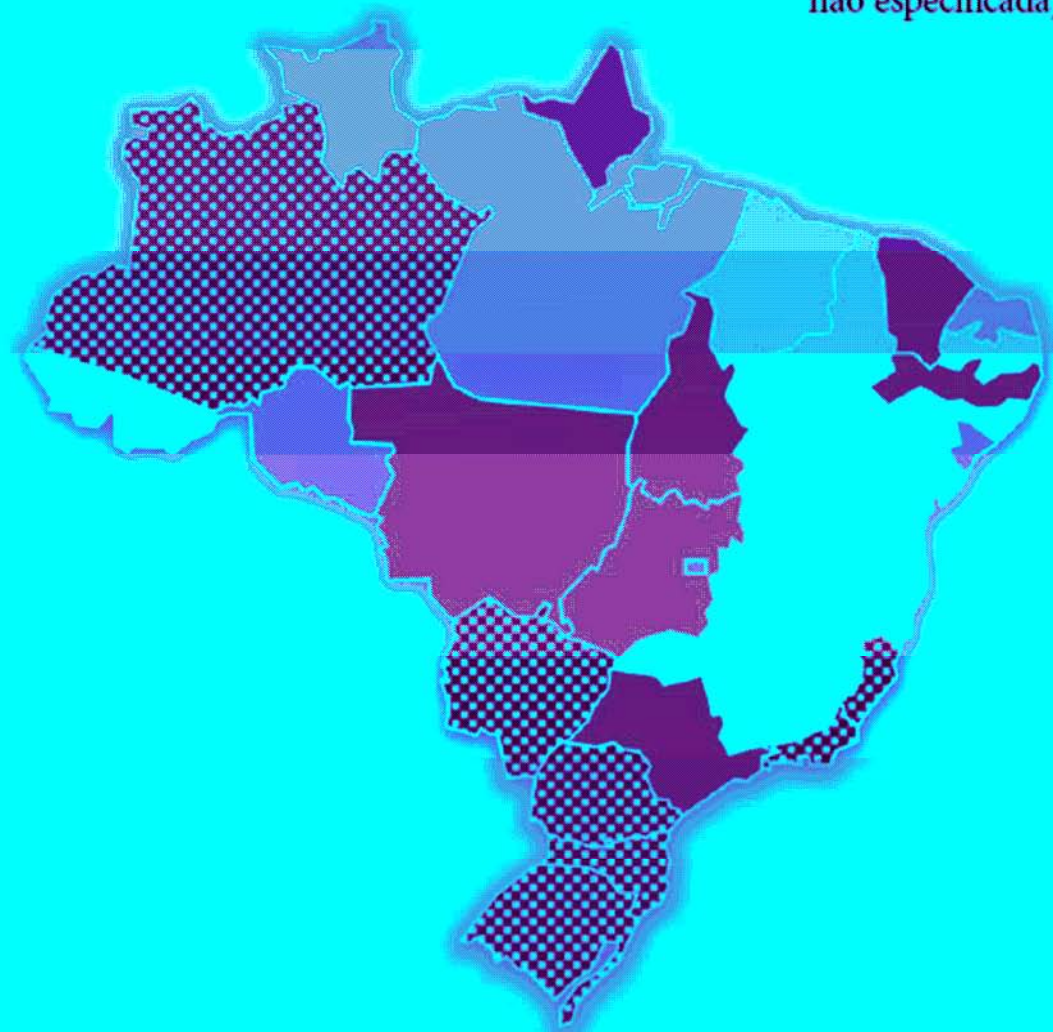
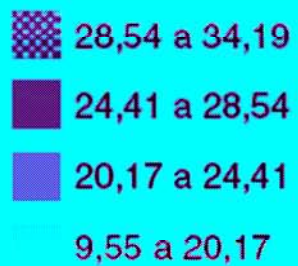
Estimativas para o ano 2005 de número de casos novos de câncer, por estado.

Estados	Pele não Melanoma	Mama Feminina	Traqueia, Brônquio e Pulmão	Estômago	Colo do Útero	Próstata	Cólon e Reto
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Acre	150	40	40	40	50	70	20
Alagoas	610	290	100	120	240	290	70
Amapá	140	30	40	70	80	50	10
Amazonas	1.170	280	260	320	530	350	150
Bahia	4.520	1.810	740	870	1.060	2.380	690
Ceará	5.850	1.430	640	1.080	770	1.790	400
Distrito Federal	1.160	650	270	220	240	530	340
Espírito Santo	1.160	730	440	510	520	820	420
Goiás	4.290	970	680	500	660	1.230	520
Maranhão	870	300	190	190	560	400	120
Mato Grosso	1.600	360	270	280	300	570	180
Mato Grosso do Sul	1.270	500	300	290	290	650	290
Minas Gerais	9.910	4.220	2.150	2.300	1.580	4.580	1.960
Pará	1.860	530	360	570	750	570	230
Paraíba	1.080	350	160	170	150	280	110
Paraná	7.870	2.990	1.800	1.970	1.560	3.180	1.890
Pernambuco	5.380	1.910	760	660	1.120	1.990	650
Piauí	1.330	240	160	110	310	460	90
Rio de Janeiro	11.420	8.100	3.390	2.450	2.300	5.800	3.860
Rio Grande do Norte	2.410	490	200	280	270	540	170
Rio Grande do Sul	9.740	5.050	3.920	1.840	1.880	4.440	3.060
Rondônia	690	130	110	140	110	220	50
Roraima	0	20	20	15	40	40	10
Santa Catarina	5.660	1.610	1.210	950	740	1.540	910
São Paulo	32.070	16.090	7.340	7.080	4.240	13.020	9.730
Sergipe	420	270	150	70	220	330	90
Tocantins	390	80	90	50	120	210	30
Brasil	113.020	49.470	25.790	23.145	20.690	46.330	26.050

<http://www.inca.gov.br/>

Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres estimadas para o ano 2005, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna do colo do útero e do útero, porção não especificada).

Mulheres

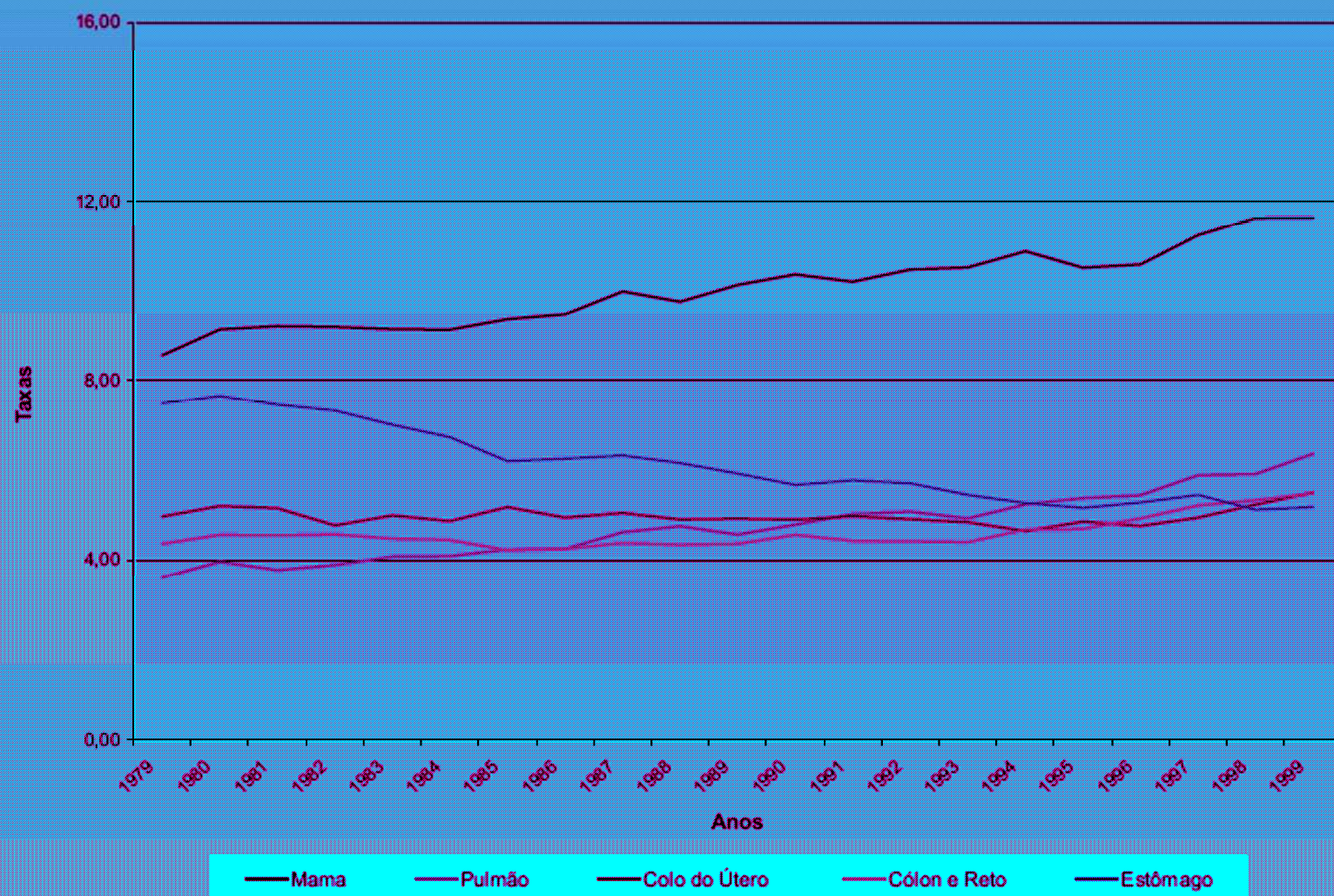


Câncer do colo do útero

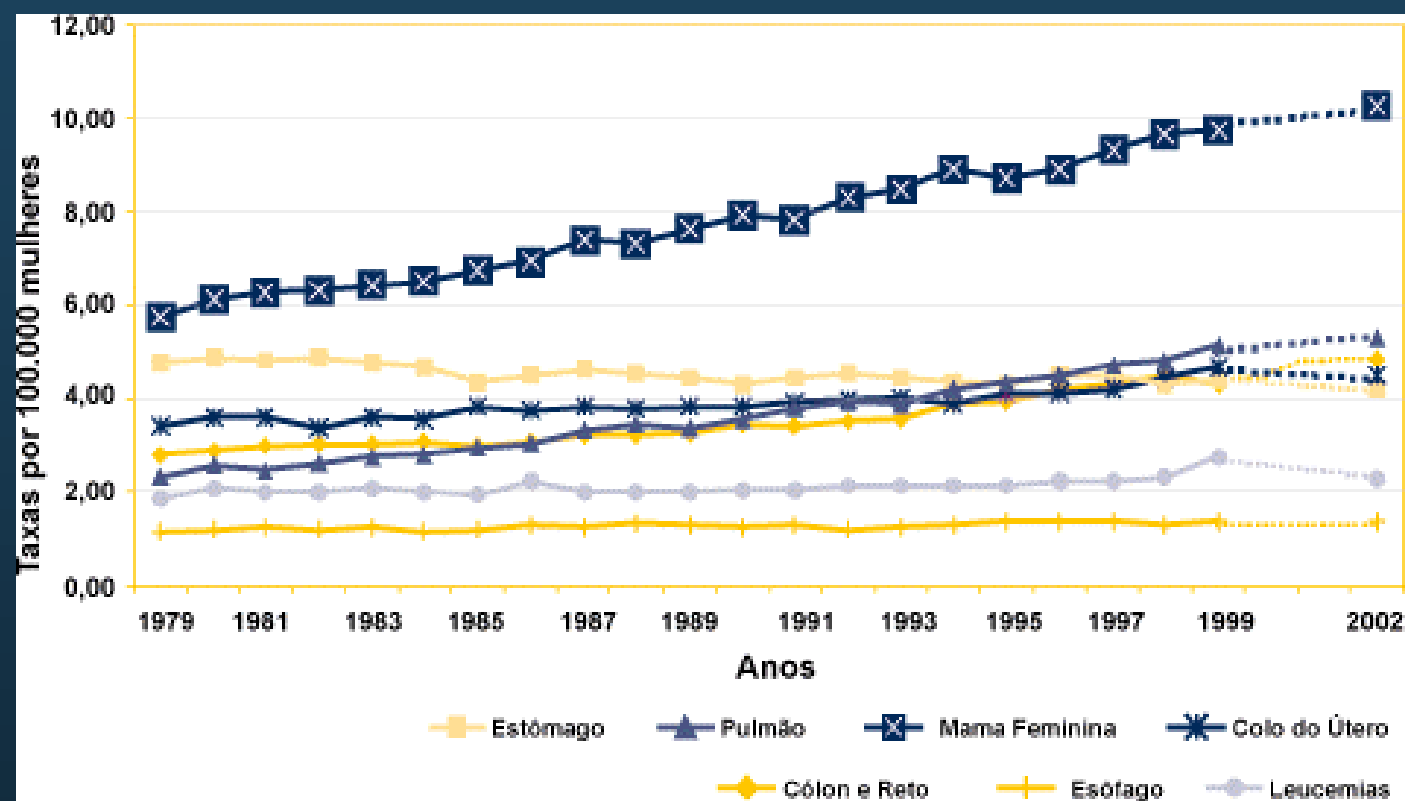
1. Prevalência alta

Frequência da
doença na
população
estudada.

