



ANÁLISE DE BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DO CÂNCER DA CERVICAL

JANAINA RODRIGUES SOUZA; ANNA FLÁVIA CANTERUCCIO; LUIZ CARLOS BARONE; BRUNO REIS MOREIRA NACANO; FRANCO BONETTI

RESUMO

O câncer de colo do útero é uma das principais causas de morte entre mulheres no Brasil e no mundo, com uma taxa de incidência significativa. Este câncer se desenvolve a partir de lesões precoces que, se não tratadas, podem evoluir para a doença invasiva. A infecção persistente pelo Papilomavírus humano (HPV) é o principal fator de risco. Apesar dos avanços no diagnóstico e triagem, muitos casos ainda são detectados em estágios avançados, o que resulta em prognósticos menos favoráveis. A pesquisa sobre biomarcadores emergiu como uma abordagem promissora para melhorar o diagnóstico precoce e a avaliação do câncer cervical. Biomarcadores são substâncias mensuráveis que refletem mudanças no estado biológico do corpo e podem auxiliar na detecção e no prognóstico da doença. Entre os biomarcadores estudados, a proteína p53 e o gene TP53 são de particular interesse devido à sua função crítica no controle do ciclo celular e à sua relação com a oncogênese. A proteína p53, quando mutada, pode contribuir para a progressão do câncer, e a identificação de tais mutações pode auxiliar no diagnóstico precoce. Outro biomarcador importante é a proteína p16, que está frequentemente associada ao câncer cervical. A superexpressão de p16 tem sido associada a uma melhor sobrevida e pode ser útil na triagem e diagnóstico de lesões de alto grau, como a neoplasia intraepitelial cervical (NIC). No entanto, o uso de p16 sozinho para prognóstico é controverso, sendo frequentemente utilizado em combinação com outros marcadores como Ki-67 para melhorar a precisão do diagnóstico. A revisão da literatura atual mostra que, apesar dos avanços na detecção de biomarcadores, ainda há desafios em sua aplicação clínica. O uso combinado de biomarcadores como p16 e Ki-67 tem demonstrado ser eficaz na triagem e na avaliação do câncer cervical. No entanto, a necessidade de mais estudos e validação de biomarcadores continua a ser um foco crucial para melhorar o diagnóstico precoce e o tratamento do câncer cervical.

Palavras-chave: Biomarcador; Neoplasias; Tumor; Saúde; Oncologia.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, estima-se que ocorram 17.010 novos casos por ano durante o triênio 2023-2025, com uma taxa bruta de incidência de 15,38 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2022).

As neoplasias cervicais são a segunda doença mais comum em mulheres, com 528 mil casos e aproximadamente 266 mil mortes em todo o mundo (Organização Mundial da Saúde, 2012). O câncer do colo do útero é o quarto tumor mais comum entre as mulheres no mundo e o terceiro no Brasil. Afeta principalmente pessoas de baixa renda. O principal fator de risco para o câncer do colo do útero é a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV) de alto risco. (Nascimento, 2019)

Por definição, um biomarcador é qualquer substância mensurável que muda em quantidade ou que aparece ou desaparece à medida que o estado do corpo muda. Exemplos desses tipos de biomarcadores são alterações químicas no sangue, na urina ou no líquido cefalorraquidiano (LCR) que banha o cérebro e a medula espinhal. Além disso, estruturas in

vitro que mudam com os estados de doença podem servir como biomarcadores. (Pró-cura, 2020) O câncer é uma das principais patologias discutidas e analisadas atualmente, pois é uma proliferação caótica de células causada por genes mutados que codificam proteínas responsáveis pela manutenção do ciclo celular. O diagnóstico precoce do câncer é fundamental para o sucesso do tratamento, e a identificação de biomarcadores tumorais pode ajudar na detecção precoce da doença. (Fonseca, 2023)

Apesar dos avanços no diagnóstico citopatológico, questões não resolvidas permanecem. Em particular, é difícil detectar a doença nas suas fases iniciais, a fim de tratá-la antes que a patologia progrida significativamente, resultando numa menor percentagem de pacientes recuperados ou curados.

