

PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM CÂNCER DE MAMA

PREVALENCE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) IN BREAST CANCER

Cléssia Bezerra Alves Morato¹, Arthur Hipólito Pereira Leite¹,
João Luiz Quirino da Silva Filho^{1,2}, Jacinto da Costa Silva Neto^{1,3}

¹Pós-graduação em Citologia Clínica/Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

²Faculdade de Interação do Sertão, Serra Talhada-PE, Brasil.

³Departamento de Histologia e Embriologia/ Universidade Federal de Pernambuco.

Resumo

O câncer de mama é a neoplasia de maior incidência entre as mulheres mundialmente. No Brasil esta patologia é a principal causa de morte por neoplasias na população feminina. O HPV é um vírus que está associado ao desenvolvimento de diversas neoplasias em seres humanos, pois apresentam oncoproteínas que desregulam o ciclo celular facilitando o aparecimento de células tumorais. O presente estudo tem como objetivo avaliar a prevalência do HPV em tecidos tumorais mamários, os tipos virais mais frequentes nesse tipo de neoplasia e a avaliação da expressão das oncoproteínas E6 e E7, afim de verificar a influência do HPV na carcinogênese mamária. Foi realizada uma revisão bibliográfica com pesquisa em banco de dados online. De acordo com as pesquisas analisadas foram encontrados HPV de alto e baixo risco em amostras de tumores de mama, os principais tipos encontrados foram os de alto risco sendo mais incidente os tipos 16 e 18, verificou-se também que mulheres que apresentaram neoplasia cervical prévia por HPV desenvolveram neoplasia mamária mais precocemente, em relação as oncoproteínas virais E6 e E7 observaram que a sua atividade aumenta de acordo com a progressão tumoral. Conclui-se que o HPV está presente em tecidos tumorais mamários na maioria das pesquisas analisadas, que algumas populações apresentam maior prevalência do HPV, os tipos virais de alto risco estão associados ao desenvolvimento tumoral e que a atividade das oncoproteínas E6 e E7 está aumentada em tumores em estágios avançados. É importante que políticas públicas de saúde sejam desenvolvidas a fim de promover meios de triagem, prevenção e diagnóstico precoce através da identificação do HPV, visto que é um vírus oncogênico que aumenta a probabilidade do desenvolvimento tumoral mamário.

Palavras-chaves: HPV, Câncer de mama. Papilomavirus humano. Imunohistoquímica.

Abstract

Breast cancer is the most prevalent neoplasm among women globally. In Brazil this pathology is the main cause of death due to neoplasias in the female population. HPV is a virus that is associated with the development of various neoplasms in humans because they present oncoproteins that deregulate the cell cycle, facilitating the appearance of tumor cells. This study aims to evaluate the prevalence of HPV in mammary tumor tissues, the most frequent viral types in this type of neoplasm, and the evaluation of the expression of E6 and E7 oncoproteins to verify the influence of HPV on mammary carcinogenesis. A bibliographic review was performed with online database search. According to the researchers analyzed, high and low risk HPV were found in samples of breast tumors, the main types found were those of high risk, being more incidental types 16 and 18, it was also verified that women who presented neoplasia cervical cancer by HPV have developed breast neoplasm earlier than the viral oncoproteins E6 and E7 have observed that their activity increases according to tumor progression. It is concluded that HPV is present in mammary tumor tissues in the majority of studies analyzed, that some populations have a higher prevalence of HPV, high-risk viral types are associated with tumor development and that the activity of the E6 and E7 oncoproteins is tumor in advanced stages. It is important that public health policies are developed in order to promote means of screening, prevention and early diagnosis by identifying HPV, since it is an oncogenic virus that increases the likelihood of breast tumor development.

Key-words: Breast tumor. Human Papillomavirus. Immunohistochemistry.

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia de maior incidência entre as mulheres em todo o mundo, sendo considerada uma doença complexa que apresenta diferentes características celulares, moleculares, comportamento clínico e tratamento bastante variado. É a principal causa de morte em mulheres por neoplasias em países em desenvolvimento e a segunda maior causa de morte feminina por câncer nos países desenvolvidos (BRASIL, 2018; EGAWA et al, 2015; STANLEY et al, 2007).

É considerado um importante problema de saúde pública no mundo, no Brasil o câncer de mama é o tipo mais frequente entre as mulheres, excluindo o câncer de pele não melanoma, a estimativa do câncer de mama para 2018 é de aproximadamente 60 mil novos casos, com taxa de mortalidade ainda elevada apresentando 12,9 mortes por 100.000 mulheres, as regiões com maior frequência são as regiões Sul e Sudeste. No Nordeste estima-se aproximadamente 39 novos casos por 100.000 mulheres com câncer de mama e em Pernambuco a estimativa é de 53,12 casos de câncer de mama por 100.000 mulheres. A taxa de sobrevida nos últimos cinco anos aumentou na maioria dos países desenvolvidos, no Brasil a taxa de sobrevida também aumentou, embora seja considerado país em desenvolvimento (BRASIL, 2018).