Taxas de mortalidade das 5 localizações primárias mais freqüentes em 1999, ajustadas por idade pela população mundial ⁽¹⁾, por 100.000 mulheres, entre 1979 e 1999.



(1) População Padrão Mundial, modificada por Doll et al.(1966)



Câncer do colo do útero

1. Prevalência alta
2. Mortalidade alta

- 2002 :
 - Casos Novos: 17.600
 - Óbitos : 4.005

Prevenção do câncer do colo uterino

Por que?



É possível?

De que forma?

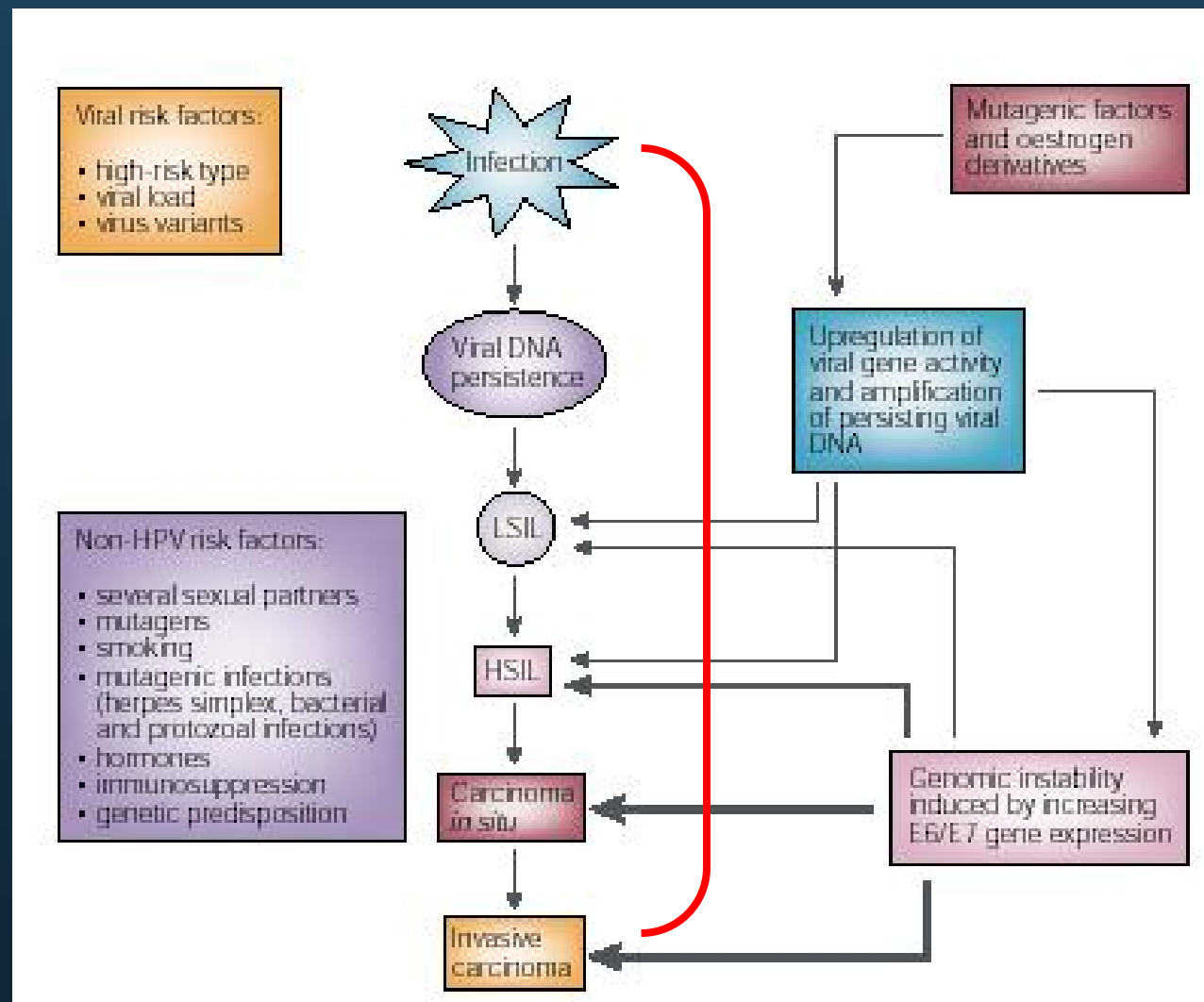
Prevenção do câncer do colo uterino



É possível?

Harald zur Hausen

Nature - Maio/2002 – Vol 2 • www.nature.com/reviews/cancer



Associação do HPV com o câncer do colo uterino

Há uma forte evidência de que o DNA do HPV parece ser um fator necessário para o aparecimento de câncer cervical

(SOLOMON et al., 2001; BOSCH et al., 1995).

LA INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS

Separata de





Documento de Consenso

LA INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS

Este documento ha sido consensuado por:



Sociedad Española de Ginecología
y Obstetricia (SEGO)



Sociedad Española
de Citología (SEC)



Asociación Española de Patología
Cervical y Colposcopia (AEPCC)

Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia

LA INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS
Segunda de

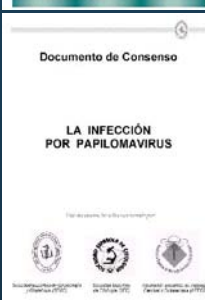


TABLA II

Estudios caso-control de cáncer de cérvix (IARC)

	VPH + (%)		OR	(IC 95%)
	Casos	Controles		
<u>Brasil</u>	<u>97.0</u>	<u>17.3</u>	177.0	(65.5-478.3)
Paraguay	98.1	19.8	208.1	(46.4-932.8)
Perú	96.9	17.7	115.9	(48.6-276.4)
Malí	96.9	33.3	63.0	(10.0-400.6)
Marruecos	97.1	21.6	113.7	(42.3-305.3)
Tailandia	96.5	15.7	163.5	(82.0-325.9)
Filipinas	96.4	9.2	276.8	(139.7-548.3)
España	82.4	5.9	75.7	(32.9-174.2)

Muñoz et al. N Engl J Med 2003;95:518-27.

F. Xavier Bosch, M. Michele Manos et al., 1995



1035 amostras CA cervical

PCR DNA-HPV

93 % Positivos

7 % Negativos



PCR com nova geração
de primers

GP5+/GP6+, CP I/II, SP
E7, E6



4 % se Positivaram

Dos negativos restantes

38 % não tinham tecido
tumoral na amostra

Após Re-cálculo

**99,7 % DNA de HPV
no Carcinoma Cervical**

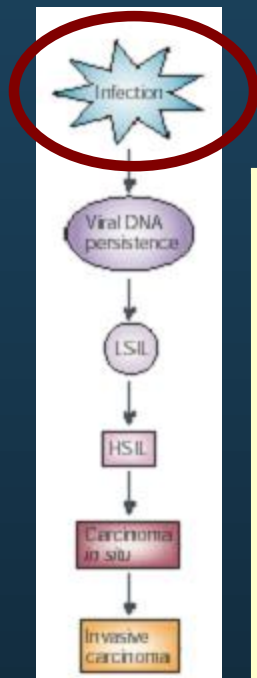
Associação do HPV com o câncer do colo uterino

1. Quase todas as amostras de CA cervical contêm DNA do HPV (*BOSCH et al., 1995; ROLON et al., 2000*);
2. Estudos epidemiológicos de coorte demonstraram que 2 fatores são necessários para o desenvolvimento da neoplasia o seu desaparecimento prediz a regressão:
 - *PRESENÇA E PERSISTÊNCIA* do DNA-HPV oncogênico

(*International Agency for Research on Cancer - IARC, 2002*)



Taxa de aquisição do HPV em virgens após o início das relações sexuais



	Após 24 meses	Após 56 meses
Dinamarca S.K.Kjoer 2001	35.2 %	
US L. Koutsky	40 %	70 %



Período médio da Infecção

Brasil

- | | |
|---------------|------|
| • Alto Risco | 13,5 |
| • Baixo Risco | 8,2 |

EUA

Média em meses

- | | |
|--------------|------|
| • Qualquer | 8 |
| • Alto Risco | 6-8 |
| • 16 | 16,4 |



Presença Viral



Risco Relativo para CA cervical de portadoras de HPV

HbsAG / CA Fígado	20
HCV / CA Fígado	
Pós vacina / HVB Korea	0,6
Pós vacina / HVB Taiwan	0,1
Cigarro / CA Pulmão	10
<u>HPV / CA cervical</u>	<u>* 100</u>
<u>HPV 18 / AdenoCA</u>	<u>* 1000</u>