O objetivo principal deste estudo é revisar a literatura atual para identificar os biomarcadores mais relevantes utilizados no diagnóstico e prognóstico do câncer do colo do útero, incluindo suas características, métodos de detecção e aplicabilidade clínica. Apesar dos avanços nas técnicas de triagem, como o Papanicolau e a detecção do HPV, muitos casos ainda são diagnosticados em estágios avançados, o que resulta em um prognóstico menos favorável e em maiores taxas de mortalidade. A utilização de biomarcadores tem emergido como uma abordagem promissora para melhorar tanto o diagnóstico quanto o prognóstico do câncer do colo do útero. Biomarcadores oferecem a possibilidade de uma detecção mais precoce da doença e uma avaliação mais precisa da progressão e resposta ao tratamento. A identificação e a validação de biomarcadores específicos podem contribuir para a personalização dos tratamentos, aumentando a eficácia das intervenções e potencialmente melhorando os resultados para os pacientes.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é classificado como um estudo qualitativo. A escolha deste tipo de estudo foi motivada pela necessidade de obter-se no diagnóstico de câncer no colo do útero, exames auxiliares para que diagnóstico e prognóstico se torne mais eficaz e com a descoberta sendo mais rápido logo o tratamento tem a possibilidade de ser antecipado.

A população alvo deste estudo são mulheres que fazem acompanhamento e recebem diagnóstico do câncer do colo do útero, grande maioria das vezes causado pelo vírus HPV. Os instrumentos e materiais utilizados para a coleta de dados foram artigos científicos, revistas, livros, encontrados na plataforma PubMed, Scielo, Biblioteca virtual do centro universitário módulo. A coleta de dados foi realizada através de site acadêmicos, havendo artigos, livros, entre outros no período de julho a setembro de 2024.

Os dados coletados foram analisados utilizando método avaliativo onde foram filtrados os materiais que seriam utilizados com determinados critérios, sendo eles: obter informações essenciais sobre biomarcadores, câncer no colo do útero, diagnóstico e tratamento para câncer. Este estudo foi conduzido em conformidade com as diretrizes éticas estabelecidas. A aprovação foi obtida do Centro Universitário - Módulo, e todos os participantes foram informados sobre o objetivo da pesquisa e consentiram por escrito antes de participar.

As principais limitações deste estudo incluem artigos reduzidos sobre biomarcadores para identificar câncer no colo do útero, pelo exame usando biomarcadores não ser específico e não conseguindo dar o diagnóstico somente com ele, sendo um exame complementar.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 DEFINIÇÃO - BIOMARCADORES

Qualquer parâmetro biológico que seja objetivamente mensurável e capaz de indicar um estado específico de um organismo pode ser usado como biomarcador. A identificação desses potenciais candidatos a biomarcadores pode ser alcançada através de uma variedade de fontes,

desde questionários clínicos até medições moleculares. No entanto, alguns fatores como a sensibilidade e seletividade destes biomarcadores (além da facilidade de observação, medição e avaliação) são críticos para uma aplicação eficaz. (Obando et al., 2022)

A exposição contínua a agentes ambientais, químicos, biológicos, etc., expõe as pessoas a uma série de reações e riscos, sejam eles psicológicos, físicos e/ou bioquímicos. (Obando et al., 2022) Biomarcadores, incluindo genéticos, proteicos e metabólitos, fornecem informações sobre mudanças nos processos biológicos de um organismo. Portanto, os biomarcadores podem ser medidos como indicadores de processos fisiopatológicos ou de respostas farmacológicas frente à intervenção terapêutica. (Obando et al., 2022)

3.2 BIOMARCADOR UTILIZANDO A PROTEÍNA P53

O gene supressor de tumor p53, localizado no cromossomo 17, codifica uma fosfoproteína chamada proteína p53, que desempenha um papel importante no controle do ciclo celular e previne o desenvolvimento do câncer. O papel da proteína p53 é bloquear a divisão celular em células cujo DNA foi danificado, permitindo tempo para reparo. A perda da função deste gene pode estar associada à iniciação e progressão do tumor. Para demonstrar a sua importância, o fato é que mutações na proteína p53 são encontradas em cerca de 50% de todos os cânceres humanos, ou mais de 50 tipos de tumores. (Almeida *et al.* , 2007)

Os antígenos tumorais são criados por genes mutados. Em todos os casos, estes antígenos resultam de uma alteração somática, ou seja, de uma modificação genética que não está presente no DNA normal do indivíduo. (Coico ; Sunshine, 2010)