O câncer de mama é uma patologia e possui como principais fatores desencadeantes a idade acima de 50 anos, estilo de vida (consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, exposição à radiação ionizante), história reprodutiva, histórico de câncer de mama na família e mutações genéticas. Nos últimos anos alguns vírus potencialmente carcinogênicos tem sido associado ao desenvolvimento de neoplasias, entre eles o *Papilomavirus humano* (HPV) e o vírus Epstein Barr, embora estudos adicionais sejam necessário visando compreender o papel desses vírus no desenvolvimento de câncer de mama (BRASIL, 2018; STANLEY et al, 2007).

Evidências apontam que infecções persistentes com variantes de *Papilomavirus humano* (HPV) e deficiências no sistema imunológico atuam de forma importante no processo de transformação epitelial (DE FREITAS, 2012; SOLOMON, 2005).

O presente estudo tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a influência do HPV no desenvolvimento do câncer de mama enfatizando a prevalência do HPV em tecidos tumorais mamários, os tipos de HPV mais frequentes nesse tipo de neoplasia e a avaliação da expressão das oncoproteínas E6 e E7, afim de verificar a influência do HPV na carcinogênese mamária.

CÂNCER DE MAMA

A mama é constituída por um epitélio secretor (parênquima) envolvido por um estroma de tecido conectivo e adiposo e uma rede de capilares. O tecido parenquimal é formado por dois tipos de células epiteliais: as luminais glandulares e as mioepiteliais basais. Essas células, junto com o estroma, são responsáveis por produzir os componentes da matriz extracelular, que assim como hormônios e fatores de crescimento são essenciais para o crescimento, funcionamento e morfogênese da glândula mamária (GUIMARÃES, 2008).

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

O câncer da mama é uma doença heterogênea que consiste de um número crescente de subtipos biológicos tumorais. Os tipos histológicos dessa neoplasia podem ser divididos em carcinomas não infiltrantes (*in situ*) e carcinomas infiltrantes (invasivo). Os carcinomas *in situ* (CIS) são identificados quando células tumorais estão presentes nos ductos ou lóbulos sem degradação da membrana basal ou invasão estromal. Os CIS podem ser subdivididos genericamente em carcinoma lobular *in situ* (LCIS) e carcinoma ductal *in situ* (DCIS) (GURGEL et al, 2013). Pacientes que apresentam alterações na região lobular têm um risco aumentado em 8 a 10 vezes de desenvolver câncer de mama, quando comparados com as mulheres sem esse diagnóstico (LI et al, 2015). Além destes dois tipos mais comuns de tumores de mama, também existem o carcinoma ductal invasivo e o carcinoma lobular invasivo, classificados como invasivos quando as células tumorais atravessam o estroma, estrutura presente nos limites dos ductos e

lóbulos mamários, os restantes são classificados como neuroendócrino, tubular, medular, cribiforme, apócrino, metaplásico, mucinoso, inflamatório, micropapilar, cístico, mucinóide e papilar (BRASIL, 2018; WEIGELT, 2009).

O tumor de mama apresenta alterações heterogêneas e complexas que apresentam diferentes características clínicas, diferentes formas de evolução da doença, resposta a tratamentos, graus de agressividade e prognóstico variado. Histologicamente, as neoplasias de mama se diferenciam com base na sua morfologia geral, principalmente, estágio tumoral e grau, tipo histológico de proliferação, status e metástases através da invasão de linfonodos e vascular essas variáveis são importantes fatores prognósticos (RAKHA, GREEN, 2017).

Classificação TNM

A classificação dos tumores mamários segue o sistema TNM que foi criado na década de 1940 baseado no trabalho de Pierre Denoix com o intuito de unificar a classificação anatômica e estadiamento dos tumores, é baseada na avaliação de três componentes principais: T-tamanho ou extensão, N - acometimento de linfonodos e metástase. A adição de números indica a extensão da malignidade (T0, T1, T2, T3, T4, N0, N1, N2, N3, M0, M1) (UICC, 2017).

CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

Devido à complexidade desta patologia e variação genética apresentadas pelas células que compõem o tecido mamário, foram identificados receptores hormonais e marcadores teciduais (proteínas) que os classificam de forma molecular, através da expressão desses receptores pela linhagem de células tumorais presente no microambiente, os marcadores mais utilizados são receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), e marcadores teciduais como o receptor do fator de crescimento epidérmico humano - EGFR (HER-2), Ki-67 que é um marcador de proliferação celular e citoqueratinas de alto peso molecular/basais CK 5, 6, 14, 17 foram inicialmente identificados e associados à resposta preditiva, à terapia sistêmica e agora são reconhecidos como sendo os principais determinantes no diagnóstico, tratamento e prognóstico do câncer de mama (MEATTINI et al, 2016).