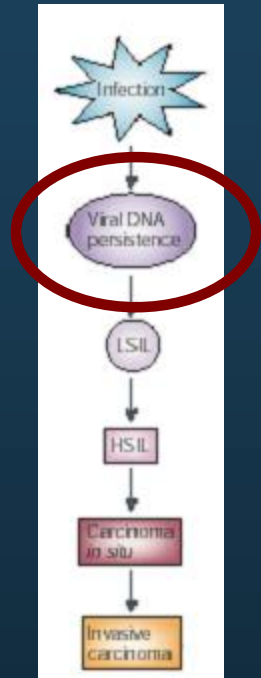


Risco Relativo para CA cervical segundo o tipo de HPV

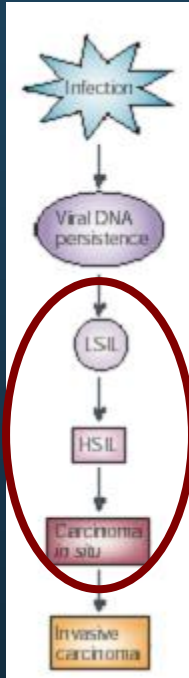
- 16 435
- 59 419
- 33 373
- 18 248

<http://www.aepcc.org/congreso/pdf/CONS-VPH.pdf>

Persistência Viral



Lesão intraepitelial escamosa





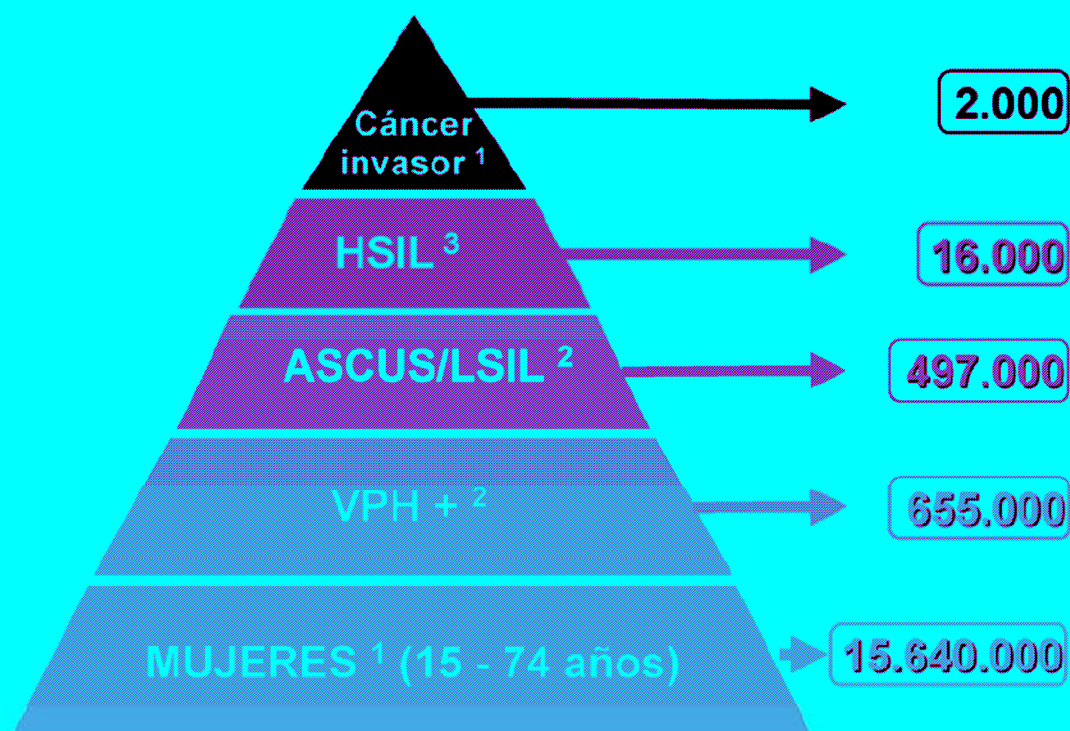
LIE-Infecção persistente

- Estudo Longitudinal (Ludwig-McGill)
- 1611 mulheres com 1º CO normal (1993 a 1997)
- CO e DNA 4 em 4 meses no 1º ano, depois 2x/ano
- Mulheres livres de HPV nas 2 primeiras visitas:
 - **0,73** LIE/1000 mulheres meses
- Mulheres com INFECÇÃO PERSISTENTE pelos HPV's tipos 16 ou 18 em ambas as visitas:
 - **8,68** LIE/1000 mulheres meses / RR de **10,19** (95% CI, 5,9-17,6)



Documento de Consenso

FIGURA 4.
Impacto del VPH y lesiones cervicales asociadas en España (1996)



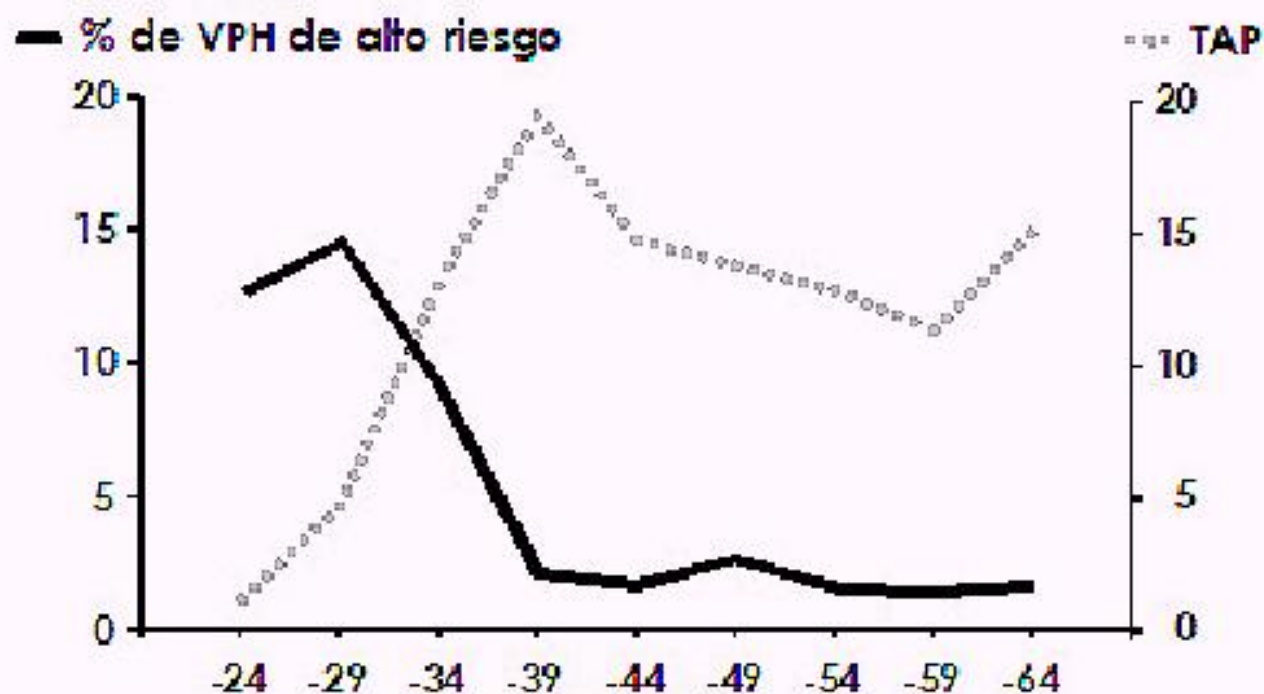
1. *Globocan 2000; Cancer Incidence M. and P.W. IARC Press 2001.*
2. *Estimación basada en estudios de prevalencia de VPH en población general en 2 áreas urbanas de Cataluña. Datos del ICO no publicados.*
3. *Estimación de un 0,1% de prevalencia de HSIL basado en 2.*



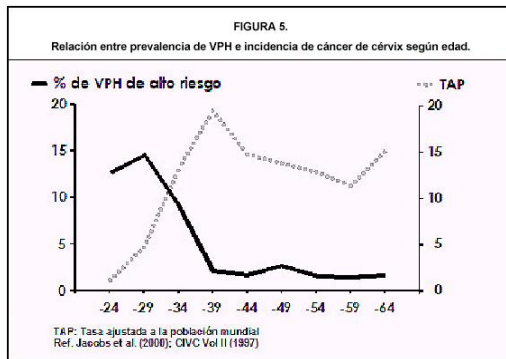
Documento de Consenso

FIGURA 5.

Relación entre prevalencia de VPH e incidencia de cáncer de cérvix según edad.

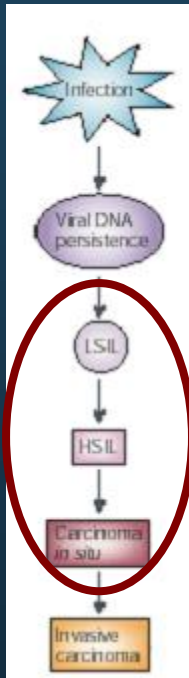


TAP: Tasa ajustada a la población mundial
Ref. Jacobs et al. (2000); CIVC Vol II (1997)



*O Valor Preditivo do DNA-HPV
para o desenvolvimento de LIE e
Câncer Cervical aumenta muito
após os 30 anos de Idade*

Lesão ou neoplasia ?



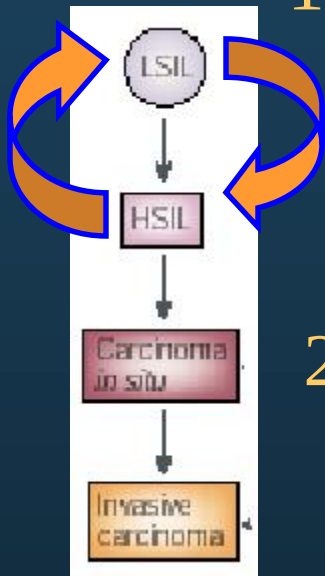
- OMS:

- neoplasia intraepitelial cervical (NIC) I, II e III

- Bethesda System, 2001:

- lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG) e de alto grau (LIEAG)

Lesão ou neoplasia ?



1. Lesão de baixo grau pode evoluir e se tornar de alto grau, mas a maioria regride espontaneamente
(*BOSCH et al., 1995*)

2. Baixa concordância entre observadores na graduação das NIC

(*SPITZER et al, 1990; KURMAN et al, 1991; LAZCANO PONCE et al, 1997; DE RUIZ et al, 1996; CIATTO et al, 1996; YOUNG et al, 1994*)

Comportamento Biológico

das LIE

Evolução espontânea das LIE

- Ostor (1993)
- Revisão com 3529 casos

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996 Mar;65(1):45-53

Syrjanen KJ

Int J Gynecol Pathol 1993 Apr;12(2):186-92

Ostor AG.

Evolução espontânea das LIE



	NIC I	NIC II	NIC III
Regressão	60%	40%,	33%
Persistência	30%	40%,	
Progressão para NIC III	10%	20%,	
Progressão para Cancer Invasivo	1%	5%,	12%

Evolução espontânea das LIE



Revisão História Natural das LIE

- Melnikow J e col (1998)
- Selecionaram 15 de 81 estudos
- 27929 pacientes

Obstet Gynecol 1998 Oct;92(4 Pt 2):727-35

Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP.

Evolução espontânea das LIE

Estatísticas de progressão e regressão em 24 meses

PAP	Progressão a HSIL	Progressão a Câncer	Regressão
ASCUS	7.13%	0,25%	68.19%
LSIL	20.81%	0,15%	47.39%
HSIL	23,37%	1,44%	35.03%

Obstet Gynecol 1998 Oct;92(4 Pt 2):727-35

Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP.



Evolução espontânea das LIE

- Noruega – Efeito do tratamento dos NIC III na incidência de CA (1965-92)

Mulheres sem nenhuma intervenção:

- **Probabilidade progressão de NIC III para Câncer invasivo:**
- **20% / Tempo médio: 16 anos**
- **4/5 mulheres com NIC III não progrediriam**

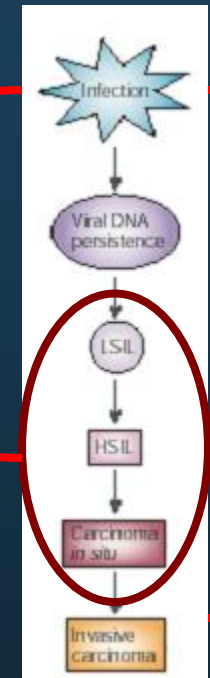
Int J Cancer 1997 Mar 28;71(1):4-8

Forsmo S, Buhaug H, Skjeldestad FE, Haugen OA.

Câncer do colo do útero

1. Prevalência alta
2. Mortalidade alta
3. **Evolução crônica**

**20
anos**





Associação LIE-HPV

- O HPV está relacionado às lesões intraepiteliais tanto quanto aos cânceres invasivos avançados

(SCHIFFMAN et al., 1993; MUNOZ et al., 1993; OLSEN et al., 1995; KJAER et al., 1996; HERRERO et al., 2000; SCHIFFMAN et al., 2000)

ASCUS-LSIL Triage-Study (ALTS)

3488 mulheres com Papanicolaou

LSIL (Baixo Grau)

ASCUS

- Colposcopia (1163)
- HC2 DNA-HPV (1161)
- CO ThinPrep (1164)

Detecção de
NIC II,III ou CA

Journal of the National Cancer Institute,
Vol. 93, No. 4, 293-299, February 21, 2001

ASCUS-LSIL Triage-Study (ALTS)

3488 mulheres com Papanicolaou

LSIL (Baixo Grau)

➤ 82.9% (532 de 642) foram positivas para HR DNA-HPV (alto risco)

J Natl Cancer Inst. 2000 Mar 1;92(5):397-402.