Outro exemplo de antígeno tumoral resultante de um gene celular mutante é a proteína p53 na sua forma mutante. As mutações associadas ao p53 estão entre as mais frequentemente identificadas em tumores humanos e modelos animais. Normalmente, essas mutações são encontradas em regiões do gene p53 que são conservadas evolutivamente e levam à superprodução de proteínas que atuam como antígenos imunogênicos, estimulando as células B e T do corpo. (Coico ; Sunshine, 2010)

Os principais mecanismos de ativação incluem translocações cromossômicas, mutações aleatórias e amplificação genética. Estudos em animais demonstraram que os tumores causados por vírus oncogênicos apresentam uma notável reatividade do sistema imunitário. Com efeito, cada vírus oncogênico induz a expressão dos mesmos antígenos no tumor, independentemente do tipo de tecido de origem ou da espécie animal. (Coico; Sunshine, 2010)

Tabela 1: Categorias de Antígenos Tumorais

	Categoria	Tipo de Antígeno	Nome do Antígeno	Tipos de Câncer
Produtos gênicos de célula normal	Embrionário	Antígenos oncofetais	MAGE-1	Vários
			MAGE-2	Vários
			CEA	Pâncreas, pâncreas, mama, cólon, estômago
			AFP	Fígado, melanoma; carcinoma de bexiga, pulmão e testículo
	Diferenciação	Enzimas intracelulares normais	Antígeno específico da próstata, antígeno CT	Próstata
Produtos gênicos de célula mutante	Amplificação clonal	Enzimas intracelulares normais	Tirostatase	Melanoma
		Oncoproteína	HER-2/neu	Mama, ovário
		Carboidrato	Lewis	Linfoma
		Ídrotipo de imunoglobulina	Anticorpo específico de clone de célula B	Linfoma
	Mutações ocasionais	Produto oncogênico	Proteínas RAS mutantes	Vários
Produtos gênicos de vírus	Gene viral transformador	Produto gênico-supressor	p53 mutante	Vários
		CDK	CDK-4 mutante	Melanoma
		Proteínas nucleares	Proteínas E6 e E7 de HPV	Cervical

3.3 Gene TP53

O gene denominado TP53, que deriva da proteína p53, está alterado em doenças malignas humanas. O gene TP53 pode ser detectado por vários métodos. Os exames de sangue para a presença de anticorpos p53 são realizados usando um ensaio imunoenzimático (ELISA). Os autoanticorpos (AABs) resultam de alterações nos antígenos tumorais, por meio de mutação, sensibilização ou malignidade. Quando o câncer cervical aparece pela primeira vez, ele não apresenta sintomas e pode ser detectado com um simples exame pélvico ou exame de *Papanicolaou*. (Aswathi R. K, *et al.*, 2024)

Vários tipos de câncer foram identificados com deficiência de p53, particularmente o câncer cervical relacionado ao HPV. A proteína E6 viral cliva a proteína p53, que é uma das formas pelas quais o HPV causa oncogênese. Três vias principais de instabilidade do p53, perda de heterozigosidade, mutação somática e degradação da oncoproteína E6 do HPV, visando o p53 mutante, são importantes para o desenvolvimento do câncer cervical. (Aswathi R. K, *et al.*, 2024)

3.4 Gene P16

Vários estudos relataram a superexpressão de p16 em câncer cervical, bem como em neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC 2-3), embora a importância clínica dessas descobertas permaneça controversa. (Aswathi R. K, *et al.*, 2024)

Um relatório afirmou que o diagnóstico de NIC 2 só poderia ser confirmado por imunocoloração de p16 e outro mostrou um risco cinco vezes maior de progressão do câncer em espécimes positivos de NIC 2 de p16 do que em NIC 2 de p16 negativo, que pode regredir espontaneamente. Além disso, o p16 pode ser útil para identificar lesões de alto grau quando as características histológicas são ambíguas, mas não conseguem diferenciar entre NIC 2 e NIC 3. Esses resultados sugerem que o monitoramento de mulheres com diagnóstico de NIC 2 deve ser reavaliado. (Aswathi R. K, *et al.*, 2024)

