

ASSOCIAÇÃO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO COM OS TUMORES ESOFÁGICOS E GÁSTRICOS: REVISÃO INTEGRATIVA

ASSOCIATION OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS WITH TUMORS ESOPHAGEAL AND GASTRIC: INTEGRATIVE REVIEW

Palavras-chave: esofágico, câncer gástrico, papilomavírus

Key words: Esophageal cyst, Stomach Neoplasms, Papillomaviridae

RESUMO:

Introdução: O Papilomavírus humano (HPV) apresenta potencial infeccioso para o epitélio estratificado e se correlaciona com tumores malignos de células escamosas, porém sua associação com outros tipos de tumores ainda não está bem esclarecida. A participação do HPV nos tumores esofágicos e gástricos tem sido estudada por alguns grupos de pesquisas.

Objetivos: pretende-se realizar, através de revisão integrativa, a associação do papilomavírus humano com os tumores esofágicos e gástricos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa no período de fevereiro a abril de 2016 a partir das bases de dados *on line*: *PUBMED*, *MEDLINE*, *LILACS*, *SCIELO*, *SCIENCE DIRECT*. A seleção dos artigos foi realizada a partir de critérios de inclusão; artigos originais, publicados entre 2009 a 2015, utilizando os descritores “*esofágico*”, “*câncer gástrico*”, “*papiloma vírus*”. **Resultados:** Após a pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontradas 212 artigos dos quais restaram 11 artigos selecionados, após análise dos critérios estabelecidos. **Conclusão:** A maioria dos estudos não evidenciaram a relação do HPV com tumores gástricos e esofágicos, porém não utilizaram um grande número de amostras o que pode ter influenciado. Do contrário, artigos mais recentes e que utilizaram de recursos moleculares mais precisos relatam a associação do HPV com tumores gástricos e esofágicos.

ABSTRACT:

Introduction: The human papillomavirus (HPV) infection has potential for stratified epithelium and correlates with malignant squamous cell tumors, but its association with other types of tumors is not well understood. The participation of HPV in esophageal and gastric tumors has been studied by several research groups. **Objectives:** we intend to undertake, through an integrative review, the association of human papilloma virus with esophageal and gastric tumors. **Methodology:** an integrative review was conducted from February to April 2016 from the online databases: PUBMED, MEDLINE, LILACS, SCIELO, SCIENCE DIRECT. The selection of items was performed from the inclusion criteria; original articles published between 2009 to 2015, using the descriptors: "esophageal", "gastric cancer" and "Papillomavirus". **Results:** After searching the databases were initially found 212 articles of which left over 11 articles selected after analysis of established criteria. **Conclusion:** most of the studies did not show HPV relationship with gastric and esophageal tumors, but did not use a large number of samples which may have influenced. However, latest articles and used more precise molecular resources report the association of HPV with gastric and esophageal tumors.

INTRODUÇÃO:

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus pertencente à família *Papillomaviridae*, cuja cápsula organiza 72 capsômeros em simetria icosaédrica não revestido por envelope lipídico. O genoma viral é composto por um DNA circular de dupla hélice com aproximadamente 8.000 pares de bases e massa molecular de 5×10^6 daltons¹.

Seu genoma está dividido em uma região codificante, com oito fases de leitura aberta ORF (Open Reading Frames) que codifica as proteínas da região precoce (Early) contendo os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7 que são necessários à replicação viral e com propriedades de transformação oncogênica, proteínas da região tardia (Late) contendo os genes L1 e L2 que possuem códigos para a transformação de proteínas do capsídeo viral e outra região não codificante chamada LCR (Long Control Region) com genes que controlam a replicação do DNA e transcrição dos genes virais^{2,3,4}.