Cox JT, Koutsky L, Schiffman M, Solomon D.

ASCUS-LSIL Triage-Study (ALTS)

3488 mulheres com Papanicolaou

ASCUS

- 20-60% se associam a LIE
- 30-50 % se associam ao HPV de Alto Risco
- 5,1 % tiveram diagnóstico de NIC III

ASCUS-LSIL Triage-Study (ALTS)

 ASCUS → 5,1 % tiveram NIC III

Teste de DNA

- Sensibilidade
96.3% para NIC III
95.9% para NIC II
- Valor Preditivo Negativo
98.9% para NIC II
99.5% para NIC III

Citologia Oncótica

Sensibilidade
44,1% para NIC III
(OBS.: Amostra única)





Teste de DNA-HPV em ASCUS



INDICA :

- SE NEGATIVO:

SEM LESÃO → TRIAGEM

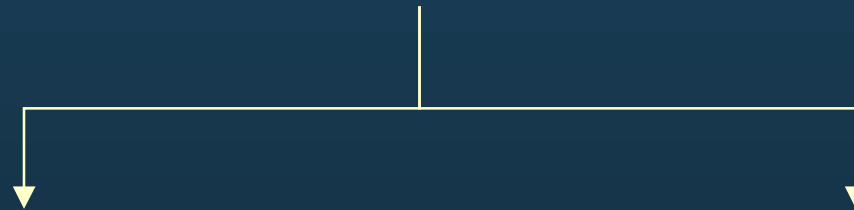
- SE POSITIVO :

PROVÁVEL LESÃO → COLPOSCOPIA



Teste de DNA-HPV em ASCUS

Laudo inicial: ASCUS
HPV DNA POSITIVO



Interpretativo

- Nota : Em combinação os achados são consistentes com LSIL

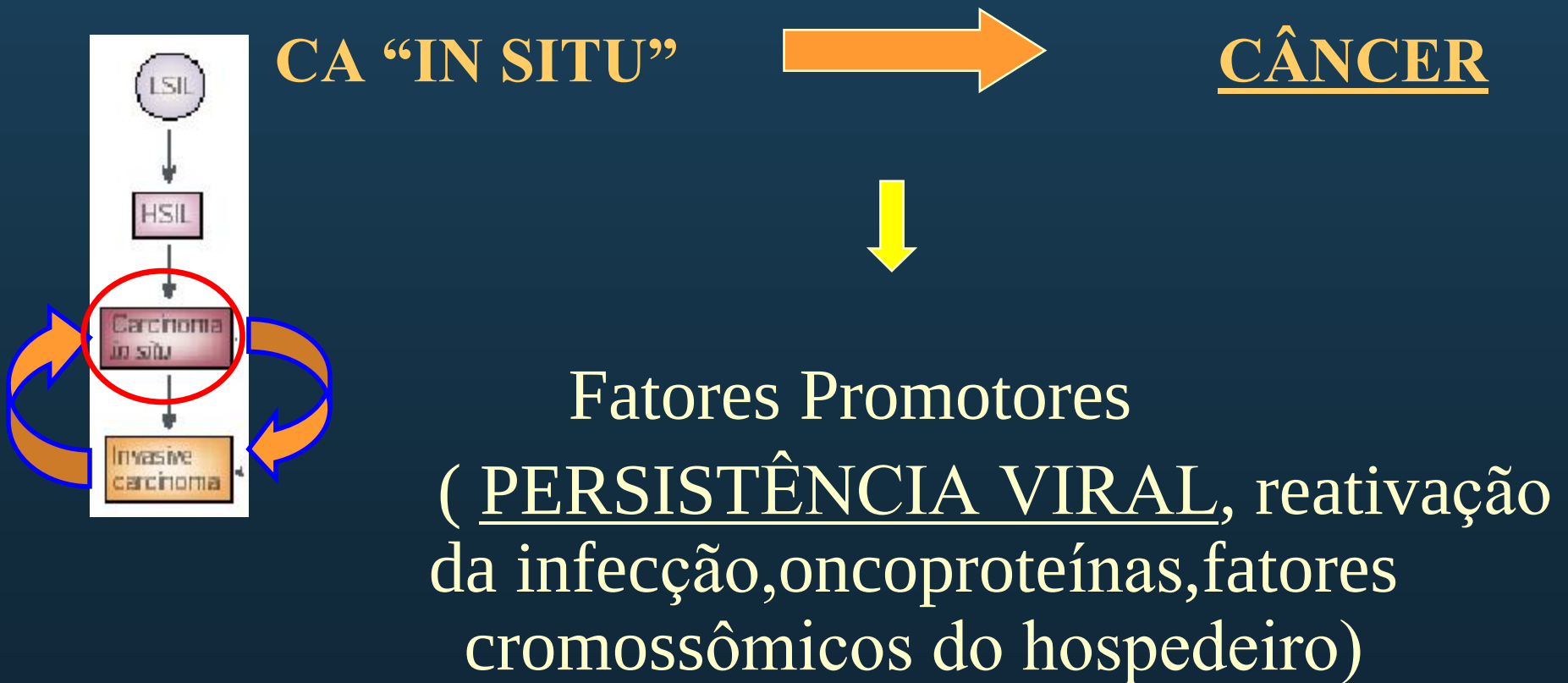
Probabilístico

- Os achados sugerem entre 10 a 20 % de uma HSIL subjacente

Robert Kurman Baltimore, US,
Florianópolis, 2001

Carcinoma “in situ”

Sabemos:





Carcinoma “in situ”

Sabemos:

CA “IN SITU”  CÂNCER

Esponetaneamente

NIC III	24 meses	20 anos
<u>Progressão/CA invasor</u>	<u>1.44%</u>	<u>20%</u>
Regressão	35.03%	80%

Carcinoma “in situ”

Sabemos:

CA “IN SITU” → CÂNCER

↓
CONIZAÇÃO CERVICAL →

DEPOIS (?) → SEGUIMENTO —→ DOENÇA RESIDUAL
CURADA

Doença residual pós conização

- Diagnóstico pós conização
- Carcinoma invasor
- Lesão Intraepitelial Escamosa
- Taxa de Recidiva
- 50-60% de recidiva
- 20-80 % não terão doença residual
- **Margens livres:** 4% terão doença residual no seguimento

Alex Ferenczy Quebec, Florianópolis 2001

Uma et al. Gynecolo Oncol 67:1997

Murdoch et al , Br J Obstet Gynecol 99:1992

Doença residual pós conização

- Histerectomia pós cone (CA microinvasivo)
- 163 casos, 1967 a 1994 (Unicamp)
- Profundidade de invasão
- Extensão lateral da lesão
- Lesão unifocal ou extensa
- Invasão vascular
- Sinais morfológicos de infecção pelo HPV
- Margens cirúrgicas livres ou comprometidas

Gynecol Oncol 1997 Jun;65(3):437-40..

Gurgel MS, Bedone AJ, Andrade LA, Panetta K

Doença residual pós conização

- Conclusão:
- Neoplasia residual na histerectomia foi mais frequente quando as margens do cone estavam comprometidas e quando havia sinais de infecção pelo HPV.

Gynecol Oncol 1997 Jun;65(3):437-40..

Gurgel MS, Bedone AJ, Andrade LA, Panetta K

Doença residual pós conização

	<u>LIE Residual</u>	
Conizadas	SIM	NÃO
71 Pacientes	29	42
% DNA-HPV	96	0

Uma et al. Gynecolo Oncol 67:1997

Doença residual pós conização

- 699 pacientes (electrosurgical)
- Doença residual: 38 pacientes (5.4%)

Nenhum destes fatores influenciou

- Idade da paciente
- Período de tempo
- Tamanho da lesão
- Sítio da lesão
- Grau do NIC
- Tamanho do cone
- Profundidade do cone
- **Margens Cirúrgicas**

Gynecol Oncol 2002 Apr;85(1):119-24

Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, Bonavita B, Marinelli M,
Rubino A, Rambelli V, Santini D, Cristiani P, Bucchi L.

Doença residual pós conização

- 79 cones pacientes com NIC III

- Margens positivas

47(59,5%)

- DNA HPV

POS 37 (78,7%)

NEG 10 (21,3%)

Doença residual:
31/47 pacientes (66%)

Não houve Doença Residual:
Nos casos HPV NEG

Gynecol Oncol 2001 Jul;82(1):177-80

Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC.

Doença residual pós conização

- 79 cones pacientes com NIC III

- Margens negativas

32(59,5%)

- DNA HPV

POS 7 (22%) *

NEG 25 (78%)

* Doença residual:

1/7

Gynecol Oncol 2001 Jul;82(1):177-80

Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC.

Doença residual pós conização

- 184 Mulheres
- NIC II/III Pós Cone
- Doença Residual – 29 (15,8%)

Sensibilidade:

PAP: 62% DNA-HPV: 90%

- Valor Preditivo Negativo
(PAP normal + HPV Negativo) : 99 %

Doença residual pós conização

Revisão de 9 estudos de recorrência de LIE pós
cone

- 
- 90-100% destes casos são HPV (+)
 - Mulheres HPV (-) provavelmente não terão doença recorrente

Doença residual pós conização

1. O DNA-HPV no CA SITU” (NIC III) é o melhor indicador de doença residual pós cone, identificando a doença que irá progredir
2. Teste de DNA-HPV:
 - Sensibilidade elevada
 - Valor Preditivo Negativo elevado
 - Deve ser utilizado no controle terapêutico
3. Margens Cirúrgicas:
 - Não têm Valor Preditivo

TABLA XII

Seguimiento pos Tratamiento de la CIN

- Control clínico al mes
- Citología, Colposcopia y eventual Biopsia, cada 4 meses
- Margen endocervical afectado: Legrado endocervical
- Dos controles negativos: Determinar VPH-AR
 - VPH-AR Positivo : seguir controles cada 6 meses
 - VPH-AR Negativo : devolver al programa de cribado y seguir con revisiones anuales

Câncer do colo do útero

1. Prevalência alta
2. Mortalidade alta
3. Evolução crônica
4. Pode ser detectado em uma fase precoce
5. Pode ser tratado em uma fase precoce

Prevenção do câncer do colo uterino

Por que?



É possível?

De que forma?

Prevenção do câncer do colo uterino



De que forma?