A forte associação entre o grau de displasia e a imunorreatividade do p16 nos espécimes de NIC poderia ser explicada pela transformação maligna cervical associada a infecções por HPV de alto risco devido a altos níveis do oncogene viral E6. A coloração do p16 cervical com tipos de HPV de alto risco foi relatada como forte, difusa e localizada em núcleos e/ou compartimentos citoplasmáticos. (Aswathi R. K, *et al.*, 2024)

Diferentemente, em infecções causadas por tipos de HPV de baixo risco, o padrão de imunocoloração do p16 apresentou coloração fraca e focal, localizada em núcleos e citoplasma das camadas intermediária e superficial apenas. Outro estudo em NIC 1 mostrou que espécimes com imunocoloração difusa de p16 tinham maiores chances de progressão para NIC 2-3.

É importante enfatizar que para espécimes negativos para HPV e também negativos para p16 o diagnóstico de lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) deve ser tratado com muita cautela, a fim de evitar procedimentos desnecessários. (Aswathi R. K, *et al.*, 2024)

3.5 UTILIDADE DA P16 NA TRIAGEM E EM CONJUNTO COM A KI-67

A proteína p16 tem sido fortemente sugerida como uma ferramenta útil para melhorar a citologia e a colocação da colposcopia para pesquisas detalhadas. A coloração de p16 pode ajudar na interpretação dos resultados de citologia ou histologia em casos em que os resultados são inconsistentes e o investigador é inconsistente. (Gonçalves, *et al.*, 2017)

Vários estudos demonstraram aumento da sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de câncer do colo do útero utilizando coloração p16 e outros biomarcadores como o p16/Ki-67. É bem conhecido que o câncer cervical está associado à neoplasia intraepitelial cervical (NIC), e as NICs de alto grau apresentam maior risco de progressão para câncer cervical do que as NICs de baixo grau. No entanto, reconhece-se que a interpretação biológica é subjetiva e apresenta um alto grau de variabilidade inter e interobservadores. Isto pode levar à

subnotificação ou supernotificação de cânceres clinicamente significativos. (Gonçalves et al., 2017)

A expressão de p16 juntamente com outro biomarcador do ciclo celular o Ki-67 mostrou grande utilidade na triagem do câncer de colo do útero diminuído pela metade o número de mulheres submetidas a colposcopia. (Nascimento, *et al.*, 2019)

O uso isolado do biomarcador da proteína p16 não é fator prognóstico de NIC persistente segundo os estudos de Yonamine et al. (2009). Quando corada, entretanto, a expressão de p16 e Ki-67 é independente sob condições fisiológicas e não ocorre simultaneamente nas células epiteliais cervicais. No entanto, a co-expressão de p16 Ki-67 indica supressão da transformação induzida por HPV, e o achado de co-expressão pode ser indicativo de transformação celular induzida por HPV e sobrevivência de lesões avançadas de NIC. (Mello; Otagawa, 2021)

A dupla coloração p16/Ki-67 mostrou-se positiva e específica em NIC, que ocorreu conjuntamente em 86,20% e câncer em 95,23%. (Melo; Utagawa, 2021)

4 CONCLUSÃO

O câncer não pode ser diagnosticado com um único teste. Além de outros exames laboratoriais, são frequentemente utilizados diagnósticos por imagem e biópsia. Os biomarcadores são úteis no diagnóstico, monitoramento de doenças, previsão de recaídas e avaliação da eficácia do tratamento.

A expressão do gene supressor de tumor p53 revela mais informações sobre a doença, sobrevida e morfologia do paciente. A perda da função do p53 está associada a mutações generalizadas do TP53 em uma variedade de doenças malignas humanas que são críticas para o desenvolvimento do câncer. Percebendo a importância da mutação TP53 discutida acima, investigamos o gene em nível molecular com foco na detecção precisa e econômica do câncer e na obtenção do tratamento da doença em seus estágios iniciais.

O uso do p16 como biomarcador pode ser uma ferramenta importante para o diagnóstico de lesões gástricas benignas. Apesar da clareza do p16 no diagnóstico clínico das lesões e da complexa interpretação morfológica, o uso do p16 como marcador permanece uma questão controversa e não é utilizado como teste específico em países como os Estados Unidos, não sendo aconselhável para prognóstico e tratamento, auxiliando com maior eficácia no diagnóstico. Junto com outros testes como Ki67.

