



Câncer do colo do útero e biomarcadores: uma revisão de literatura

Cervical cancer and biomarkers: a literature review

Cáncer de cuello uterino y biomarcadores: una revisión de la literatura

Amanda Caroline Golfeto Pereira¹; Polyana Rosalen Ursulino da Silva²; Layon Zafra-Lemos³

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma Revisão bibliográfica sobre células cancerígenas, câncer do colo do útero e os principais biomarcadores de diagnósticos do câncer do colo do útero. **Métodos:** selecionar artigos em diferentes bases de dados últimos dez anos. **Resultados:** O câncer do colo do útero é um dos tipos mais comuns de carcinoma no mundo e suas principais causa são causadas pela infecção do HPV em células humanas. **Conclusão:** Destacar a prevalência e o aumento progressivo do câncer do colo do útero como um dos fatores causados pela infecção pelo HPV e seus respectivos biomarcadores de diagnósticos, relevantes para a detecção do câncer de colo do útero.

Palavras-chave: Células cancerígenas, Biomarcadores, Câncer.

ABSTRACT

Objective: Present a Literature review on cancer cells, cervical cancer and the main diagnostic biomarkers of cervical cancer. **Methods:** to select articles from different databases from the last ten years. **Results:** Cervical cancer is one of the most common types of carcinomas in the world and its main causes are caused by HPV infection in human cells. **Conclusion:** To highlight the prevalence and progressive increase of cervical cancer as one of the factors caused by HPV infection and its respective diagnostic biomarkers, relevant for the detection of cervical cancer.

Keywords: Cancer cells, Biomarkers, Cancer.

RESUMEN

Objetivo: Presentar una Revisión de la literatura sobre células cancerosas, cáncer de cuello uterino y los principales biomarcadores diagnósticos del cáncer de cuello uterino. **Métodos:** seleccionar artículos de diferentes bases de datos de los últimos diez años. **Resultados:** El cáncer de cuello uterino es uno de los tipos de carcinoma más comunes en el mundo y sus principales causas son causadas por la infección por VPH en células humanas. **Conclusión:** Destacar la prevalencia y aumento progresivo del cáncer de cuello uterino como uno de los factores provocados por la infección por VPH y sus respectivos biomarcadores diagnósticos, relevantes para la detección del cáncer de cuello uterino.

Palabras clave: Células cancerosas, Biomarcadores, Câncer.

¹Graduanda em Biomedicina do Centro Universitário - UniFatecie, Paranavaí – Paraná. E-mail: amandagolfeto@gmail.com

²Graduanda em Biomedicina do Centro Universitário - UniFatecie, Paranavaí – Paraná. E-mail: polyanarosalen33@gmail.com

³Profº Doutor do Curso de Biomedicina do Centro Universitário UniFatecie Paranavaí –Paraná. E-mail: layon.zafra@fatecie.edu.br



INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é um dos tipos mais comuns de carcinoma e ocupa o quarto no mundo, depois do câncer de mama, cólon e pulmão e causa morbidade e mortalidade em mulheres adultas jovens em todos os países do mundo, apresentando uma ocorrência heterogênea e maior prevalência em países de baixa e média renda, expostos à diferentes fatores de risco, como econômico, estilo de vida e dificuldades de acesso aos serviços de saúde (Volkova et al., 2021; Fitzmaurice et al., 2019).

Devido à prevalência dos fatores de risco listados acima, o câncer do colo do útero é caracterizado pela proliferação desordenada das células que compõem a porção inferior do útero devido à infecção e exposição ao vírus Papilomavírus Humano (HPV), que infecta a pele, sendo transmitido através das relações sexuais. Além disso, fatores ambientais e genéticos podem contribuir para a proliferação desordenada dessas células uterinas, o que favorece o desenvolvimento do câncer, que na maioria das vezes pode causar sintomas como sangramento vaginal durante a relação sexual, corrimento de cor escura e com mau odor e em estágios avançados pode causar hemorragia e obstrução de vias urinárias e intestinais, o que aumenta o risco de câncer do colo cervical (Hunsberger, et al., 2020).

Dados apresentados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), apresentou dados referentes ao triênio 2023-2025, sendo estimados no Brasil uma incidência de 17.010 novos casos de câncer do colo do útero, o que representa uma taxa bruta de incidência de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres brasileiras, com incidência maior de casos nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, justificando os fatores de risco listados acima (INCA, 2022).

