

Fernando Luís da Cruz Fernandes Mota

Neoplasias Intraepiteliais Cervicais

Sumário da Lição de Síntese

Coimbra, 2008

Sumário pormenorizado da Lição de Síntese, de acordo com o disposto no Artigo 5º do Decreto-Lei nº 239 de 19 de Junho de 2007, destinado à prestação de provas para habilitação ao título académico de Professor Agregado em Ginecologia, 9º Grupo, da Faculdade de Medicina de Coimbra.

Neoplasias Intraepiteliais Cervicais

Numerosos estudos sustentam que o cancro do colo do útero e as suas lesões precursoras, as neoplasias intraepiteliais cervicais (CINs), também conhecidas por displasias cervicais, são doenças sexualmente transmissíveis, sendo o vírus do papiloma humano (HPV) o agente causal principal. Este cancro é o segundo mais frequente no sexo feminino, depois do cancro da mama, com uma incidência estimada de 465 000 novos casos por ano em todo o mundo. Apesar das taxas de mortalidade por cancro do colo uterino se encontrarem em declínio em muitos países industrializados, ele continua a representar uma das principais causas de morte por neoplasia invasiva na mulher em todo o mundo.

A história natural da infecção do colo do útero pelo HPV constitui um processo multifactorial complexo. Contudo, os recentes progressos, particularmente na área da biologia molecular, muito têm contribuído para o seu melhor esclarecimento.

A maioria destas infecções, transmitidas essencialmente por contacto sexual, são ditas *produtivas* porque há replicação do vírus na célula epitelial infectada – o queratinócito –, que passa a exibir alterações morfológicas típicas e que se designam por coilocitose. Os coilocitos são, pois, queratinócitos infectados pelo HPV e são células moribundas. Num período de tempo variável, meses a alguns anos, estas infecções são debeladas por acção da imunidade inata (inespecífica) que se socorre das células NK – *natural killers* e de citocinas produzidas localmente, como o TNF- α e os interferões. Se necessário, mecanismos da imunidade celular (específica), cujos agentes são representados pelas células de Langerhans (células apresentadoras de antígenos) e linfócitos por elas activados, destroem os queratinócitos infectados ou já transformados pelo HPV. Em suma, a esmagadora maioria das infecções cervicais induzidas pelo HPV são eliminadas. Contudo, situações há em que a infecção cervical é dita *transformadora*, porque o queratinócito, sede da infecção, mostra aspectos próprios das células neoplásicas. Uma variada e complexa teia de factores, que serão sumariamente analisados, são responsáveis pela evolução destas lesões cervicais neoplásicas: seja a sua regressão ou persistência (as situações mais frequentes), ou pelo contrário, a sua progressão para verdadeiras lesões pré-malignas, precursoras do cancro invasivo do colo do útero.

Os factores que presidem à carcinogénese cervical podem ser esquematicamente divididos nos que dependem do próprio HPV, nos que dependem da célula epitelial infectada, factores gerais do hospedeiro e, finalmente, nas interacções que se estabelecem entre o vírus e o hospedeiro.

Quanto aos factores relacionados com o vírus, dois assumem importância decisiva. É por demais conhecido que são os HPV ditos de alto risco, onde predominam o 16 e o 18, que são capazes de induzir alterações neoplásicas nas células epiteliais infectadas, pela sua maior capacidade, (em contraste com os HPV de baixo risco), de inactivarem as proteínas produzidas por dois importantes genes supressores tumorais – a p53 e a pRB – cuja função principal consiste na reparação do ADN celular quando lesado ou indução de apoptose (morte celular programada) quando a alteração genética é grave e irreparável. Recentemente, foi demonstrado que variantes do HPV 16 (por troca de alguns nucleotídeos no ADN viral), muitíssimo prevalentes no cancro do colo do útero, terão capacidade superior ao próprio HPV protótipo de destruir a p53 e, por outro lado, se integrarem no genoma da célula hospedeira.

Três tipos de células epiteliais poderão ser infectadas pelo HPV. O queratinócito diferenciado, a célula metaplásica imatura e as células de reserva endocervicais pluripotenciais, assim designadas porque capazes de se diferenciarem no sentido malpighiano ou cilíndrico. É compreensível que a infecção das células epiteliais susceptíveis, por se encontrarem em intensa actividade metabólica e mitótica, aumente a probabilidade de aquisição de mutações genéticas.