De acordo com essa classificação molecular foram identificados cinco subtipos de tumores de mama o Luminal A que é o fenótipo mais prevalente, apresenta células diferenciadas dos lúmens ducto-lobulares e expressão de receptores de estrogênio e progesterona (RE+, RP+) e ausência de HER2, o subtipo Luminal B que se origina em células luminais com alta expressão de RE+, a presença do RP é variável podendo estar presente ou não, ausência de HER-2 e Ki-67 elevado, superexpressor de HER-2 que possui o gene HER-2 superexpresso e apresentam RE negativo na maioria dos casos, o subtipo basal-like ou basalóide são fenótipos com características histológicas de células pouco diferenciadas e com alta taxa de proliferação, em sua maioria são triplo- negativos com os marcadores RE-, RP- e HER-2- (negativos) e expressão de citoqueratinas e EGFR, e o subtipo normal-like que ainda não está bem estabelecido. O tratamento e prognóstico da neoplasia mamária é orientado de acordo com as classificações histológicas, moleculares e TNM (BIANCHINI, 2016 ; RAKHA, 2017).

PAPILOMAVIRUS HUMANO

Atualmente foram sequenciados mais de 200 tipos de Papillomavirus (PV), destes, aproximadamente 40 são classificados como *Papillomavirus humano* (HPV), pertencem à família *Papillomaviridae*, é um vírus com diâmetro de 55nm, estrutura icosaédrica não envelopada composta por um capsídeo consistindo de 72 capsômeros, possuem o material genético covalentemente fechado formado por uma dupla fita de DNA com aproximadamente 8000 pares de bases (DOORBAR, 2012). Seu DNA está dividido em uma região codificante, com oito fases de leitura aberta (ORF, do inglês, *Open Reading Frames*) que codificam as proteínas não estruturais (E1, E2, E4, E5, E6, E7 do inglês, *Early*) e as proteínas envolvidas na formação do capsídeo (L1 e L2, do inglês, *Late*), e outra região não codificante chamada LCR (do inglês, *Long*

Control Region), implicada no controle da replicação do DNA viral e da transcrição dos genes virais (ZUR HAUSEN, 2002).

Os *Papilomavírus humanos* são divididos em cinco gêneros, classificados a partir do sequenciamento genético do DNA, ciclo de vida e sua capacidade de causar doenças, sendo eles Alpha-PVs, Beta-PVs, Gamma-PVs, Mu-PVs e Nu-PVs. Os HPVs dos gêneros beta e gama, geralmente, são responsáveis por causarem infecções assintomáticas em pessoas imunologicamente competentes, esses vírus são bem adaptados ao seu hospedeiro e geralmente, completam seu ciclo de vida sem originar patologias (DOOBAR, 2012).

O gênero *Alphapapilomavírus* (Alpha- PVs) infecta os seres humanos e são divididos em dois grupos, vírus mucosotrópicos (que infectam células da camada basal da mucosa) e os vírus cutaneotrópicos (que infectam células da camada basal da pele). Os Alpha- PVs de baixo risco (6 e 11) considerados cutaneotrópicos são responsáveis pelo aparecimento de verrugas comuns e planas (papiloma) e de lesões genitais cutâneas (condiloma), podendo causar lesões mais agressivas em indivíduos com deficiência imunológica. Alguns membros deste gênero Alpha são classificados como de alto risco pela Organização Mundial da Saúde (OMS) sendo eles os HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 (DOOBAR, 2012; GURGEL et al, 2013).

Os HPVs são classificados em alto ou baixo risco oncogênico de acordo com a sua associação ao desenvolvimento de lesões epiteliais malignas, os HPVs de baixo risco causam geralmente infecções assintomáticas ou papilomas benignos cervicais, que podem persistir por anos, mas que são, em sua maioria, deletados pelo sistema imunológico do hospedeiro. Contrariamente, os tipos de HPV de alto risco estão associados com o desenvolvimento de cânceres humano, incluindo quase todos os casos de câncer cervical, anogenitais, tumores de cabeça e pescoço, mama e pulmão (DE VILLIERS et al, 2005; DOORBAR, 2012; ZUR HAUSEN, 2000 e 2002).