Biomarcadores são moléculas químicas que podem ser medidas experimentalmente e que indicam diferentes respostas a uma função normal ou patológica específica do organismo ou a uma resposta a um agente farmacológico, sendo excelente método para diagnosticar processos pré-cancerosos e neoplásicos, que podem ser de natureza molecular (DNA e RNA), proteínas, enzimas, antígenos e outros componentes celulares e biológicos que auxiliam na identificação de diferentes estágios do câncer. Além disso, estes biomarcadores fornecem informações sobre alterações nos processos biológicos do organismo, o que permite uma determinação mais precisa da sensibilidade, diagnóstico e prognóstico desta patologia (Zamora-Obando et al., 2022; Volkova et al., 2021).

Por fim, o objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão bibliográfica sobre células cancerígenas, câncer do colo do útero e os principais biomarcadores de diagnósticos do câncer do colo do útero encontrados na literatura científica em publicações nacionais e/ou internacionais dos últimos dez anos.



MÉTODO

A metodologia foi realizada em várias etapas, para selecionar criteriosamente fontes de dados através de diferentes bases de dados acadêmicos como Scielo, PubMed e Google Acadêmico, utilizando os descritores relevantes: células cancerígenas, câncer do colo do útero, biomarcadores, HPV (Papilomavírus Humano), para identificar as fontes mais pertinentes para nossa área de pesquisa, citadas em publicações nacionais e/ou internacionais durante os últimos dez anos.

Foram estabelecidos critérios rigorosos de inclusão e exclusão para garantir a qualidade e a relevância das fontes incorporadas. Cada fonte incorporada, foi analisada criteriosamente identificando as principais informações, conclusões e argumentos essenciais presentes na literatura, contribuindo assim para uma melhor identificação e compreensão dos temas abordados em relação a este estudo. A revisão bibliográfica foi estruturada conforme a organização que incluía introdução, desenvolvimento temático e conclusão de artigos pesquisados conforme os descritores utilizados no presente estudo.

Além disso, passou por ampla revisão de leitura, visando garantir a clareza, coesão e precisão do texto, contribuindo assim para uma melhor compreensão dos conteúdos abordados. Com este resultado obteve-se um total de 152 artigos, dos quais 27 foram selecionados para este estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CÉLULAS CANCERÍGENAS

As células podem apresentar dois estados denominados de células de estado de repouso que são metabolicamente ativas, mas não estão duplicando seu material genético e células em estado de divisão celular sendo seu ciclo celular ativado para produção de células somáticas ou gaméticas, através de estímulos mitogênicos. No entanto, alguns fatores genéticos e ambientais podem desencadear alterações nesses estímulos mitogênicos, desencadeando mutações genéticas que levam ao crescimento celular desordenado e descontrolado, múltiplos estágios de proliferação celular, alterações e invasão celular em tecidos adjacentes, dando origem a células cancerígenas e metástases que estão envolvidos no processo da carcinogênese (Weitzman et al., 2021; Yang & Sheridan, 2014; Wang, et al., 2013).

A carcinogênese envolve uma série de alterações em genes chamados proto-oncogenes, sendo produtos da expressão de vários mitógenos, incluindo fatores de crescimento, que estimulam a divisão celular codificando proteínas e ativando sinais expressos no ciclo celular. Esses genes em constante mutação formam genes conhecidos como oncogênese, que ativam fatores de crescimento e, assim, aumentam a proliferação desordenada e descontrolada dessas células através da interação de proteínas receptoras de membrana que se ligam a fatores de crescimento. Esses fatores são ativados por sinalização através de diversas proteínas que desencadeiam diversos



danos celulares, como regeneração, proliferação e formação de tumores, que desencadeiam mutações genéticas e epigenéticas que levam à carcinogênese (Nenclares & Harrington, 2020; Salazar-Roa & Malumbres, 2017).

Com resultado, estas mutações genéticas ou epigenéticas causam até 90% da formação de metástases, tornando importante compreender a origem celular destas metáfases para prevenir e facilitar o diagnóstico precoce e minimizar a mortalidade ao câncer (Chaffer & Weinberg, 2011).