As proteínas E6 e E7, produtos de oncogenes virais, são fundamentais para garantir as características de malignidade do HPV. A oncoproteína viral E6 liga-se a proteína supressora tumoral p53 e a degrada por ubiquitinação proteossômica, levando à resistência à apoptose. Já a E7 interage com a pRb, que serve como um freio que limita a entrada na fase S, ao ligar-se às proteínas E2F, reguladoras de genes. A E7 é uma potente inibidora da atividade da p21 e p27, inibidores de quinase dependentes de ciclina (CDK), evitando o controle de checagem da fase G1. A proteína p16 atua como inibidora de CDK, mantendo a pRb hipofosforilada e controlando negativamente a progressão do ciclo. Assim, os genes virais E6 e E7 atuam em duas fases do ciclo celular do hospedeiro: no controle da passagem da fase G1 para a fase S e na regulação da apoptose celular^{5,6,7}.

O HPV apresenta potencial infeccioso para o epitélio estratificado e se correlaciona com tumores malignos de células escamosas. Apesar de, alguns estudos, demonstrarem também a associação deste agente com neoplasias não escamosas como o adenocarcinoma do cólon e gástrico⁸. A participação do HPV nos tumores esofágicos e gástricos tem sido estudada por grupos de pesquisas que já detectaram o DNA viral, bem como a expressão das oncoproteínas E6 e E7 e a superexpressão da proteína p16^{9,10}.

O papel do HPV na etiologia do carcinoma esofágico tem despertado interesse cada vez maior desde 1982, quando a primeira evidência foi fornecida^{11,12}. Os tumores esofágicos possuem duas variantes: adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas. O adenocarcinoma esofágico geralmente ocorre no terço distal do esôfago e pode invadir a cárdia gástrica adjacente. Já metade dos carcinomas de células escamosas ocorre no terço médio do esôfago¹³. Embora a incidência de adenocarcinoma gástrico esteja diminuindo, a de câncer da cárdia gástrica está aumentando¹⁴.

Alguns trabalhos relatam não haver a relação do HPV com neoplasias do trato digestório^{15,16}. Porém outras publicações verificam que há alguma associação entre as partes, seja através de investigações sorológicas ou teciduais através de diversas técnicas tais como bioquímicas e moleculares^{17,18}.

Devido a não haver ainda um esclarecimento na literatura científica quanto à relação do HPV em neoplasias esofágicas e gástricas, torna-se necessário uma análise integrativa da literatura quanto a essa possível relação para que seja identificada qual característica prevalece na maioria dos trabalhos publicados. Diante do exposto, o presente trabalho pretende realizar, através de revisão integrativa, a associação do papilomavírus humano com os tumores esofágicos e gástricos.

DESENVOLVIMENTO:

A revisão integrativa foi realizada no período de fevereiro a abril de 2016 a partir de diversas bases de dados *on line*, tendo os melhores resultados na PUBMED e MEDLINE.

Foram utilizadas todas as combinações entre os descritores “*esophageal*”, “*gastric cancer*”, “*papillomavirus*”. Sendo estes descritores utilizados também na língua portuguesa.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos originais, com período de publicação entre 2009 a 2015.

Os critérios de exclusão envolveram:

- Artigos de outros idiomas que não estivessem em português, espanhol ou inglês;
- Artigos não liberados para consulta;
- Artigos de revisão de literatura, dissertações e teses;
- Artigos com publicação anterior ao ano de 2009;
- Artigos que não estejam disponíveis na íntegra.

Os dados ou elementos coletados nos estudos foram: as metodologias adotadas, os resultados e as conclusões dos autores. Com foco no número de materiais estudados, tipo de amostragem e metodologia de análise dos espécimes estudados. Foram também observados os países de origem e ano de publicação dos artigos. Estes dados foram apresentados em forma de tabela (Tabela 1) e construído um organograma demonstrando as etapas de busca dos artigos.

Após a pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontrados 212 artigos dos quais 156 através do PUBMED e 56 do MEDLINE. Dos 212 artigos foram excluídos 179 através da leitura do título, 15 após leitura do resumo e 7 após a leitura do texto completo, restando 11 artigos selecionados para revisão integrativa (Figura 1).