O ciclo biológico do HPV está ligado ao ciclo celular das células epiteliais hospedeiras onde a replicação viral acompanha a diferenciação e a maturação, sendo nas camadas superiores do epitélio onde se encontra maior atividade de replicação viral e maior quantidade de partículas virais (DOORBAR, 2012; JOHNSON et al, 2009; MOODY, 2010; ZUR HAUSEN, 2000). O detalhamento do ciclo de replicação viral do HPV foi obtido a partir de estudos de células epiteliais do colo do útero, podendo apresentar comportamento diferenciado no câncer de mama. A expressão dos oncogenes virais está estreitamente relacionada com a diferenciação das células basais infectadas que migram em direção à superfície epitelial (DOORBAR, 2012; ZUR HAUSEN, 2000 e 2002).

Após a entrada do HPV nas células, os genomas virais estão caracterizados como plasmídeos nucleares, ao chegar ao núcleo celular inicia a replicação viral. A proteína E1 forma heterodímeros com E2, conseqüentemente, esse complexo E1-E2 reconhece a célula hospedeira (DOORBAR, 2012).

A formação desse complexo, E1-E2, na origem de replicação causa distorção no DNA viral, facilitando o recrutamento de mais moléculas E1 e a eventual perda de E2, que provoca o aumento da expressão dos genes E6 e E7. A superexpressão de E6 e E7 inativa as proteínas supressoras tumorais p53 e pRb, respectivamente, que são responsáveis pelo controle de replicação celular (MOODY, 2010; ZUR HAUSEN, 2002).

O início da infecção pelo HPV ocorre na camada basal das células epiteliais escamosas estratificadas, formando um reservatório de infecção, mantendo o genoma viral com baixo número de cópias, aproximadamente 50 cópias, na forma episomal e limitando a transcrição dos primeiros genes (DOORBAR, 2012; ZUR HAUSEN, 2002).

A expressão de E6 e E7 nessas camadas inferiores dirige a célula para a fase S, no entanto, durante a divisão celular, uma das células filhas continua na camada basal, enquanto a outra célula migra para a camada supra basal, onde há expressão de elevados níveis de proteínas tardias, responsáveis pela montagem viral. Dessa forma, ocorre a diferenciação, levando à amplificação do DNA (DOORBAR, 2012; MC MURRAY et al, 2001; STANLEY, PETT, 2007).

HPV NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA

O HPV é considerado um agente carcinogênico e apresenta mecanismos de infecção celular bem estabelecidos em alguns tipos de tecidos, como no epitélio cervical uterino. Características citológicas compatíveis com a presença do HPV (presença de coilócitos) foram identificadas em análises histológicas de tumores em outros sítios anatômicos, tais como na mama, indicando a possível influência desse microrganismo no desenvolvimento de neoplasias mamárias (LAWSON, HENG, 2010; ZUR HAUSEN, 2002).

Estudos como o de Lawson e Heng (2010) têm levantado a hipótese de que a infecção pelo HPV também pode estar envolvida na carcinogênese mamária. Entretanto alguns questionamentos ainda não têm respostas sobre o possível papel do HPV no desenvolvimento do câncer de mama, a detecção do DNA do HPV em tecidos mamários normais e em biópsias de mulheres com câncer de mama, levanta dúvidas sobre a verdadeira influência do HPV no desenvolvimento tumoral (GANNON et al, 2015; LAWSON, 2010; LI, 2015).

É possível que essas variações nos resultados dos estudos citados sejam provenientes da metodologia utilizada na análise das amostras, a baixa carga viral e a baixa frequência de HPV no câncer de mama em algumas pessoas, podendo interferir significativamente nos resultados obtidos (HENG et al, 2009; LAWSON et al, 2010; QUERISHI et al, 2017).

Contudo, estudos analisados demonstram haver associação entre o HPV e o desenvolvimento do câncer de mama, identificando HPVs de alto risco, através de diferentes metodologias (ISLAM et al, 2017; LAWSON et al, 2016; SIMÕES et al, 2012).

O processo de transmissão do HPV para a mama ainda não está totalmente esclarecido, a transmissão pode ocorrer através da transmissão sexual quando há contato entre a região genital contaminada e a mama, através da rota oro-genital, outros estudos mais recentes apontam a disseminação do HPV através das células sanguíneas e demonstrando inclusive que as mulheres apresentavam o mesmo tipo viral em tumores de mama e infecções cervicais (CHANG et al, 2013; GLENN et al, 2012; MEATINNI et al, 2016).

Foi identificado também a presença do DNA do HPV no tecido areolar e no leite materno, sugerindo também transmissão materna fetal (ANTONSSON et al, 2011; GLENN et al 2012).