De entre os múltiplos factores próprios do hospedeiro que poderão condicionar um risco acrescido para o desenvolvimento da neoplasia cervical, a resposta imunitária assume carácter determinante bem demonstrado. Para além das inúmeras e recentes evidências laboratoriais, refiram-se, como exemplos impressionantes do papel da imunidade do hospedeiro no controlo da infecção e transformação maligna pelo HPV, a maior incidência e maior agressividade biológica das lesões cervicais pré-malignas e malignas nas mulheres imunossuprimidas, em consequência da infecção pelo HIV ou por terem sido submetidas a transplante renal. Como já referido, uma resposta imunitária adequada leva à destruição dos queratinócitos infectados ou transformados. Pelo contrário, se existe uma resposta inadequada, insuficiente ou, ainda, um estado dito de tolerância imunológica, as lesões induzidas pelo HPV persistem. Deste modo, factores adicionais

co-carcinogénicos poderão induzir alterações genéticas cumulativas nas populações celulares destas lesões.

Os principais co-factores na carcinogénese cervical da responsabilidade do hospedeiro são representados pelo tabaco, inflamação local crónica, infecção pelo HSV 2 (vírus do herpes simplex 2) e o uso prolongado de contraceptivos orais. Todos eles são capazes de promover instabilidade genética adicional nas células das neoplasias cervicais. Sejam os efeitos mutagénicos directos da nicotina e cotinina do tabaco, seja a indução da proliferação de células infectadas pelo HPV, seja, finalmente, um efeito nefasto do tabaco sobre o sistema imunitário ao reduzir o número e a capacidade funcional das células de Langerhans. As infecções e inflamações cervicais crónicas favorecem a instabilidade genética pela activação continuada dos processos reparativos com estimulação e hiperplasia das células de reserva pluripotenciais. Vários estudos demonstraram a capacidade mutagénica do HSV 2 sobre as células epiteliais do colo uterino, o que levou autores como zur Hausen a propôr que o HSV 2 se poderia comportar como um agente iniciador do processo neoplásico. Finalmente, a toma da “pílula” contraceptiva durante longos períodos de tempo poderá acarretar um pequeno risco de desenvolvimento da neoplasia do colo do útero. Quatro mecanismos foram implicados: activação da metaplasia malpighiana imatura por eversão do epitélio cilíndrico; amplificação da expressão das oncoproteínas virais E6 e E7 pelas hormonas esteróides; inibição da apoptose e, finalmente, inibição da síntese e expressão das moléculas HLA (*human leucocyte antigens*) da classe I e II no micro-ambiente local, indispensáveis para a apresentação dos antigénios e seu consequente reconhecimento e destruição pelas células efectoras do sistema imunitário – os linfócitos.

No que concerne as interacções entre o HPV e o hospedeiro refira-se a susceptibilidade genética de algumas mulheres pelo facto de serem portadoras de HLAs particulares que condiciona persistência da infecção ou neoplasia induzida pelo HPV – o sistema imunitário é tolerante ao vírus.

Os múltiplos factores descritos poderão todos concorrer para a criação de alterações genéticas sucessivas e cumulativas ao longo do tempo que poderão condicionar mutações, funcionalmente mutiladoras, ou deleções de genes supressores tumorais e activação de oncogenes ou activação de outros agentes estimuladores da divisão celular. Esta progressiva instabilidade genética facilitará a integração de E6 e E7 dos HPV de alto

risco no genoma da célula hospedeira, ou por si só é já suficiente para promover a constituição de clones celulares com capacidade invasiva e de neo-angiogénese.

Em suma, variantes biologicamente agressivas de HPVs de alto risco são capazes de transformar células epiteliais cervicais fragilizadas por se encontrarem em intensa actividade mitótica. A persistência da neoplasia numa mulher susceptível, imunocomprometida ou geneticamente vulnerável, facilita o aparecimento de alterações genéticas, que também poderão ser induzidas por co-carcinogénios externos actuando ao longo do tempo. A instabilidade genética assim estabelecida facilita a integração dos oncogenes virais no genoma das células epiteliais cervicais. Quando finalmente vários genes fundamentais no controlo do ciclo celular estiverem envolvidos, porque activados uns – os estimuladores (oncogenes), e reprimidos outros – os frenadores e reparadores (genes supressores tumorais e genes de reparação do ADN), clones celulares com potencial invasivo serão seleccionados e, como não eliminados, constituirão o embrião de um futuro cancro do colo do útero.

Fernando Mota. *Sobre as causas do cancro do colo do útero*. In: Associação Nacional de Bioquímicos e Coimbra, Capital Nacional da Cultura, editores. Um Embrião de Cultura Científica. Coimbra, 2003: 41-43.