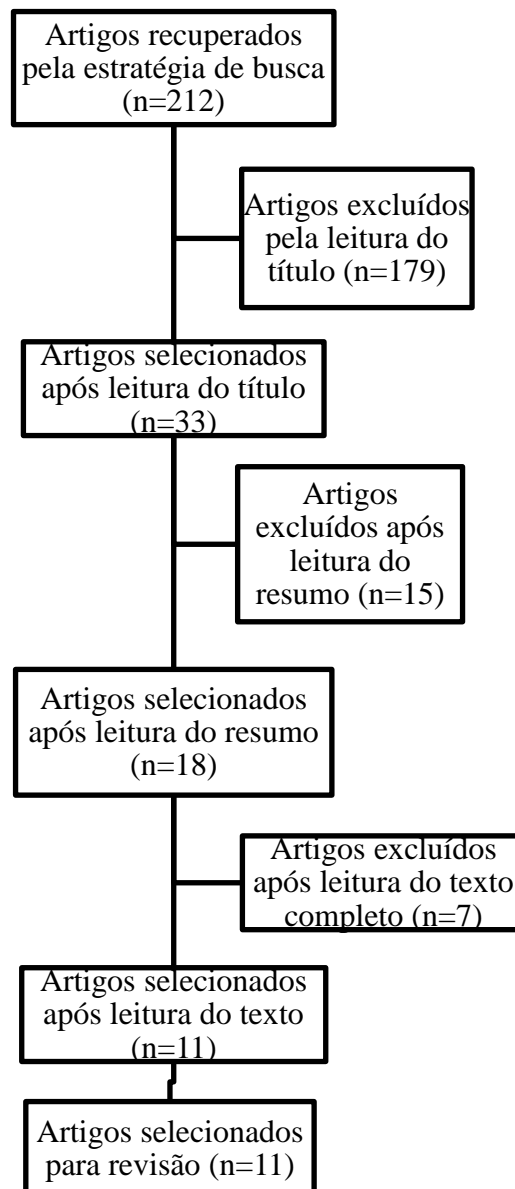


Figura 1 – Fluxograma para selecionar os artigos que foram utilizados na revisão sistemática após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Tabela 1 – Estudos que analisaram a associação do papilomavirus humano com os tumores esofágicos e gástricos publicados entre 2009 e 2015.

| Autor | País | Objetivo de estudo | Nº de amostras | Conclusão |
|----------------------|-----------|--|----------------------|--|
| Erol et al. 2009 | Turquia | Investigar a presença de HPV nos tecidos tumorais e normais adjacentes de cânceres gastrointestinais e determinar os tipos de HPV em casos positivos | 106 pacientes. | Não houve diferença em termos da positividade de HPV-DNA entre os tecidos normais e tumorais. Oito amostras tumorais apresentaram HPV-16, três do tipo 18 e cinco do tipo 33. Três amostras de tecido normal apresentaram HPV-18 e dois apresentaram HPV-33. |
| Sitas et al. 2011 | Austrália | Examinar a associação entre carcinoma epidermóide de esôfago e 28 marcadores sorológicos de HPV. | 1561 amostras. | Foram encontradas evidências sorológicas limitadas de uma associação entre carcinoma epidermóide de esôfago e HPV. |
| El-Seraq et al. 2012 | EUA | Determinar a prevalência de HPV nos tecidos do esôfago e | 66 pacientes homens. | HPV não foi detectado em qualquer das amostras em qualquer grupo. |