DIAGNÓSTICO DO HPV E DO CÂNCER DE MAMA

O principal exame utilizado como triagem na identificação do HPV é a citologia oncológica onde através dessa técnica são identificadas alterações citológicas compatíveis com a presença do vírus nas células analisadas, as principais estruturas indicadoras da presença do HPV na estrutura celular são os coilócitos, que apresentam como principais características halo perinuclear amplo, claro e irregular, núcleo com bordas irregulares e aumentados de tamanho e binucleações podem ser observadas (SOLOMON, NAYAR 2005). A confirmação das lesões é realizada pelo exame histopatológico através do qual é retirado um fragmento do tecido para análise.

Diante da dificuldade em fechar o diagnóstico do câncer de mama causado pela grande variedade de alterações moleculares que podem originar a patologia, outra técnica mais específica é utilizada, a imunohistoquímica, é uma técnica que utiliza anticorpos específicos para receptores celulares ou hormonais, com o objetivo de caracterizar o tecido a partir de proteínas e receptores celulares presentes em sua superfície, também é usado para identificar o HPV através da detecção de oncoproteínas expressas pelo vírus (FERRO, 2010).

Testes moleculares também são muito utilizados, atualmente, e apresentam maior sensibilidade e especificidade pois através desses testes o material genético do vírus é detectado antes mesmo de causar alterações celulares visíveis microscopicamente, para a detecção molecular do HPV o teste mais difundido atualmente é a Reação em cadeia de Polimerase (PCR) que consiste na amplificação da cadeia de DNA viral através da utilização de um primer específico que identifica uma região codificadora do vírus pesquisado e permite à amplificação de milhões de cópias, facilitando sua identificação (SILVA, et al, 2004).

PREVENÇÃO DO HPV

Os HPVs de alto risco, principalmente os tipos 16 e 18, estão associados ao desenvolvimento de neoplasias e os HPVs de baixo risco, 6 e 11, estão associados ao desenvolvimento de verrugas anogenitais. O desenvolvimento de vacinas foi de grande importância na prevenção do HPV, pois é um vírus, comprovadamente carcinogênico. As vacinas profiláticas contra o HPV apresentam-se de três formas, a bivalente que previne contra os tipos 16 e 18, a quadrivalente que combate aos tipos 16, 18, 6 e 11 e a nonavalente 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 e 58, que são os tipos mais prevalentes. A vacina quadrivalente foi licenciada pela primeira vez em 2006, sendo atualmente, amplamente usada em programas de imunização (GARLAND et al, 2016).

Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica com pesquisa de dados em sites científicos tais como *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*; *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*; *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line (MEDLINE)*; *US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)*, utilizando os descritores HPV, Breast tumor, human Papillomavirus, immunohistochemistry, foram utilizados artigos publicados em revistas com alto fator de impacto, publicados nos últimos anos

De acordo com os artigos analisados foi feito um quadro comparativo entre a prevalência de HPV na população estudada, comparação entre a prevalência de HPV em tecidos tumorais de mama, metodologia utilizada para análise e tipos virais de HPV encontrado em cada estudo

Tabela 1.

TABELA 1. Comparação entre a prevalência do HPV nos estudos analisados, tipos de HPV e metodologia utilizada para sua identificação.

País	Ano da Publicação	HPV em Tecidos tumorais	Técnica	tipos de HPV
Brasil	2004	25/101 (24,75%)	PCR	16, 18
USA	2005	25/29 (86%)	PCR	11 e 16
Austrália	2009	3/13 (23%)	PCR	18 e 16
Austrália	2009	4/9 (44%)	PCR e IHQ	16 e 18
Chile	2011	4/46 (8.7%)	PCR	16
Austrália	2011	27/54(50%)	PCR /ISH	18
China	2013	48/224 (21%)	CH 2/ IHQ	16
China	2015	3/187 (~2%)	PCR	6,18 e 16
Austrália	2015	13/80 (16%)	PCR	18
Venezuela	2015	24/51(41,67%)	PCR e IHQ	51, 33 e 18
UK	2016	35/110 (32%)	PCR	39,18,45
Austrália	2016	19/27 (70%)	PCR e IHQ	18,16,33, 58
Índia	2017	203/313 (65%)	PCR	16,18,33
Espanha	2017	130/251 (51,8%)	PCR, ISH e IHQ	16 e 51

ISH – Hibridização in situ - Reação em cadeia de polimerase; IHQ – Imunohistoquímica, captura híbrida – CH2

A prevalência do HPV variou entre 2% e 86% entre os estudos apresentados na Tabela 1, os HPVs de alto risco 16 e 18 foram os mais prevalentes nas pesquisas de Damin et al (2004), Heng et al (2009), Lawson et al (2009), Antonsson et al (2011). Entretanto De Villiers (2004) e Li e colaboradores (2015) encontraram com maior prevalência tipos virais considerados de baixo risco 11 e 6, respectivamente. As metodologias mais utilizadas foram Reação em cadeia de Polimerase (PCR), Imunohistoquímica e Hibridização *in situ*.