Este texto ajuda a explicar a razão da escolha do tema da lição de síntese – “Neoplasias intraepiteliais cervicais” – a apresentar à Faculdade de Medicina de Coimbra, por ocasião das provas para habilitação ao título académico de Professor Agregado em Ginecologia.

Desde há longa data, em plena formação, como Interno na Especialidade de Ginecologia, fomos cativados pela fenomenologia relativa ao *continuum* lesional: epitélio cervical normal, lesões pré-malignas, cancro invasivo. A acessibilidade do colo do útero, a facilidade de o sujeitar a biópsia sem provocar morbilidade, o conhecimento da história natural do cancro deste órgão, bem como a elevada prevalência das suas lesões precursoras e o grave problema de Saúde Pública que representa, foram razões adicionais que nos motivaram a tentar contribuir para o esclarecimento dos mecanismos responsáveis pela cancerização dos epitélios cervicais.

Este nosso interesse foi estimulado e ampliado por um dos nossos Mestres, o ilustre ginecologista e pedagogo, Professor Doutor Henrique Miguel de Oliveira, figura inesquecível da nossa Faculdade. Mais tarde, trabalhando sob a direcção de um outro insigne Mestre da nossa Escola, o Professor Doutor Carlos Freire de Oliveira, autoridade de relevo da Ginecologia Portuguesa e Europeia, com quem partilhamos motivações comuns na área da Oncologia Ginecológica, pudemos aprofundar os estudos sobre as neoplasias cervicais.

É com profundo reconhecimento que dedicamos a estas duas personalidades a presente lição.

Sumário da Lição de Síntese

Objectivos da aula

O aluno deverá ser capaz de:

- Identificar as diversas neoplasias intraepiteliais do colo do útero
- Descrever o papel dos HPV's na cancerização do epitélio do colo do útero
- Perceber a história natural das neoplasias cervicais
- Listar os métodos de diagnóstico e as modalidades terapêuticas usados nas neoplasias intraepiteliais cervicais
- Indicar os métodos utilizados na prevenção da infecção pelo HPV e das neoplasias do colo do útero

I. Introdução

Definição

II. Epidemiologia

Incidência e prevalência

III. Etiopatogenia

a) Infecção pelo HPV

- Estrutura do vírus
- Prevalência da infecção
- Transmissão
- Tipos de vírus
- Propriedades carcinogénicas

b) História natural da infecção pelo HPV e das neoplasias cervicais

- Carcinogénese cervical
- Estudos retrospectivos e prospectivos
- Respostas imunitárias
 - inatas
 - adquiridas
 - * classe II do MHC, citocinas e moléculas de adesão no epitélio
 - * variabilidade das respostas

IV. Diagnóstico

- Citologia
- Identificação do ADN dos HPV's oncogénicos
 - fiabilidade
- Colposcopia
 - imagens típicas
- Curetagem endocervical
- Conização

V. Tratamento

- Métodos
- Indicações:
 - lesões de baixo grau
 - lesões de alto grau
- A modalidade "see and treat" e seus resultados

- Complicações
 - imediatas
 - tardias (obstétricas)

VI. Prevenção

- a) Primária
 - Vacinas profiláticas
- b) Secundária
 - Rastreio organizado na região Centro
 - o programa de rastreio e seus resultados

Bibliografia Seleccionada

- Mota F, Rayment N, Chong S, Singer A, Chain B. *The antigen presenting environment in normal and human papillomavirus (HPV) – related premalignant cervical epithelium*. Clinical and Experimental Immunology. 1999; 116 (1): 33-40.
- Mota F. *Sobre as causas do cancro do colo do útero*. In: Associação Nacional de Bioquímicos e Coimbra, Capital Nacional da Cultura, ed. Um Embrião de Cultura Científica. Coimbra, 2003: 41-43.
- Michael Champion. *Preinvasive Disease*. In: Practical Gynecologic Oncology. 4th ed., Berek & Hacker. Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 265- 336.
- Ilana Addis, Kenneth Hatch, Jonathan Berek. *Intraepithelial Disease of the Cervix, Vagina, and Vulva*. In: Berek & Novak's Gynecology. 14th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 561-599.
- Christine H, Holschneider C. *Cervical Intraepithelial Neoplasia*. In: Current Diagnosis & Treatment. Obstetrics & Gynecology. 10th ed., De Cherney, Goodwin, Nathan & Langer. McGraw Hill, 2007: 833-843.