| | | | | |
|--|--------|---|---|---|
| | | gástrico obtidas de pacientes com e sem esôfago de Barrett. | | |
| Ding et al. 2012 | China | Investigar a relação entre HPV e câncer da cárdia e esôfago do mesmo paciente e examinar a expressão da proteína p16 ^{INK4A} . | 23 pacientes. | Dentre os espécimes foi encontrado oito casos de carcinoma de células escamosas do esôfago e cinco casos de adenocarcinoma da cárdia gástrica. A p16 ^{INK4A} foi altamente expressa em ambos. |
| Herbster et al. 2012 | Brasil | Determinar a prevalência de HPV em amostras em células de carcinoma escamoso do esôfago. | 264 amostras. | A infecção pelo HPV pode não ter um papel no carcinoma esofágico de células escamosas. |
| Noori; Monabati; e Ghaderi 2012 | Iran | Avaliar a prevalência de HPV em células de carcinoma escamoso do esôfago. | 92 amostras de células de carcinoma escamoso esofágicos parafinada. | Não há associação entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas do esôfago. |
| Cândido et al. 2013 | Brasil | Investigar a prevalência de HPV em pacientes com câncer gástrico e comparar com o grupo controle. | 40 amostras de mucosa gástrica parafinada. | HPV foi encontrado em 4 pacientes com câncer gástrico e 10 pacientes sem câncer. Não há diferenças entre os dois grupos. |
| Cao et al. 2014 | China | Determinar a infecção de HPV e de expressão p16 em carcinoma epidermóide de esôfago (ESCC), também buscou avaliar a significância prognóstica de p16 e HPV em pacientes com ESCC tratados com cirurgia. | 273 pacientes | Demonstrou-se que tecidos com ESCC tinham infecção pelo HPV e todos os casos foram HPV-16 positivos. |
| Mehryar et al. 2015 | China | Estudar a prevalência de papilomavírus humano (HPV) em carcinoma de esôfago em uma área de alta incidência. | 198 pacientes. | DNA de HPV de alto risco, 16 e 18, está presente em tumores esofágicos, associando o HPV como um possível fator etiológico para carcinoma de células escamosas do esôfago. |
| Zang et al. 2015 | China | Investigar se a sobre-expressão de E6 tem influência sobre formação de colônias | 26 pacientes | Resultados indicam que o HPV-16 E6 promove tumorigênese em CE via sub-regulação de miR-125b, e este mecanismo subjacente pode estar envolvida na ativação da via de sinalização / β -catenina Wnt. |
| Dong et al. 2015 | China | Investigar, através de técnica de massArray, a prevalência de HPV nos casos de câncer esofágico em população específica residente em Xinjiang, China. | 89 amostras de tecido com câncer de esôfago | Através dos resultados desse estudo se reiterou a possibilidade de que o HPV possa estar envolvido na etiologia do carcinoma esofágico e o gene E6 do HPV pode ser associado com o prognóstico dos pacientes. |

A maioria dos estudos conclui que não há relação carcinogênica do HPV com os tumores esofágicos e gástricos, embora tenham identificado a presença do HPV nesses tipos de tumores. Erol et al.¹⁵ investigou a presença de HPV nos tecidos tumorais e normais adjacentes de cânceres gastrointestinais e determinou os tipos de HPV em casos positivos. Dos 106 pacientes analisados 59 eram do sexo masculino e 47 do sexo feminino com idade entre 25 a 80 anos. Não foram evidenciadas diferença estatisticamente significativa em termos da positividade de HPV-DNA entre os tecidos normais e tumorais. Oito amostras tumorais apresentaram HPV-16, três do tipo 18 e cinco do tipo 33. Três amostras de tecido normal apresentaram HPV-18 e dois apresentaram HPV-33. Houve trabalho com amplo número de amostras: 1561¹⁷ onde foram encontradas evidências sorológicas limitadas de uma associação entre carcinoma epidermóide de esôfago e HPV.