Resultados e Discussões

A correlação entre a presença do HPV e o desenvolvimento do câncer foi estudado por Zur Housen e colaboradores desde 1974, a sua associação ao câncer de colo de útero já tem os mecanismos celulares bem estabelecidos, a participação de oncoproteínas promovendo supressão tumoral nas células infectadas, a identificação dos tipos virais de alto e baixo risco para o desenvolvimento de câncer (ZUR HAUSEN, 2000). A correlação entre o HPV e a carcinogênese mamária ainda apresenta mecanismos indefinidos, tais como, a transmissão do HPV para a mama, os principais tipos virais que influenciam a carcinogênese mamária e a variação entre os resultados das pesquisas publicadas onde sua prevalência apresenta grandes variações. De acordo com o estudo de Delgado-Garcia e colaboradores (2017) que realizaram sua pesquisa com mulheres na Espanha onde analisaram 251 casos de câncer de mama e verificaram que destes, 51,8% (n=130) foram positivos para HPV, foram encontrados em suas análises 16 tipos virais de alto risco e 11 tipos de baixo risco, fato este que corrobora com a importância da influência do HPV no desenvolvimento da neoplasia. Em 2017 na Índia a pesquisa de Islam e colaboradores analisaram mulheres com câncer de mama e detectaram o HPV em aproximadamente 65% delas, os principais tipos de HPV encontrados foram 16, 18 e 33, todos considerados de alto risco para outros tipos de câncer. Eles observaram também que a infecção por HPV aumentou significativamente durante a progressão tumoral, quando compararam pacientes com estágios iniciais do câncer de mama e pacientes com estágio avançado.

A alta prevalência de HPV em grande parte dos estudos analisados e a alta incidência de HPVs de alto risco demonstram a influência desses tipos virais no processo de carcinogênese, apesar da baixa carga viral encontrada nos tecidos mamários, diversas metodologias para amplificação do DNA viral tem sido utilizadas associadas a técnicas de alta especificidade para detecção viral, como objetivo de confirmar a presença do HPV e correlacioná-lo com o desenvolvimento do câncer de mama (ANTONSSON et al, 2011; DELGADO-GARCÍA et al, 2017; FERNANDES et al, 2013; ISLAM, 2017; LAWSON et al, 2009; LAWSON et al, 2016)

Discordando dos estudos citados anteriormente, foram observados os resultados de De Villiers (2004) e Li e colaboradores (2015) que encontraram com maior prevalência tipos virais considerados de baixo risco 11 e 6, respectivamente, essa variação se justifica pela diferente distribuição geográfica viral, onde a prevalência dos tipos virais muda de acordo com a região (GLOBOCAN, 2012).

O mecanismo de transmissão do HPV na neoplasia mamária ainda é objeto de estudo, pois de acordo com os estudos analisados é conhecido que ocorre principalmente pelo contato durante as relações sexuais onde através da descamação celular ocorre a transmissão viral, seguido da distribuição do vírus através do sangue ou sistemas linfáticos. A transmissão de infecções por HPV através de atividade sexual oral também é uma forma de contaminação viável para HPVs; A transmissão não sexual também pode ocorrer através da amamentação (GLENN et al, 2012; LAWSON et al, 2009; RINTALA et al, 2005).

Segundo Lawson e colaboradores (2016) demonstram que mulheres que apresentaram lesões cervicais progressas por HPV, apresentam uma probabilidade maior de desenvolver câncer de mama, justificado pela exposição prolongada ao vírus. Nesse mesmo estudo Lawson e col. analisaram mulheres Australianas que foram diagnosticadas previamente com lesões cervicais e eles observaram que 70% destas, posteriormente, desenvolveram câncer de mama e perceberam ainda que mulheres jovens que apresentaram lesão cervical, desenvolveram câncer de mama mais precocemente em relação a mulheres mais velhas (LAWSON et al, 2016).

Os tipos virais considerados de alto risco (16, 18, 33, 39, 45, 51 e 58) foram os mais prevalentes encontrados em amostras de câncer de mama de acordo com os estudos analisados (DAMIN et al, 2004; DELGADO-GARCIA et al, 2017; GURGEL et al, 2013; HONDERMARCK et al, 2008; LWSON et al, 2019). De acordo com Doorbar (2012) que avaliou a atividade carcinogênica do HPV 16 e a atividade das suas oncoproteínas E6 e E7, verificou que a presença do HPV 16 em células hospedeiras desregulam o ciclo celular e promovem imortalização celular,

fatores que favorecem o acúmulo de células malignas (tumoriais ou com DNA alterado) e aumento do risco de desenvolvimento de tumores (DOORBAR et al, 2012).