Citologia

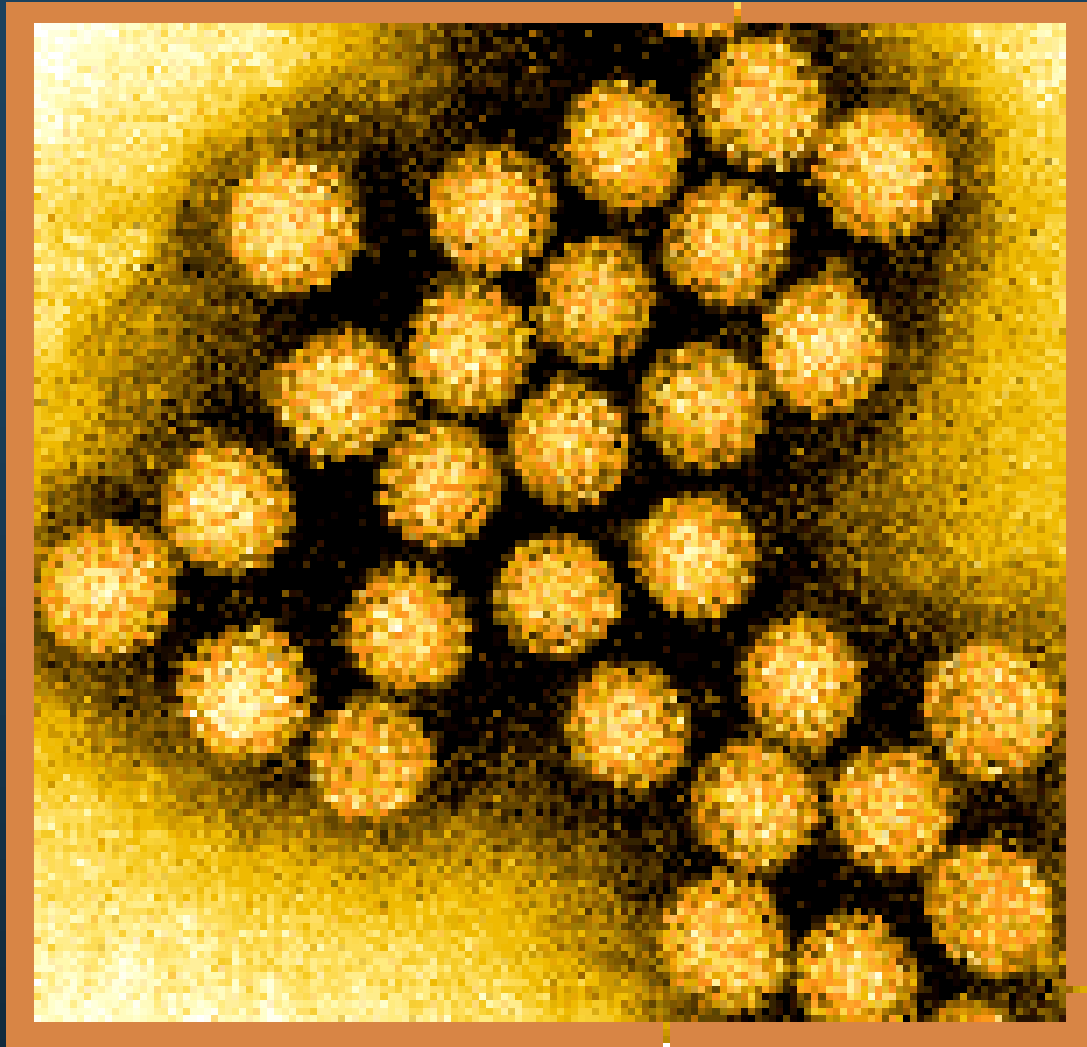
1. Detecta atipias celulares,
2. Alteração compatível com LIE: a paciente é submetida à colposcopia e biópsia dirigida

Teste de DNA?

1. Seleciona casos que podem evoluir para NIC II ou III, afastando os que não evoluirão, funcionando como marcador de NIC III (*ZIELINSKI D.G, et al., 2001; CUZICK, 2001*).
2. Controle terapêutico para doença residual pós-cone.



- Pequenos
- Oncogênicos
- Livres de lipídios
- Similares à Microscopia Eletrônica



❖ Os Papilomavírus são encontrados em animais mamíferos e em somente uma espécie de ave: o tentilhão.

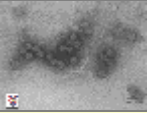
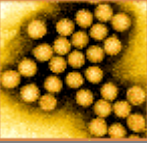
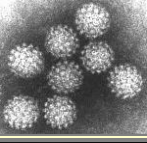
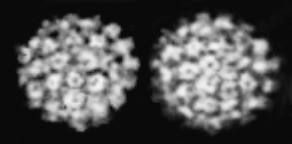
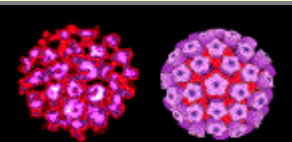
Family or Unassigned genus	Nature of the genome	Presence of an envelope	Morphology	Genome Configuration	Genome Size kbp or kb	Host
Iridoviridae	dsDNA	-	isometric	1 linear	140-383	Vertebrates/Invertebrates
Phycodnaviridae	dsDNA	-	isometric	1 linear	160-380	Algae
Baculoviridae	dsDNA	+	bacilliform	1 circular supercoiled	80-180	Invertebrates
Herpesviridae	dsDNA	+	isometric	1 linear	125-240	Vertebrates
Adenoviridae	dsDNA	-	isometric	1 linear	28-45	Vertebrates
Rhizidiovirus	dsDNA	-	isometric	1 linear	27	Fungi
Polyomaviridae	dsDNA	-	isometric	1 circular	5	Vertebrates
Papillomaviridae	dsDNA	-	isometric	1 circular	7-8	Vertebrates
Polydnaviridae	dsDNA	+	rod, fusiform	multiple supercoiled	150-250	Invertebrates
Ascoviridae	dsDNA	+	reniform	1 linear	100-180	Invertebrates
Inoviridae	ssDNA	-	filamentous	1 + circular	7-9	Bacteria, Mycoplasmas
Microviridae	ssDNA	-	isometric	1 + circular	4-6	Bacteria, Spiroplasmas

Papovaviridae - Papovaviruses

[ICTV - Datas](#)

[Links!](#)

[Tutorial](#)

Family	Genus	EM Images	Example Virus	Diseases
Papovaviridae	• Polyomavirus	N/A	murine polyomavirus	
		N/A	Rabbit (Shope) Papillomavirus	
			an animal papillomavirus	
			multiple human papillomaviruses	
			a human papillomavirus	
	• Papillomavirus		a human papillomavirus	
			A model of the papillomavirus capsid is shown beside a computer colorized EM image.	
			a human papillomavirus	

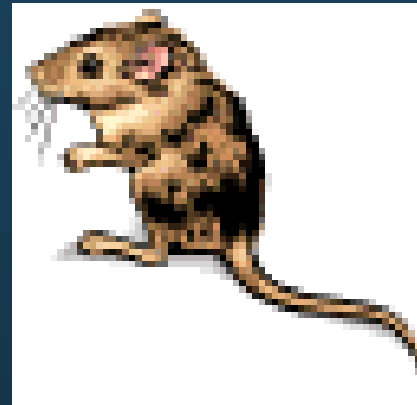
Melnich 

PAPPOVAVÍRUS :

➤ Papilomavírus



➤ Polyomavírus



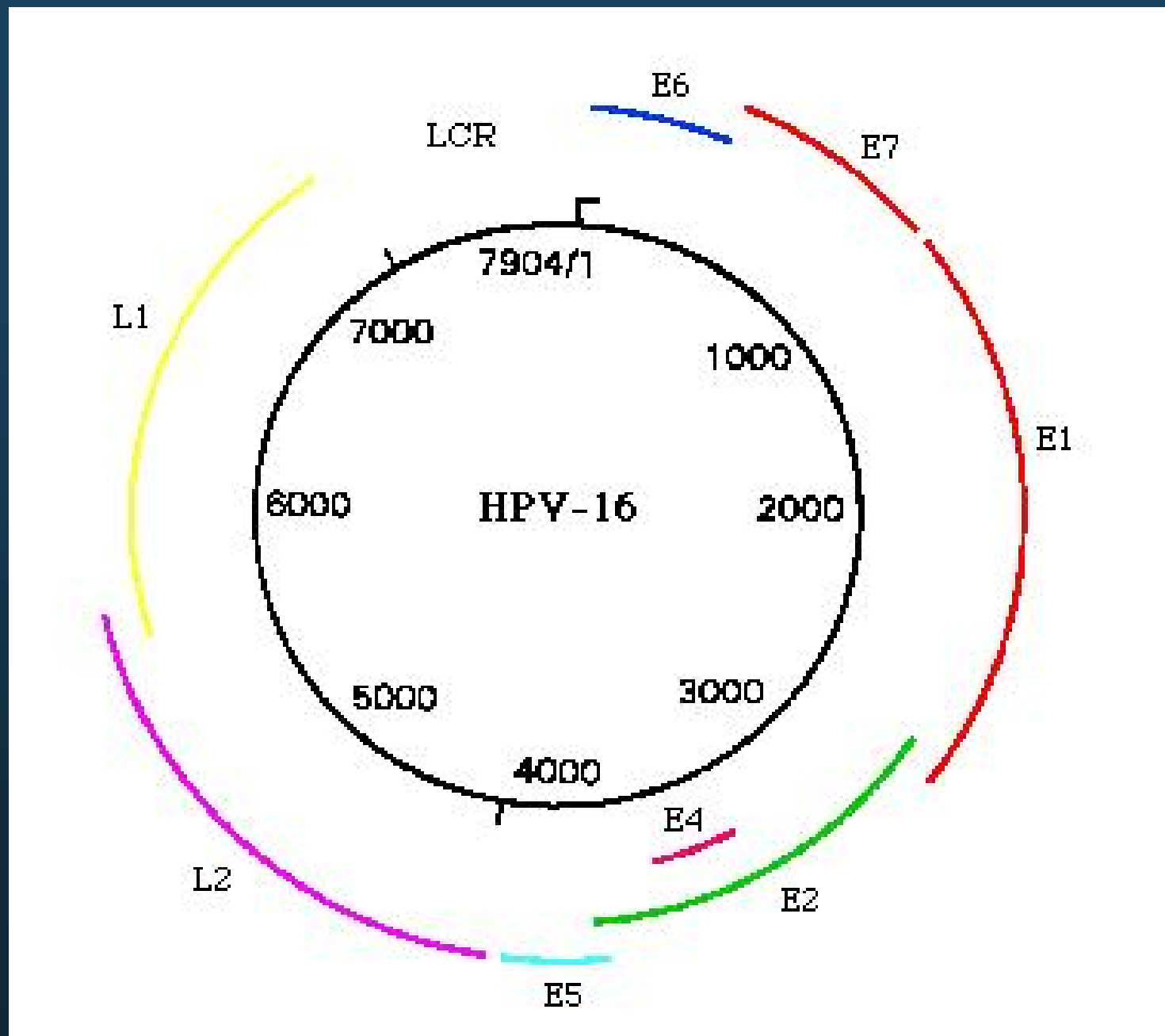
➤ “Vacuolating
vírus” (SV 40)



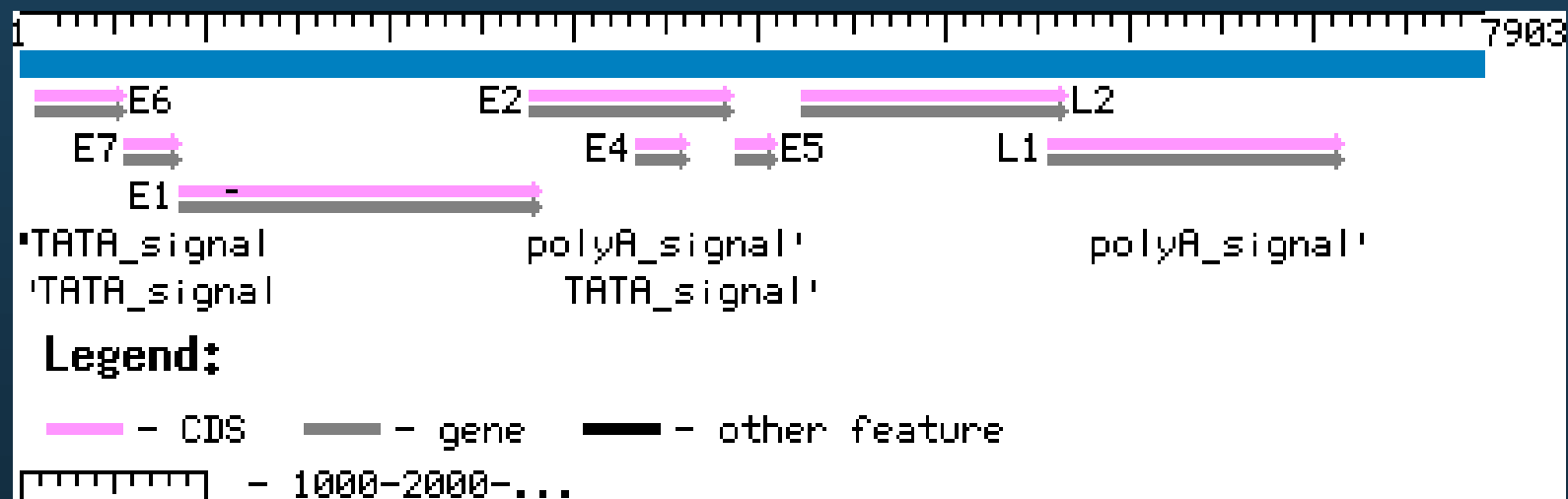


➤ 1966 The International Committee on Nomenclature of Viruses (ICNV) foi estabelecido no International Congress of Microbiology in Moscow

➤ 1973 The International Committee on Nomenclature of Viruses (ICNV) se transformou em International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Hoje o ICTV opera sob as auspícios da Virology Division of the International Union of Microbiological Societies. O ICTV tem 6 *Subcomitês*, 45 *Grupos de Estudo*, e 400 virologistas participantes.