Outros tipos de associações do HPV com, por exemplo, a cárdia gástrica¹⁸ e esôfago de Barrett¹⁶ foram realizadas. Nele/s A prevalência de HPV nos tecidos do esôfago obtidas de

pacientes com e sem esôfago de Barrett não foi detectada em qualquer das amostras em qualquer grupo analisado. Porém, a investigação HPV e câncer da cárdia e esôfago a expressão da proteína p16^{INK4A} em 23 pacientes dentre os quais foram encontrados oito casos de carcinoma de células escamosas do esôfago e cinco casos de adenocarcinoma da cárdia gástrica. A p16^{INK4A} foi altamente expressa em ambos¹⁸, sugerindo, portanto, uma possível associação.

Outros estudos que verificaram a prevalência de HPV em células de carcinoma escamoso do esôfago^{19,20} concluíram que o HPV possivelmente não teria um papel no carcinoma esofágico de células escamosas, porém, mesmo que estatisticamente não fosse significativo para se realizar essa associação, ainda assim houve um trabalho²¹ que encontrou o HPV em 4 pacientes com câncer gástrico e 10 pacientes sem câncer. Portanto, há sim a presença do vírus HPV em tumores gástricos e esofágicos, falta estudos com técnicas moleculares que discutam com mais clareza e sustentação o possível efeito carcinogênico do vírus HPV nesses tumores. A outra co-variável em nível de estudo que deve ser considerada nesta revisão sistemática é a origem geográfica do estudo, também listado entre as causas potenciais de variação na prevalência do HPV.

Mais recentemente pesquisas avaliaram, através de técnicas de biologia molecular, a expressão de proteínas do HPV associadas a alto risco, HPV-16^{22,23} e também o HPV-18²⁴ presentes em tecidos com carcinoma escamoso do esôfago vem fortalecendo a hipótese dessa associação entre o HPV e os tumores gástrico e esofágicos.

No trabalho de Zang et al.²³ seus resultados indicam que o HPV-16 E6 promove angiogênese no tumor esofágico via sub-regulação de miR-125b, e este mecanismo pode estar envolvida na ativação da via de sinalização. Através dos resultados de Dong et al.²⁵ se reiterou a possibilidade de que o HPV possa estar envolvido na etiologia do carcinoma esofágico e o gene E6 do HPV pode ser associado com o prognóstico.

CONCLUSÃO:

Os estudos que não evidenciaram a relação do HPV com tumores gástricos e esofágicos não utilizaram um grande número de amostras ou não realizaram testes moleculares o que podem ter influenciado negativamente numa possível associação em questão.

Verifica-se que o tipo de amostra, se era soro, amostra parafinizada ou biópsia fresca, não interferiu nos resultados acerca de evidenciar ou não a associação, mas sim o tipo de análise realizada no espécime. Análises sorológicas e imunoquímicas não foram capazes de assegurar a associação entre o HPV e os tumores esofágicos e gástricos, porém análises de biologia molecular foram determinantes para que alguns autores realizassem tal associação.

A China é o país que aparece com maior número de estudos realizados nessa temática, tornando-se uma forte referência para tal assunto.