A presença de coilócitos em biópsias de tumores mamários demonstrou a presença do HPV nesses tecidos, visto que os coilócitos são associados a presença de HPV em células alteradas no cólo do útero, o que trouxe a associação desses microrganismos em lesões no tecido mamário. Heng e colaboradores (2009) identificaram coilócitos em 66% das amostras analisadas histologicamente, confirmaram a presença do HPV nessas amostras através da técnica de PCR onde todas elas apresentaram DNA do HPV (HENG et al, 2009; LAWSON et al, 2009; LAWSON et al, 2016).

Estudos que avaliaram as oncoproteínas E6 e E7 em suas amostras verificaram uma atividade alta dessas oncoproteínas em tecidos tumorais, observaram também que o aumento das oncoproteínas se elevam conforme o avanço do estágio tumoral, indicando significativamente que quanto maior a atividade viral maior o avanço tumoral (ISLAM et al 2017; LAWSON et al, 2016).

Conclusão

De acordo com os resultados obtidos, conclui-se que o HPV está associado com o desenvolvimento de neoplasias mamárias na maioria dos estudos.

- Os HPVs 16 e 18 foram os tipos virais mais prevalentes sendo considerados de alto risco.
- As mulheres que apresentam lesão cervical prévia por HPV desenvolvem neoplasias mamárias mais cedo.
- As oncoproteínas E6 e E7 do HPV apresentam atividade aumentada quanto maior o grau da neoplasia.
- Para análise do HPV em tecidos tumorais mamários é importante utilizar técnicas com alta sensibilidade.
- A distribuição de vacinas é uma forma de prevenção muito importante contra o HPV e os cânceres influenciados por esse vírus, porém o uso de preservativo deve ser enfatizado, haja vista a grande quantidade de infecções que podem ser transmitidas através de relações sexuais.
- O mecanismo de transmissão viral para a célula mamária ainda apresenta etapas desconhecidas, o que justifica a necessidade de mais estudos para esclarecer o desenvolvimento dessa infecção.

Referências

AGUAYO, Francisco et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infections in breast cancer from Chile. **Infectious agents and cancer**, v. 6, n. 1, p. 7, 2011.

ANTONSSON, Annika et al. High prevalence of human papillomaviruses in fresh frozen breast cancer samples. **Journal of medical virology**, v. 83, n. 12, p. 2157-2163, 2011.

BIANCHINI, Giampaolo et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 13, n. 11, p. 674, 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros do sistema único de saúde. 2018; Rio de Janeiro: INCA;. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>.

CHANG, Ya-Ju et al. Intratypic variants of human papillomavirus type 16 and risk of cervical neoplasia in Taiwan. **Journal of medical virology**, v. 85, n. 9, p. 1567-1576, 2013.

DAMIN, Andrea P.S. et al. Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas. **Breast cancer research and treatment**, v. 84, n. 2, p. 131-137, 2004.

- DE FREITAS, Antonio C. et al. Susceptibility to cervical cancer: an overview. **Gynecologic oncology**, v. 126, n. 2, p. 304-311, 2012.
- DELGADO-GARCÍA, Silvia et al. Presence of human papillomavirus DNA in breast cancer: a Spanish case-control study. **BMC cancer**, v. 17, n. 1, p. 320, 2017.
- DE VILLIERS, Ethel-Michele et al. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. **Breast cancer research**, v. 7, n. 1, p. R1, 2004.
- DOORBAR, John et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, p. F55-F70, 2012.
- EGAWA, Nagayasu et al. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. **Viruses**, v. 7, n. 7, p. 3863-3890, 2015.
- FADOUKHAIR, Z. et al. Evaluation of targeted therapies in advanced breast cancer: the need for large-scale molecular screening and transformative clinical trial designs. **Oncogene**, v. 35, n. 14, p. 1743-1749, 2016.
- FERNANDES, José V.; ARAUJO, JMG d; FERNANDES, T. A. A. M. Biology and natural history of human papillomavirus infection. *Open Access J Clin Trials*, v. 5, p. 1-12, 2013.
- FERRO, A.B. *Imunocitoquímica*. Instituto Politécnico de Lisboa - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. Licenciatura em Anatomia Patológica, Citológica e Tanatológica. 2010.
- GANNON, Orla M. et al. No association between HPV positive breast cancer and expression of human papilloma viral transcripts. **Scientific reports**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2015.
- GARLAND, Suzanne M. et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 63, n. 4, p. 519-527, 2016.
- GLENN, Wendy K.; WHITAKER, Noel J.; LAWSON, James S. High risk human papillomavirus and Epstein Barr virus in human breast milk. **BMC research notes**, v. 5, n. 1, p. 477, 2012.
- GLOBOCAN. Cervical Cancer, Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. IARC. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
- GUIMARÃES, J.R. *Manual de oncologia*. 3ª ed. São Paulo: Libbs Farmacêutica, 2008.
- GURGEL, Ana P. A. D. et al. Prevalence and genetic variability in capsid L1 gene of rare human papillomaviruses (HPV) found in cervical lesions of women from North-East Brazil. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.
- HENG, Benjamin et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. **British journal of cancer**, v. 101, n. 8, p. 1345-1350, 2009.
- HONDERMARCK, Hubert et al. Proteomics of breast cancer: the quest for markers and therapeutic targets. **Journal of proteome research**, v. 7, n. 4, p. 1403-1411, 2008.