Human papillomavirus type 16, complete genome [1..1000]



PRIMERS DE L1 (My09 e My11) 6583-6602/7015-7034 (GP5+ e GP6+) 6624-6649/6719-6746

6541 TCTATCCC AAATATTCAA TAAACCTTAT TGGTTACAAC GAGCACAGGG CCACAATAAT
AGATACGGG TTTATAAGTT ATTTGGAATA ACCAATGTTG CTCGTGTCCC GGTGTTATTA

6601 GGCATTTGTT GGGGTAACCA ACTATTTGTT ACTGTTGTTG ATACTACACG CAGTACAAAT
CCGTAAACAA CCCCATTTGGT TGATAAACAA TGACAACAAC TATGATGTGC GTCATGTTTA

6661 ATGTCATTAT GTGCTGCCAT ATCTACTTCA GAAACTACAT ATAAAAATAC TAACTTTAAG
TACAGTAATA CACGACGGTA TAGATGAAGT CTTTGATGTA TATTTTTATG ATTGAAATTC

6721 GAGTACCTAC GACATGGGGA GGAATATGAT TTACAGTTTA TTTTCAACT GTGCAAATA
CTCATGGATG CTGTACCCCT CTTATACTA AATGTCAAAT AAAAAGTTGA CAGTTTTAT

6781 ACCTTAACTG CAGACGTTAT GACATACATA CATTCTATGA ATTCCACTAT TTTGGAGGAC
TGGAATTGAC GTCTGCAATA CTGTATGTAT GTAAGATACA TAAGGAGATA AAACCTCCTG

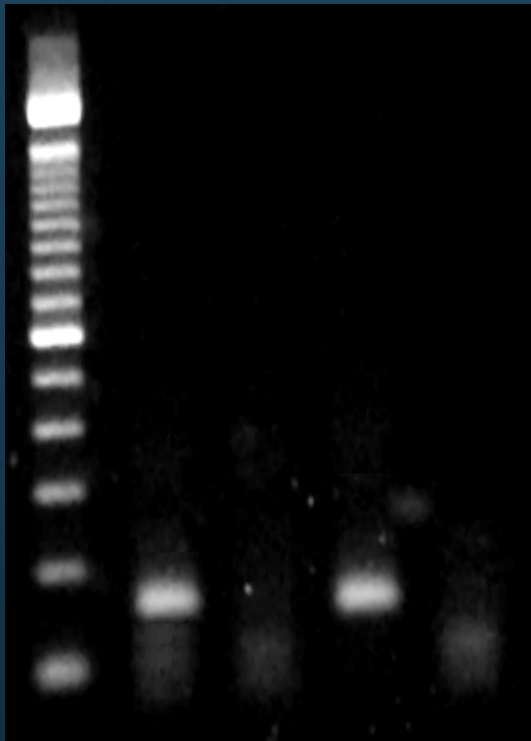
6841 TGGAATTTTG GTCTACAACC TCCCCCAGGA GGCACACTAG AAGATACTTA TAGGTTTGTA
ACCTTAAAAC CAGATGTTGG AGGGGGTCCT CCGTGTGATC TTCTATGAAT ATCCAAACAT

6901 ACCCAGGCAA TTGCTTGTC AAAACATACA CCTCCAGCAC CTAAAGAAGA TGATCCCCTT
TGGGTCCGTT AACGAACAGT TTTTGTATGT GGAGGACGTG GATTTCTTCT ACTAGGGGAA

6961 AAAAAATACA CTTTTTGGGA AGTAAATTTA AAGGAAAAGT TTTCTGCAGA CCTAGATCAG
TTTTTTATGT GAAAAACCCT TCATTTAAAT TTCCTTTTCA AAAGACGTCT GGATCTAGTC

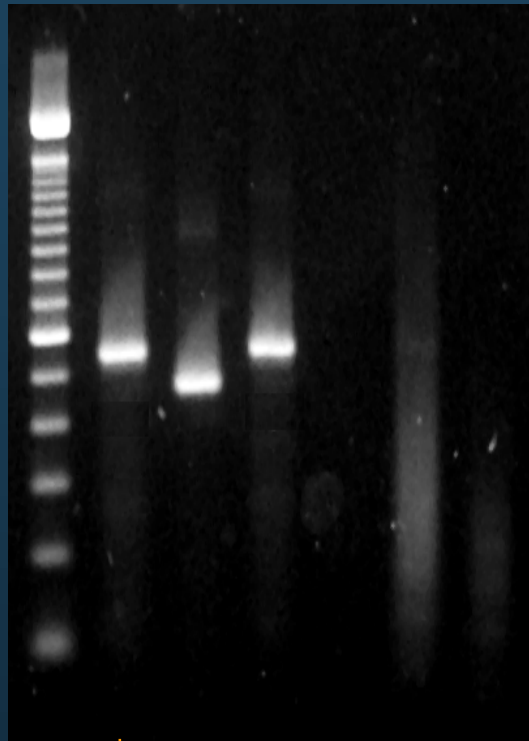
7021 TTTTCTTTAG GACGCAAATT TTTACTACAA GCAGGATTGA AGGCCAAACC AAAATTTACA
AAAGGAAATC CTGCGTTTAA AAATGATGTT CGTCCTAACT TCCGGTTTGG TTTTAAATGT

GP5+/6+



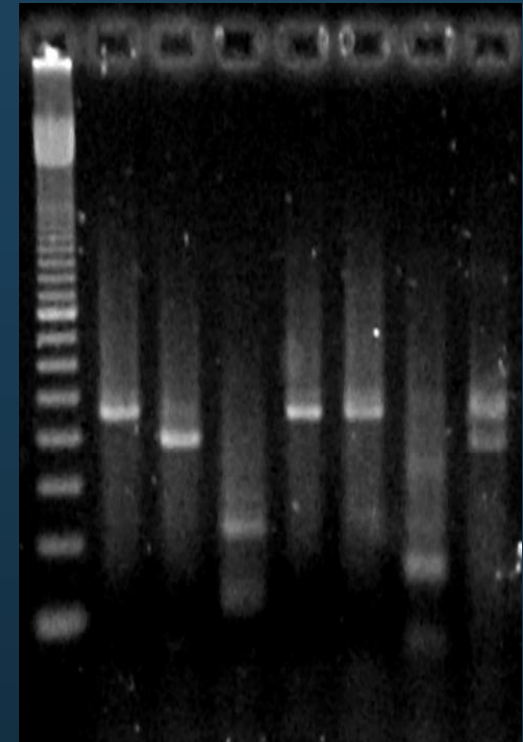
• HPV +/- • Controles +/-

MY 09/11



• β globina (casos 1 e 2)

RFLP



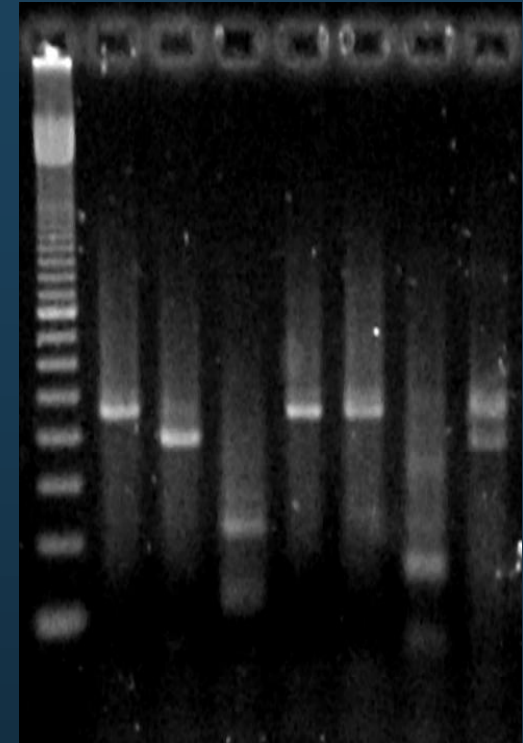
• HPV – (contr) + MY

• Água + β globina

• HPV +/-

RFLP

- *Digestão enzimática e análise pelo polimorfismo dos tamanhos dos fragmentos de restrição*
- *Sete enzimas de restrição: Bam H1, Dde I, Hae III, Hinf I, Pst I, Rsa I e Sau3AI*



BERNARD et al.(1994)

Marcos Históricos

Primeiras observações

- 1907 - Ciuffo : Afirma que as **Verrugas da pele** têm **Etiologia Viral** (auto-inoculação)
- 1924 - Serra confirma a **Etiologia Viral das Verrugas Genitais** retirando extratos filtrados de condiloma de pênis para produzir verrugas genitais em voluntários
- 1933 – Richard Shope isolou o PV de coelhos selvagens mostrando que **Papilomas** podem ser causados por agentes filtrados transmitidos através da pele escarificada

Teorias sobre a natureza do vírus

➤ 1949 Teoria Unicista

- (Microscopia Eletrônica) : Condições benignas, Verrugas de Pele e Genitais e Papiloma de Laringe teriam o mesmo agente etiológico.

➤ 1969 Teoria Pluralista

- Almeida e col (Imunomicroscopia Eletrônica) : Diferenças antigênicas entre vírus das Verrugas Genitais dos presentes em Verrugas de Pele, embora houvesse cruzamentos antigênicos.

Meados de 1970
*Zur Hausen - Sugere associação
entre HPV e Câncer Genital*

- Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res 1976;36:530.
- Meisels A. Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. Acta Cytol 1976;20:505.
- Purola E, Savia E. Cytology of gynecologic condyloma. acuminatum. Acta Cytol 1977;21:26.

1974

*Vírus de diferentes lesões
verrucosas são diferentes*

- Hibridização Molecular (e Endonucleases de Restrição) entre extratos de diferentes lesões verrucosas :
- DNAs de condilomas genitais e verrugas laríngeas não se hibridizavam .

1976-1977

*Estudos epidemiológicos
Implicam o HPV na etiologia do
câncer genital.*

- Kessler IL. Human cervical cancer as a venereal disease.
Cancer Res 1976;36:783
- Zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible
role in squamous cell carcinomas.
Curr Top Microbiol Immunol 1977;78:1.