Com o advento de técnicas moleculares mais eficientes tem sido possível realizar associações mais relevantes para a avaliação dessa hipótese. Portanto, faz-se necessário estudos mais aprofundados, com maior número de amostras e com testes moleculares mais precisos, para elucidar tal problema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Esquenazi D, Bussoloti-Filho I, Carvalho MGC, Barros FS. The frequency of human papillomavirus findings in normal oral mucosa of healthy people by PCR. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2010;76,1.
2. Albring L, Brentano J. E, Vargas V. R. A. O câncer do colo do útero, o papilomavírus humano (HPV) e seus fatores de risco e as mulheres indígenas. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*; 2006; 38 (2): 87-90.
3. Mougin C, Nicolier M. Decrion-Barthod, A.-Z. HPV et cancers : mécanismes de l'oncogénèse. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008, 405, 35-42.
4. zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999; Nov-Dec; 111 (6): 581-7.
5. Jones D.L., Alani R.M., Münger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein can uncouple cellular differentiation and proliferation in human keratinocytes by abrogating p21 Cip1-mediated inhibition of cdk2. *Genes Dev*. 1997; 11 (16): 2101-2111.
6. Tokugawa T, Sugihara H, Tani T, Hattori T. Modes of silencing of p16 in development of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res*; 2002; 62 (1): 4938-4944.
7. Tringler B. et al. Evaluation of p16InK4a and pRb expression in cervical squamous and glandular neoplasia. *Hum.Pathol*. 2004; 35 (1): 689-696.
8. Petersen I, Klein F. HPV in non-gynecological tumors. *Pathology*; 2008; 29 (2): 118-122.
9. Termini L, Villa LL. Biomarcadores na Triagem do Câncer do Colo do Útero. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 2008; 20 (2): 125-131.
10. Carvalho MGD. *Valor preditivo da avaliação do DNA e da expressão dos genes E6/E7 do papilomavírus humano na evolução da neoplasia intraepitelial cervical de grau 2*. Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas, 2010.
11. Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Aukee S, Koskela E. Squamous cell papilloma of the oesophagus: a tumour probably caused by Human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol*; 1982; 5 (4): 291–296.
12. Syrjänen KJ. Histological changes identical to those of condylomatous lesions found in esophageal squamous cell carcinomas. *Arch Geschwulstforsch*; 1982; 52 (4): 283–92.
13. Turner JR. *Trato Gastrointestinal*. In.: Kumar, et al. Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro. Elsevier, 2010.
14. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância*. Rio de Janeiro. INCA, 2014.

15. Erol D, Bulut Y, Yüce H, Ozercan IH. Investigation of the presence of human papillomavirus DNA in various gastrointestinal carcinoma samples. *Mikrobiyol Bul.* 2009; 43 (2): 259-268.
16. El-Seraq HB, Holier JM, Gravitt P, Alsarraj A, Younes M. Human papillomavirus and the risk of Barrett's esophagus. *Dis. Esophagus.* 2012; 26 (5): 517-521.
17. Sitas F. et al. On behalf of the InterSCOPE Collaboration. InterSCOPE Study: Associations between esophageal squamous cell carcinoma and human papillomavirus serological markers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104, (2): 147-158.
18. Ding GC. Et al. Human papillomavirus DNA and P16^{INK4A} expression in concurrent esophageal and gastric cardia cancers. *World Journal of Gastroenterology.* 2010; 16, (46): 5901-5906.
19. Herbster S. et al. HPV infection in Brazilian patients with esophageal squamous cell carcinoma: interpopulational differences, lack of correlation with surrogate markers and clinicopathological parameters. *Cancer Lett.* 2012; 326, (1): 52-58.
20. Noori S, Monabati A, Ghaderi A. The prevalence of human papilloma virus in esophageal squamous cell carcinoma. *Iran J. Med. Sci.* 2012; 37, (2): 126-133.
21. Cândido AC, Lima Filho JL, Martins DBG, mendes CM, Vieira JRC, Ferraz AAB. Association of human papillomavirus genomic sequences by polymerase chain reaction in gastric carcinomas in Brazil. *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 2013, 35, (1):1-6.
22. Cao F, Zhang W, Zhang F, Han H, Xu J, Cheng Y. Prognostic significance of high-risk human papillomavirus and p16^{INK4A} in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7, (10): 3430-3438.
23. Zang B, Huang G, Xang X, Zheng S. HPV-16 E6 promotes cell growth of esophageal cancer via downregulation of miR-125b and activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8, (10): 13687-13694.
24. Mehryar MM. et al. Prevalence of human papillomavirus in esophageal carcinoma in Tangshan, China. *World J Gastroenterol*; 2015; 10, (21): 2905-2911.
25. Dong HC. et al. Type-specific detection of human papillomaviruses in Kazakh esophageal squamous cell carcinoma by genotyping both E6 and L1 genes with MALDI-TOF mass spectrometry. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8, (10): 13156-13165.