A coloração p16 pode complementar exames de triagem e colposcopia, ajudando a diferenciar entre NIC de alto e baixo grau. A utilização de p16 é recomendada em casos com diagnóstico ambíguo e pode ser combinada com outros biomarcadores para melhorar a precisão diagnóstica.

Há controvérsias sobre a eficácia de p16 como ferramenta prognóstica, devido à variabilidade nos resultados da coloração e possíveis interpretações errôneas. Estudos indicam que p16 deve ser usado de forma seletiva e combinada com outras análises para evitar diagnósticos incorretos e tratamentos desnecessários.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. R. C.; PEDROSA, N. L.; LEITE, J. B.; FLEMING, T. R. P.; CARVALHO, V. H.; CARDOSO, A. A. A.; **Marcadores Tumoriais: Revisão de Literatura**. 2006. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1798/1080>>. Acesso em: 30 ago 2024.

ASWATHI R. K.; ARUMUGAM, S.; MUNINATHAN, N.; BASKAR, K.; DEEPTHI, S.; DINESH, R. D.. **P53 Gene as a Promising Biomarker and Potential Target for the Early Diagnosis of Reproductive Cancers**. Cureus, 2024. 11;16(5):e60125. DOI:

10.7759/cureus.60125. PMID: 38864057; PMCID: PMC11165294. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11165294/>>. Acesso em: 06 set. 2024.

COICO, R.; SUNSHINE, G. **Imunologia**. Tradução: Eiler Fritsch Toros. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. P 300-302. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2341-1/pageid/301>>. Acesso em: 12 set 2024.

GONÇALVES, J. E. S.; ANDRADE, C. V.; RUSSOMANO, F. B.; NUOVO, G. J.; FILHO, S. M. A.; CARVALHO, M. O.; NICO, A. F.. **The role of p16 as putative biomarker for cervical neoplasia: A controversial issue?**. MedicalExpress, v. 4, n. 6, p. M170601, nov 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/medical/a/93fRPdFpn6CqtHswZx7Jjfx/#>>. Acesso em: 12 set 2024.

MELO, C. A. F.; UTAGAWA, M. L.. **Expressão imuno-histoquímica dos biomarcadores p16 e Ki-67 na lesão intraepitelial cervical de alto grau: revisão de estudos**. São Paulo: Universidade Anhembi Morumbi, 2021. DOI: 10.21877/2448-3877.202202030. Disponível em: <<https://www.rbac.org.br/artigos/expressao-imuno-histoquimica-dos-biomarcadores-p16-e-ki-67-na-lesao-intraepitelial-cervical-de-alto-grau-revisao-de-estudos/>> Acesso em: 30 ago 2024.

NASCIMENTO, F. R. B. D.; QUIXABEIRA, D. C. A.; FILHO, J. L. Q. S.; NETO, J. C. S.. **Importância da expressão da Proteína P16ink4a No Diagnóstico E Progressão Do Câncer Do Colo Do Útero: Revisão Sistemática**. 2019. Rev.Multi.Sert. v.01, n.2, p. 295-302. Disponível em: <<https://revistamultisert1.websiteseuro.com/index.php/revista/article/view/76>>. Acesso em: 28 ago 2024.

OBANDO, H. R. Z.; GODOY, A. T.; AMARAL, A. G.; MESQUITA, A. S.; SIMÕES, B. E. S.; HELOISE O. REIS, H. O.; ROCHA, I.; DALLAQUA, M.; BAPTISTÃO, M.; FERNANDES, M. C. V.; LIMA, M. F.; SIMIONATO, A. V. C.. **Biomarcadores Moleculares De Doenças Humanas: Conceitos Fundamentais, Modelos De Estudo E Aplicações Clínicas**. Química Nova, v. 45, n. 9, p. 1098–1113, 2022. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/XXQbgpjVjbpJkgdZv879Xtb/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 06 set. 2024.

PRÓ-CURA. **Estudo sobre biomarcadores**. Associação pró-cura da ela. Disponível em: <<https://procuradaela.org.br/wp-content/uploads/2020/10/4.Estudo-sobre-Biomarcadores-V1.pdf>>. Acesso em: 27 ago 2024.