CANCER COLO DO UTERO E PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

O câncer do colo do útero é um dos tipos mais comuns de carcinoma e ocupa o quarto lugar no mundo, sendo na maioria das vezes causado pela infecção e exposição ao vírus papilomavírus humano (HPV). O principal alvo do HPV são as células escamosas do epitélio decorrentes de diversas associações relacionadas as infecções cutâneas, de pele e de mucosas que predis põem à infecção no colo do útero. O colo do útero é a parte mais afetada pela exposição do vírus HPV, sendo anatomicamente cilíndrico, conectado à vagina através do canal cervical e revestido por células epiteliais escamosas e colunares estratificadas, formando uma zona de transição entre essas células chamadas de junção escamocolunar, podendo sofrer transformações malignas devido a alterações genômicas e epigenômicas decorrentes da exposição ao vírus, o que aumenta a probabilidade de câncer (Oyouni, 2023; Balasubramaniam, et al, 2019).

O HPV é um vírus cujo seu material genético é o DNA (ácido desoxirribonucleico) e que pertence à família Papillomaviridae e está especialmente adaptado aos organismos hospedeiros, mascarando a ativação de respostas imunológicas que mais frequentemente afetam os seres humanos. O genoma do HPV consiste em DNA circular de fita dupla com 6,8 a 8 kb de comprimento, representado molecularmente por três regiões distintas, a região inicial incluindo os genes (E) que codificam as moléculas de replicação viral E1 e E2, região E4 participa da maturação de partículas virais, regiões E5, E6 e E7 oncogenes virais, sendo as regiões E6 e E7 contêm genes (L) que codificam proteínas estruturais envolvidas na formação da estrutura do capsídeo viral, contendo importantes elementos reguladores que controlam a replicação e a transcrição do DNA viral (Yeo-Teh et al., 2018; Korolenkova, 2017).

A progressão a longo prazo das células escamosas e colunares estratificadas infectadas pelo HPV induz o desenvolvimento de câncer invasivo, associado ao acúmulo de alterações genéticas no DNA e nos genes da célula hospedeira. Estas alterações incluem alterações genéticas e epigenéticas resultantes da exposição ao HPV, através das quais o vírus pode integrar-se ao DNA dentro do núcleo da célula hospedeira e desregular a expressão das oncoproteínas E6 e E7. Estas são proteínas virais que podem desencadear a proliferação desordenada e descontroladas dessas células, interferindo no controle do ciclo celular pela proteína p53. A oncoproteína E6 inicia o crescimento do tumor através da desregulação da proteína supressora do crescimento tumoral (p53), interferindo nos mecanismos de



apoptose e nos mecanismos de reparo do DNA induzindo assim, a ativação da telomerase e imortalidade celular. A oncoproteína E7 atua sobre a proteína supressora tumoral pRb (proteína retinoblastoma), causando distúrbios no crescimento celular e desregulações descontroladas, o que ativa a infecção viral nas células basais, o que permite diretamente a replicação viral do HPV, criando um ambiente permissivo à progressão neoplásica e o desenvolvimento do câncer do colo do útero através das alterações genéticas e epigenéticas induzidas pelas oncoproteínas E6 e E7 (Ozbun & Campos, 2021; Bermudez et al., 2015).

BIOMARCADORES

Os biomarcadores podem ser definidos como alterações celulares e bioquímicas, moléculas mensuráveis de matrizes biológicas como tecidos, células ou fluidos humanos causadas pela exposição contínua a agentes químicos e biológicos que podem causar potenciais riscos psicológicos, físicos ou bioquímicos na população humana (Hulka 1991).

Esses biomarcadores podem detectar e identificar precocemente possíveis lesões cervicais por meio de testes de triagem, como exames citopatológicos, ginecológicos e biópsias. No entanto, esses exames podem apresentar dificuldade no diagnóstico diferencial da neoplasia intraepitelial cervical, o que evidencia a necessidade da utilização de biomarcadores específicos, sendo os biomarcadores mais utilizados são os Biomarcadores de infecção pelo HPV, Biomarcadores de ciclo celular e proliferação celular e Biomarcadores de adesão celular, invasão e metástase conforme apresentados na Figura 1.

Figura 1. Tipos de biomarcadores utilizados na detecção do câncer do colo do útero.