- ISLAM, Saimul et al. Study of association and molecular analysis of human papillomavirus in breast cancer of Indian patients: Clinical and prognostic implication. **PloS one**, v. 12, n. 2, 2017.
- JOHNSON, Katherine M. et al. Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus. **Journal of virology**, v. 83, n. 5, p. 2067-2074, 2009.
- LAWSON, J. S. et al. Koilocytes indicate a role for human papilloma virus in breast cancer. **British journal of cancer**, v. 101, n. 8, p. 1351-1356, 2009.
- LAWSON, James S. et al. Human papilloma virus identification in breast cancer patients with previous cervical neoplasia. **Frontiers in oncology**, v. 5, p. 298, 2016.
- LAWSON, James S.; HENG, Benjamin. Viruses and breast cancer. **Cancers**, v. 2, n. 2, p. 752-772, 2010.
- LI, Jie; DING, Jie; ZHAI, Kan. Detection of human papillomavirus DNA in patients with breast tumor in China. **PLoS One**, v. 10, n. 8, 2015.
- LIANG, Weili et al. Detection of high-risk human papillomaviruses in fresh breast cancer samples using the hybrid capture 2 assay. **Journal of medical virology**, v. 85, n. 12, p. 2087-2092, 2013.
- LOGAN, Greg J. et al. Molecular drivers of lobular carcinoma in situ. **Breast Cancer Research**, v. 17, n. 1, p. 76, 2015.
- MCMURRAY, H. R. et al. Biology of human papillomaviruses. **International journal of experimental pathology**, v. 82, n. 1, p. 15-33, 2001.
- MEATTINI, I. et al. Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: single-institution experience and review of published literature. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 43, n. 4, p. 642-648, 2017.
- MOODY, Cary A.; LAIMINS, Laimonis A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nature Reviews Cancer**, v. 10, n. 8, p. 550-560, 2010.
- PORNTHANAKASEM, Wichai et al. Human papillomavirus DNA in plasma of patients with cervical cancer. **BMC cancer**, v. 1, n. 1, p. 2, 2001.
- QUERISHI, Ali et al. Current and future techniques for human papilloma virus (HPV) testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 274, n. 7, p. 2675-2683, 2017.
- RAKHA, Emad A.; GREEN, Andrew R. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. **Pathology**, v. 49, n. 2, p. 111-119, 2017.
- RINTALA, Marjut A.M. et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 1, p. 376-381, 2005.

SILVA, E. D. C.; SMANIOTO, R.; CAMPOS, S.F.; HAAS, P. Papilomavírus Humano. **RBAC**, v. 36, n.1, p. 137-142, 2004.

SIMÕES, Priscyla W. et al. Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: a systematic review. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 22, n. 3, p. 343-347, 2012.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal- Definições, Critérios e Notas Explicativas. Editora Revinter. 2º Ed. 2005.

STANLEY, M.A.; PETT, M.R.; COLEMAN N. HPV: from infection to cancer. **Biochemical Society transactions.**; 35(Pt 6):1456–60. 2007.

TERMINI, Lara; VILLA, Luisa L.. Biomarcadores na triagem do câncer do colo uterino. **J bras doenças sex transm**, v. 20, n. 2, p. 125-31, 2008.

Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant tumors. Eight Edition. United Kingdom. 2017.

VUONG, D.; SIMPSON, P.T.; GREEN, B.; CUMMINGS, MC.; Lakhani SR.; Molecular classification of breast cancer. **Virchows Archiv**. v. 465, n 1, pp 1–14. 2014.

WEIGELT, Britta; REIS-FILHO, Jorge S. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy?. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 6, n. 12, p. 718, 2009.

ZUR HAUSEN, Harald et al. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. **International journal of cancer**, v. 13, n. 5, p. 650-656, 1974.

ZUR HAUSEN, Harald. Papillomaviruses in human cancers. **Proceedings of the Association of American Physicians**, v. 111, n. 6, p. 581-587, 1999.

ZUR HAUSEN, Harald. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 9, p. 690-698, 2000.

ZUR HAUSEN, Harald. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nature reviews cancer**, v. 2, n. 5, p. 342-350, 2002.

Recebido em: 04/05/2020

Aprovado em: 01/06/2020