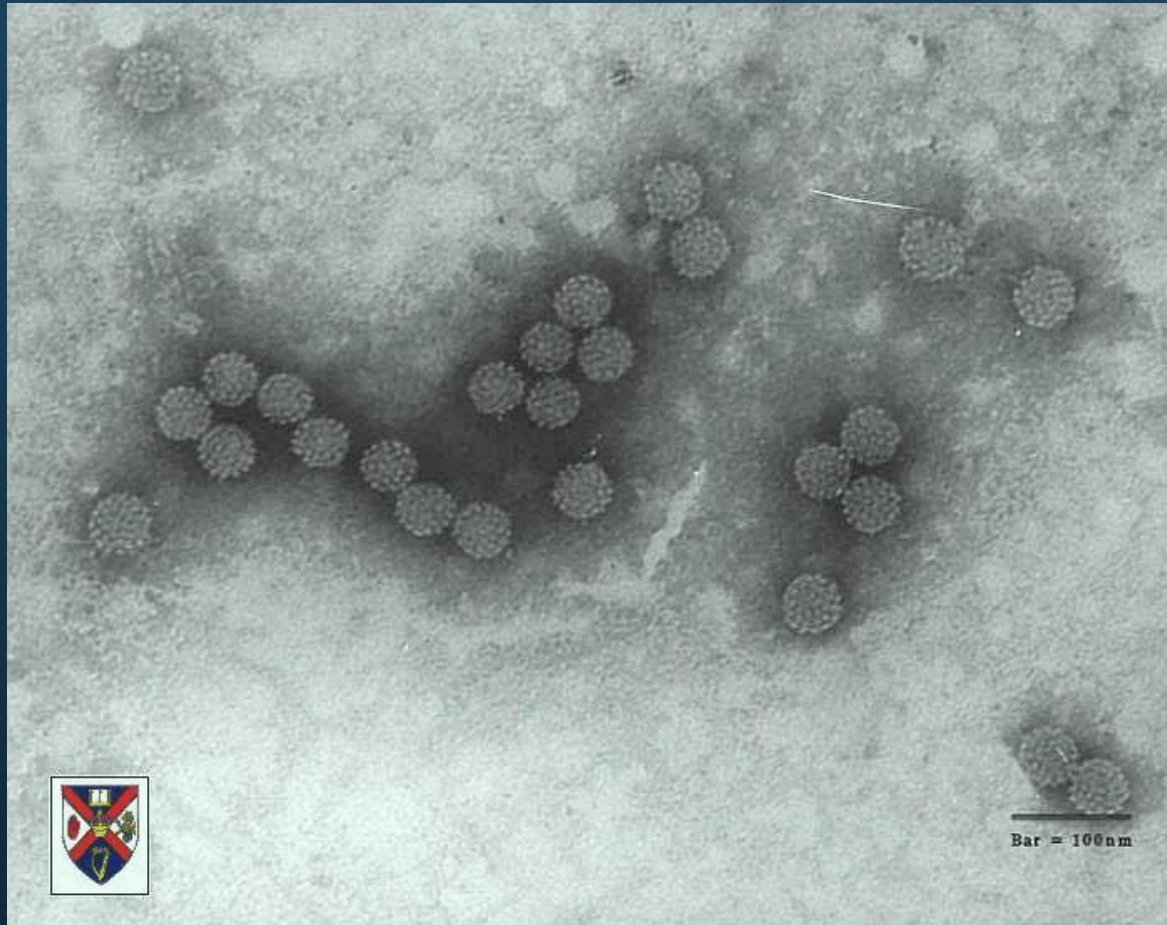
1978

Primeiros estudos com Microscopia Eletrônica

Della Torre G, Pilotti S, De Palo G, Rilke F. *Viral particles in cervical condylomatous lesions. Tumori 1978;64:549.*

Hills E, Lavery CR. Electron microscopic detection of papilloma virus particles in selected koilocytotic cells in a routine cervical smear.

Acta Cytol 1979;23:53.



Anos 80

Primeiras seqüências genéticas: HPV 6 HPV 11 HPV 16

- 1981 - Viliens e col produziram o primeiro clone de DNA de HPV, HPV-6, extraído de verrugas genitais.
- 1982 - Gissmann e col Extraíram o HPV-11 de papiloma de laringe. Foi também extraído de condilomas acuminados genitais e "Buschke Lowenstein tumors".
- 1983 - Detectado HPV-16 de cânceres cervicais (61,1%), doença de Bowen e papulose bowenóide .

1983

*Zur Hausen - Identifica os HPVs
16 e 18 em 70% dos cânceres cervicais.*

- Durst M, Gissmann L, Idenburg H, Zur Hausen H.
A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its
prevalence in cancer biopsy samples from different geographic
regions.
Proc Natl Acad Sci USA 1983;80:3812.
- Boshart M, Gissman L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen.
W, Zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence.
in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical
cancer. EMBO J. 1984;3:1151.

1995

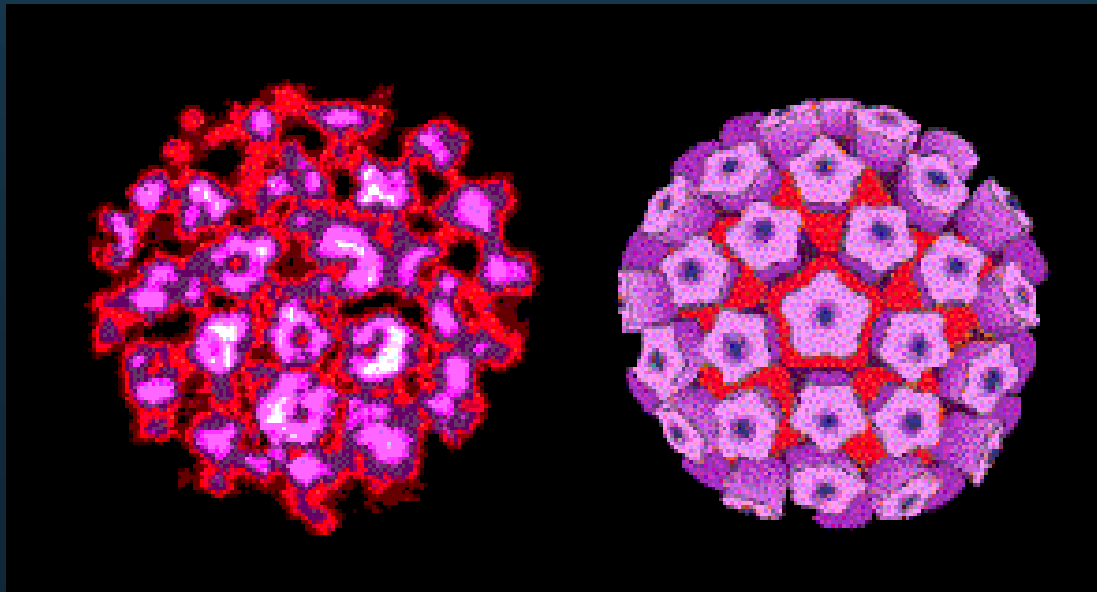
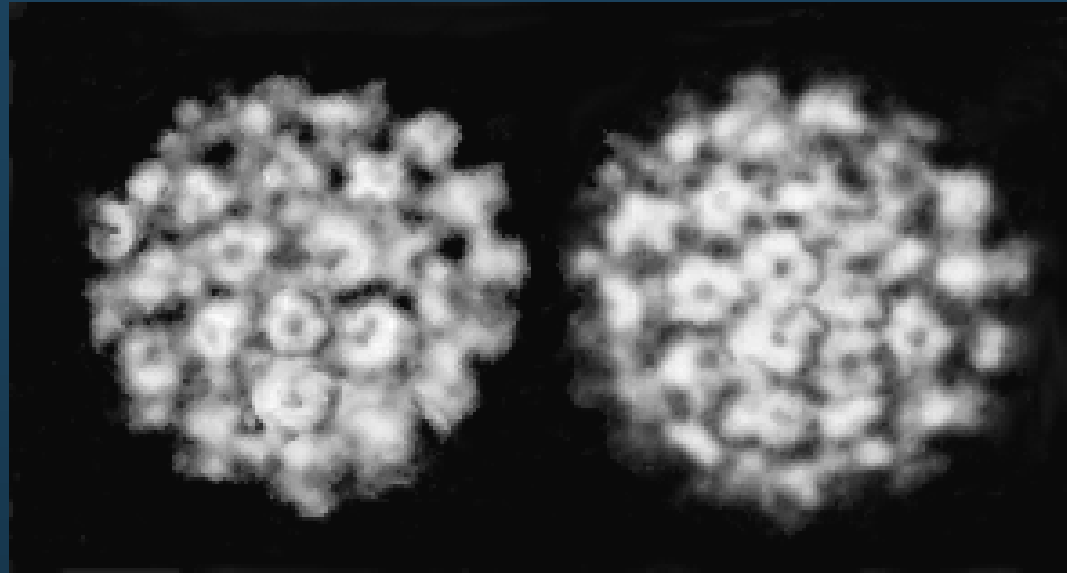
*Evidências Epidemiológicas da
Etiologia Viral do Câncer
F.X.Bosch, Barcelona, Espanha*

- **Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: A Worldwide Perspective**

[J Natl Cancer Inst 87:796-802, 1995]

F. Xavier Bosch, M. Michele Manos, Nubia Muñoz, Mark Sherman, Angela M. Jansen, Julian Peto, Mark H. Schiffman, Victor Moreno, Robert Kurman, Keerti V. Shah, International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group

- ❖ International Agency for Research on Cancer (IARC) is part of the [World Health Organization](#)



Tipos Virais

1996

✓ *77 tipos de HPV haviam sido identificados*

❖ Estima-se que mais de 30,000 vírus estejam sendo estudados em diversos laboratórios do mundo

❖ Hoje, o ICTV reconhece mais de 3.600 espécies de vírus.

Papillomavirus infections--a major cause of human cancers.
Zur Hausen H Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg,
Germany.

Biochim Biophys Acta 1996 Oct 9;1288(2):F55-78

Tipos de HPV

❖ 1976 - 4

❖ 1980- 6

❖ 1982- 13

❖ 1983- 24

❖ 1986- 40

❖ 1989- 60

❖ 1997- 77

❖ 2004- 83

❖ 2005- 100

<ftp://ftp-t10.lanl.gov/pub/papilloma/GenBank-files/Human-papilloma>

<http://hpv-web.lanl.gov/stdgen/virus/hpv/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/VIRUSES/151340.html>



TABLA I

Tipos de VPH

Bajo riesgo oncogénico (VPH-BR)

6, 11,

40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Alto riesgo oncogénico (VPH-AR)

16, 18,

31, 33, 35, 39, 45

51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82

*Advance for Administrators of the
Laboratory , May 2001, Vol.10 N.05 P.69
David A Baunoch, PhD*

23 tipos ano-genitais

- Alto risco : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,52, 56, 58, 59, 68
- Baixo Risco : 6, 11, 42, 43, 44

*Advance for Administrators of the
Laboratory , May 2001, Vol.10 N.05 P.69*

David A Baunoch, PhD

- Somente determinados tipos de HPV são ligados ao câncer cervical. Estes são chamados de alto risco.
- Os tipos de HPV que causam verruga genital externa elevada não estão associados ao câncer. Estes são chamados de baixo risco.

Diferença entre os grupos de alto e baixo risco

→ Papel transformante dos produtos
dos genes E6 e E7 (oncoproteínas)



David A Baunoch

- Advance for Administrators of the Laboratory , May 2001, Vol.10 N.05 P.69.