Tipos de Biomarcadores	Biomarcadores	Referências
Biomarcadores de infecção pelo HPV	E6/E7 mRNA p53, Rb, p16INK4a, Gene de RNA telomerase (TERC)	Nakamura et al., 2019; Rogorvskaya 2016; Martin et al, 2011.
Biomarcadores de ciclo celular e proliferação celular	Ki-67, p53, p63, p16INK4a, Ciclina D1, Topoisomerase IIa (TOP2A)	Da Costa et al., 2017; Tong et al, 2017; Martin et al., 2011.
Biomarcadores de adesão celular, invasão e metástases	E-caderina, P-caderina, CD44, ADAM9, MT1-MMP, TIMP-1, TIMP-2, MT1-MMP, MMP-2, MMP-1, MMP-9, MMP-14, proMMP-14, TIMP-1 e TIMP-2	Timoshenko et al., 2017; Li et al., 2016.

Fonte: Autores (2024).

Tipos de biomarcadores de infecção por HPV são marcadores clínicos baseados nos mecanismos moleculares associados à infecção pelo HPV em células normais, que causam um número significativo de associações oncogênicas usando diferentes métodos de análise como PCR, avaliação



de carga viral, detecção de mRNA, mecanismos de metilação e biomarcadores associados a proliferação celular, apoptose e imuno-histoquímica que ajudam a detectar células neoplásicas (Nakamura et al., 2019; Yeo-Teh, et al., 2018; Rogorvskaya, 2016).

Os marcadores imuno-histoquímicos são mais comumente utilizados em tipos de Biomarcadores de ciclo celular e proliferação celular, sendo marcadores que auxiliam o diagnóstico diferenciado, detectando diferentes estágios de carcinomas associados a processos metaplásicos causados pela infecção por HPV, sendo destacados os principais marcadores utilizados Ki-67, Ciclina D1 e p16INK4a que contribuem para a detecção neoplásica do câncer de colo de útero (Babichenko & Kovyazin, 2008).

Biomarcadores de adesão celular, invasão e metástases são de grande importância na detecção do diagnóstico de câncer. Esses marcadores são formados por glicoproteínas transmembranas que fornecem a conexão intracelular das células epiteliais envolvidas no controle da migração, crescimento e diferenciação celular. As alterações na expressão da caderina na invasão e na formação do tumor metastático associado, auxiliam em diversos parâmetros clínicos que utiliza a imuno-histoquímica para auxiliar no prognóstico da doença no estágio inicial do desenvolvimento do tumor desencadeando a formação do câncer do colo do útero, sendo excelentes biomarcadores de diagnóstico clínico (Li et al., 2016; Babichenko & Kovyazin, 2008).

Portanto, o uso desses biomarcadores utilizados na detecção do câncer do colo do útero apresentados na figura 1, facilita uma melhor abordagem ao monitoramento diagnóstico e às terapias voltadas às respostas ao tratamento de câncer (Murali et al., 2018).

CONCLUSÃO

Os resultados apresentam uma revisão bibliográfica de publicações nacionais e internacionais de 10 anos que destaca a prevalência e o aumento progressivo do câncer do colo do útero como um dos fatores causados pela infecção pelo HPV e seus respectivos biomarcadores de diagnósticos, relevantes para a detecção do câncer de colo do útero. É extremamente importante compreender o mecanismo de formação das células cancerosas e seus respectivos biomarcadores para facilitar e auxiliar no diagnóstico e prevenção do câncer do colo do útero.

REFERÊNCIAS

Babichenko, I.I.; Kovyazin, V.A. New Methods of Immunohistochemical Diagnostics of Tumor Growth. M: RUDN. 2008. Available online: <https://sci.house/onkologiya/novye-metody-immunogistohimicheskoy.html> (Acessado em 21 de Out de 2024).

Balasubramaniam, S.D, et al. Key molecular events in cervical cancer development. *Medicina* (Kaunas), 2019; 55, 384. doi:10.3390/medicina55070384.



- Bermudez, et al. Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015, 131, S88-S95. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.004.
- Chaffer, C.L; Weinberg, R.A. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*, 2011; 331:1559–64. doi: 10.1126/science.1203543
- Da Costa, L.B.E, et al. p16INK4a, Cytokeratin 7, and Ki-67 as potential markers for low-grade cervical intraepithelial neoplasia progression. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2017, 21, 171–176. doi: 10.1097/LGT.0000000000000310.
- Fitzmaurice, C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017 A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1749-1768. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996
- Hulka, B. S. Epidemiological studies using biological markers: issues for epidemiologists. *Cancer Epidemiology, Biomarkers e Prevention*. 1991, 1, 13.
- Hunsberger, H. C, et al. Divergence in the metabolome between natural aging and Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2020, 10, 12171. doi: 10.1038/s41598.020-68739-z
- INCA, Instituto Nacional do Câncer. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/incidencia>. Acesso em 02 de Ago de 2024.
- Li, B, et al. Expression of E-, P- and N-cadherin and Its clinical significance in cervical squamous cell carcinoma and precancerous lesions. *PLoS ONE*, 2016, 11, e0155910. doi: 10.1371/journal.pone.0155910.
- Martin, C.M, et al. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2011, 25, 605-615. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.04.005.
- Murali, R, et al. The roles of pathology in targeted therapy of women with gynecologic cancers. *Gynecologic Oncology*. 2018, 148, 213–221. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.020
- Nakamura, M, et al. The Association and significance of p53 in gynecologic cancers: The potential of targeted therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20, 5482. doi: 10.3390/ijms20215482.
- Nenclares, P.; Harrington, K.J. The biology of cancer. *Medicine (United Kingdom)* 2020, 48:2,67-72. doi:10.1016/j. mpmed.2019.11.001.
- Oyouni, A.A.A. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *Journal of Infection and Public Health*, 2023; 16:626–631. doi: 10.1016/j.jiph.2023.02.014.
- Ozbun, M.A; Campos, S.K. The long and winding road: Human papillomavirus entry and subcellular trafficking. *Current Opinion in Virology*, 2021; 50: 76–86. doi: 10.1016/j.coviro.2021.07.010.
- Korolenkova, L.I. Cervical intraepithelial neoplasms and early forms of cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis, 2017; ISBN 978-5-903759-28-6. Available online: <http://www.medlib.kuzdrav.ru/articles/26/4361>
- Rogovskaya, S.I. Human papillomavirus infection of the genitals. In *Cervix, Vagina, Vulva. Physiology, Pathology, Colposcopy, Esthetic Correction: A Guide for Practicing Physicians*, 2nd ed.; Rogovskaya,



S.I., Lipova, E.V., Eds.; M: Status Praesens; Journal Publishing House Status Praesens: Moscow, Russian, 2016; pp. 305–378.

Salazar-Roa, M.; Malumbres M. Fueling the cell division cycle. *Trends Cell Biology*, 2017; 27:1,1–92. doi:10.1016/j.tcb.2016.08.009.

Timoshenko, O.S, et al. Tissue collagenase MMP-14 and endogenous regulators of its activity in the corpus uteri in squamous cell carcinoma of the cervix. *Arkhiv Patologii*. 2017, 79, 36–42. doi: 10.17116/patol201779636-42.

Tong, R. et al. OVCA1 expression and its correlation with the expression levels of cyclin D1 and p16 in cervical cancer and intraepithelial neoplasia. *Oncology Letters*. 2017, 13, 2929–2936. doi: 10.3892/ol.2017.5848.

Volkova, L.V, et al. Cervical Carcinoma: Oncobiology and Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, 22, 12571. doi: 10.3390/ijms222212571

Wang, R.A, et al. Invasive cancers are not necessarily from preformed in situ tumours - an alternative way of carcinogenesis from misplaced stem cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2013; 17:921-6. doi:10.1111/jcmm.12078.

Weitzman, M.D, et al. Cell cycle: DNA damage checkpoints. *Encyclopedia of Biological chemistry III*, 3 Ed. Elsevier, 2021, 2(9).

Yang, N.; Sheridan, A.M. Cell Cycle. *Encyclopedia Toxicology (Third Ed)*, 2014. doi:10.1016/B978-0-12-386454-3.00273-6.

Yeo-Teh, N.S.L, et al. Human papillomaviral oncogenes e6 and e7 target key cellular pathways to achieve oncogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018; 19, 1706. doi: 10.3390/ijms19061706.

Zamora-Obando, H.R, et al. Biomarcadores moleculares de doenças humanas: conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas. *Química. Nova*, 2022; 45, 9, 1098-1113. doi: 10.21577/0100-4042.20170905.