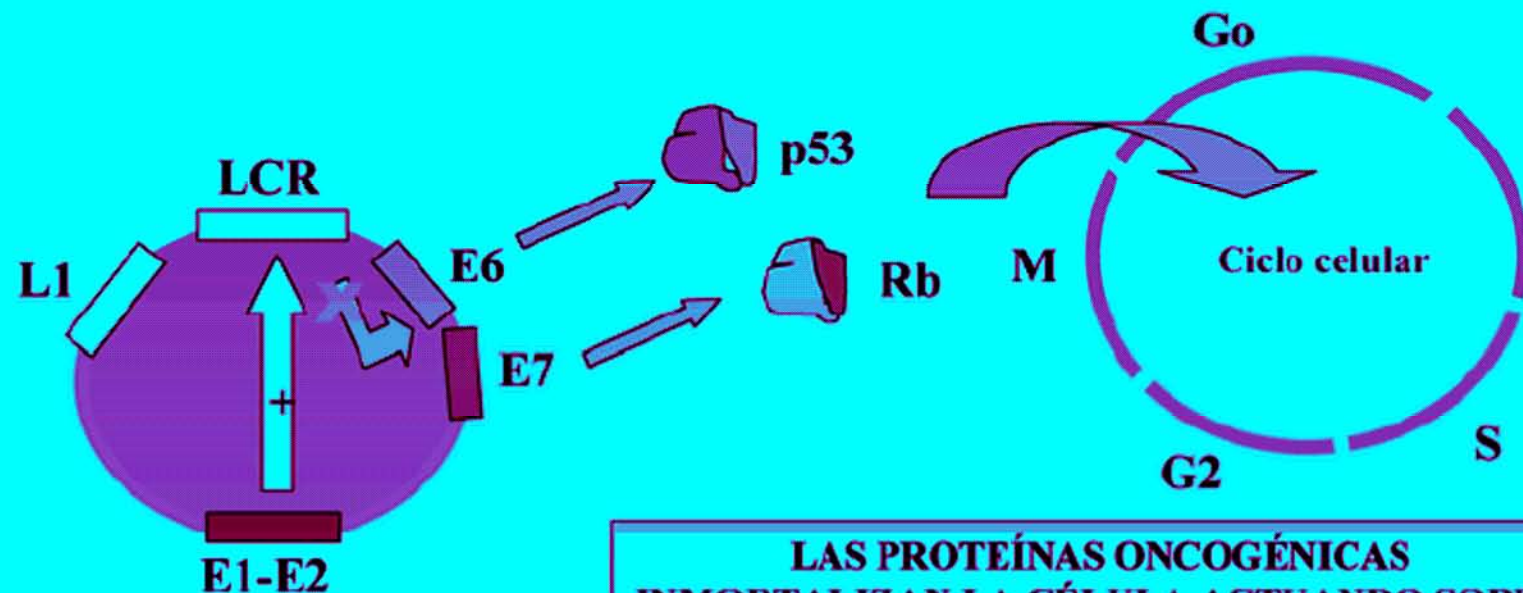
Helt AM e col.

- J Virol 2002 Oct;76(20):10559-68

Gene:	Function:
E1	Initiation of DNA replication
E2	Transcriptional regulation/ <u>DNA replication</u>
E3	???
E4	Disrupts cytoskeleton?
E5	Transforming protein, interacts with growth factor receptors
E6	Transforming protein, <u>binds to p53</u> leading to degradation
E7	Transforming protein, <u>binds to pRB</u>
E8	???
L1	Major capsid protein
L2	Minor capsid protein



FIGURA 2.
Oncogénesis por VPH (a).

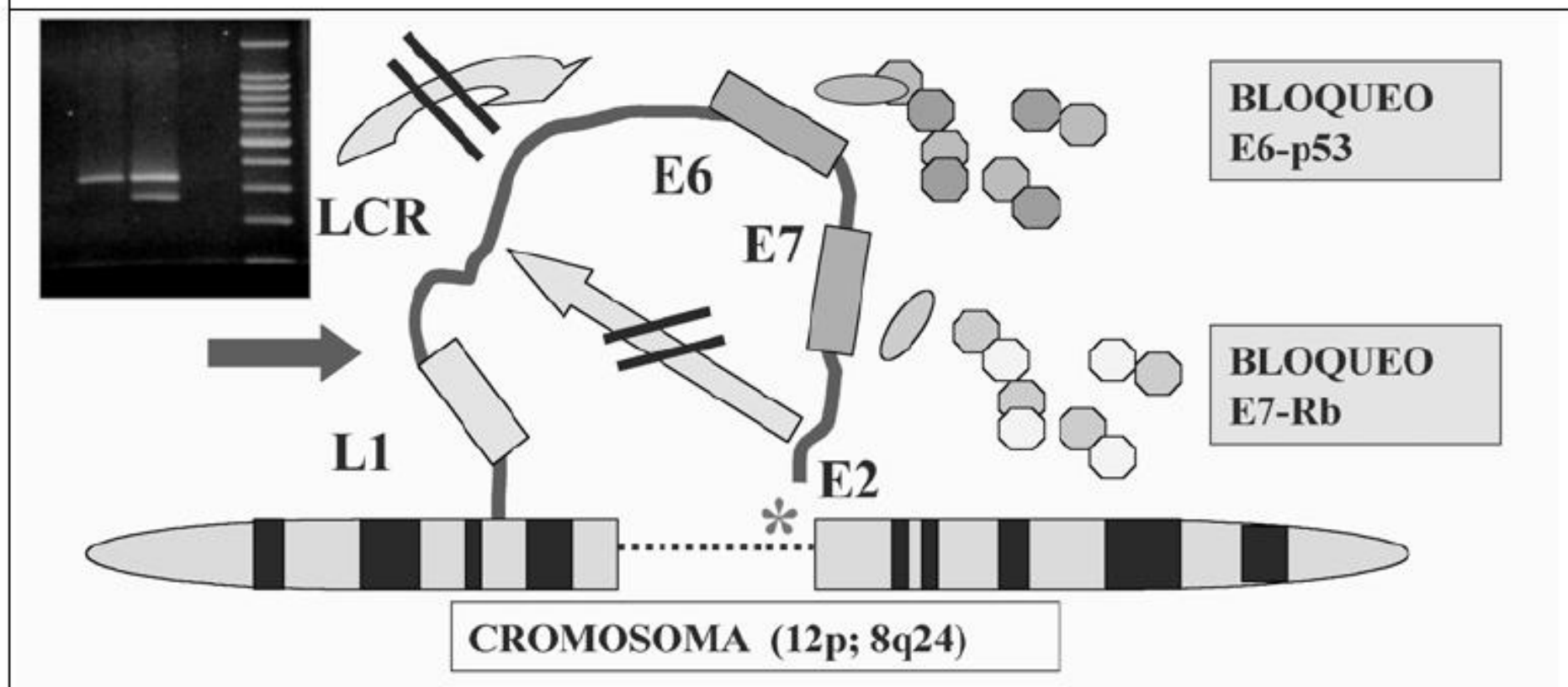


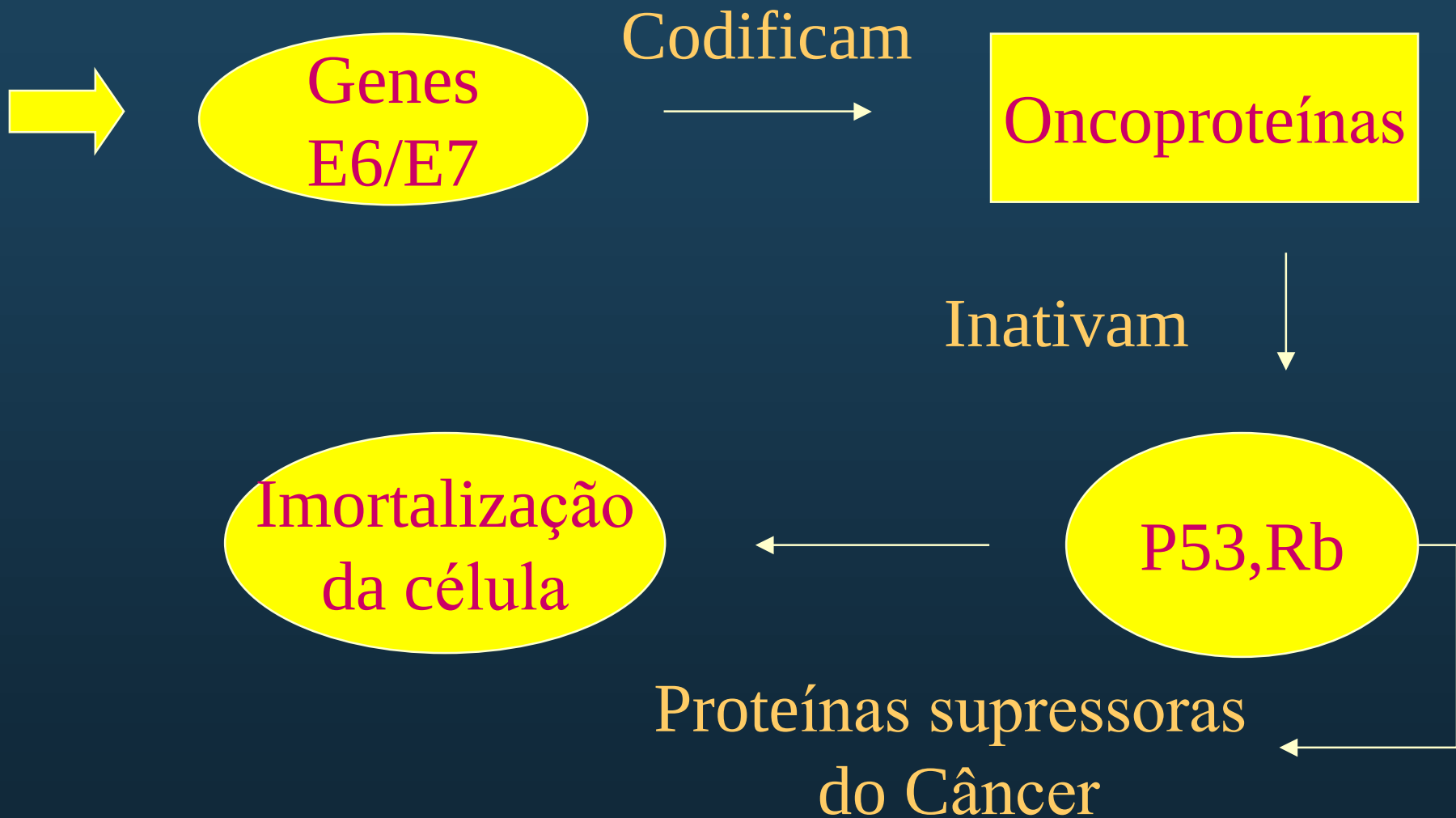
**LAS PROTEÍNAS ONCOGÉNICAS
INMORTALIZAN LA CÉLULA ACTUANDO SOBRE
EL CICLO CELULAR**



FIGURA 3.

Oncogénesis por VPH (b).





Prevalência:

<u>Tipo</u>	<u>Mulheres com CA</u>	<u>Mulheres sem Lesão</u>
16	50-60 %	20 %
18	10-12 %	10 %
31/45	4.5 %	8 %

F.X.Bosch IARC , Florianópolis 2001

Prevalência no Brasil:

- Estudo com 1501 mulheres sem história anterior de LIE (PCR)
 - Idade média = 35 anos
- 10, 3% de mulheres da população brasileira são HPV-DNA positivas

ASCO - American Society of Clinical Oncology, 1438-1999
Cunha F et al. 1999

Positividade de DNA HPV conforme o método

Bosch, Florianópolis

<u>Método</u>	<u>Câncer</u>	<u>Controle</u>
• FISH	➤ 93-100	• 0-63
• Dot Blot	➤ 30-40	• 1-3
• Southern Blot	➤ 25-36	• 4-6
• PCR (MY 09/11)	➤ 70-75	• 5-15
• PCR (GP 5+/6+)	➤ 90-95	• 5-20
• TS E7 , E1, CPI/II	➤ 100	



Muito obrigado

Paulo Newton Danzi Salvia
Médico Anátomo Patologista

paulo@citocamp.com.br
www.citocamp.com.br