



**UFOP**

Universidade Federal  
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



CAMILA FERNANDA WEITZEL TEIXEIRA

**INTERLIGAÇÕES ENTRE BIOMARCADORES DE CÂNCER DE COLO DE  
ÚTERO E A INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO**

OURO PRETO  
2023

CAMILA FERNANDA WEITZEL TEIXEIRA

**INTERLIGAÇÕES ENTRE BIOMARCADORES DE CÂNCER DE COLO DE  
ÚTERO E A INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais/Brasil.

Orientador : Prof. Dr Wander de Jesus Jeremias

## SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

T266i Teixeira, Camila Fernanda Weitzel.  
Interligações entre biomarcadores de câncer de colo de útero e a individualização do tratamento. [manuscrito] / Camila Fernanda Weitzel Teixeira. - 2023.  
44 f.

Orientador: Prof. Dr. Wander de Jesus Jeremias.  
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Câncer- Colo uterino. 2. Câncer-Tratamento. 3. Biomarcadores Tumoriais. I. Jeremias, Wander de Jesus. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616-006:611.65

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Camila Fernanda Weitzel Teixeira**

### **Interligações entre biomarcadores de câncer de colo de útero e a individualização do tratamento**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutica Generalista.

Aprovada em 11 de abril de 2.023.

#### Membros da banca

Dr Wander de Jesus Jeremias - Digite o nome - Orientador - Departamento de Farmácia - Universidade Federal de Ouro Preto  
Dr Jorge Gomes Goulart Ferreira - Instituto de Ensino, Pesquisa e Inovação-IEPI do Instituto Mário Penna  
Farmacêutico Matheus Rodrigues Teixeira - Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas - CiPharma - Universidade Federal de Ouro Preto

Wander de Jesus Jeremias, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 11/04/2.023.



Documento assinado eletronicamente por **Wander de Jesus Jeremias, CHEFE DO DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**, em 11/04/2023, às 18:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0507209** e o código CRC **B62CA2F6**.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por ter me dado saúde, força e capacidade para superar os desafios ao longo desse processo. Aos meus pais, que foram incansáveis em me apoiar. Obrigada pela dedicação e amor, que me sustentaram em todos os momentos. Sou eternamente grata por tê-los como pais.

Agradeço a Ouro Preto, por me dar tantas pessoas inestimáveis, que me acompanharam em toda trajetória e que mesmo distantes, sempre estarão comigo. A República Muvuca por ser a casa que me acolheu em Ouro Preto e que me fez tão feliz, durante todos esses anos. Gostaria também de agradecer a Larissa, que sempre esteve presente e me ajudou em momentos de dificuldade. As palavras de encorajamento foram inestimáveis, sua amizade foi um grande presente em minha vida. Ao Gabriel por todo apoio, carinho e paciência durante esse período.

Ao meu professor orientador, Wander, gostaria de expressar minha gratidão por todo o seu suporte, orientação e conhecimento compartilhado. Sua ajuda foi essencial para que eu pudesse desenvolver este trabalho.

Por fim, agradeço à gloriosa Escola de Farmácia e a UFOP, instituição que me acolheu durante toda a minha graduação, pelo ensino de qualidade e por me proporcionar uma formação sólida e completa.

## RESUMO

O carcinoma cervical é a terceira neoplasia mais prevalente no sexo feminino mundialmente. Embora passível de detecção em estágio inicial através da citologia oncológica, ocupa a quarta posição como principal causa de óbito por neoplasia em mulheres. Em consonância com os dados epidemiológicos, o espectro de pacientes afetadas inclui, em sua maioria, mulheres de camadas socioeconômicas menos favorecidas, em virtude de barreiras à informação e escassez de acesso a serviços de saúde disponibilizados pelo sistema público. Em face do caráter altamente favorável do prognóstico da enfermidade quando identificada precocemente, empreende-se, através de investigação bibliográfica, a busca de biomarcadores suscetíveis de atuar sinergicamente com a técnica de sequenciamento genético de nova geração, contribuindo, assim, para um diagnóstico ágil e preciso.

Palavras chave: Biomarcadores de câncer colo útero; Sequenciamento genético de nova geração; Câncer de colo de útero

**ABSTRACT**

Cervical carcinoma is the third most prevalent neoplasm in females worldwide. Although it can be detected at an early stage through oncotic cytology, it occupies the fourth position as the main cause of death from neoplasia in women. In line with epidemiological data, the spectrum of affected patients includes, for the most part, women from less favored socioeconomic strata, due to barriers to information and lack of access to health services provided by the public system. In view of the highly favorable character of the disease's prognosis when identified early, it is undertaken, through bibliographic research, the search for biomarkers susceptible to act synergistically with the new generation genetic sequencing technique, thus contributing to an agile and accurate diagnosis. necessary.

Abstract: Cervical cancer biomarkers; Next generation genetic sequencing; Cervical cancer

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. JUSTIFICATIVA	9
3. OBJETIVOS GERAIS	11
3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
4. REFERENCIAL TEÓRICO	12
4.1. CÂNCER DE COLO DE ÚTERO	12
4.2. AGENTE ETIOLÓGICO - PAPILOMAVÍRUS HUMANO	13
4.3. RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	15
4.4. ESTADIAMENTO DO CCU	16
4.5. TRATAMENTO	18
4.5.1 Estágio precoce	19
4.5.2 Estágio avançado	19
4.6. RADIOSENSIBILIDADE	20
5. MARCADORES TUMORAIS	22
5.1. BIOMARCADORES DO CCU	23
5.1.1 P53	23
5.1.2 P16	24
5.1.3 Ki-67	24
5.1.4 SCC - Antígeno associado aos carcinomas escamosos	25
6. SEQUENCIAMENTO GENÉTICO DE NOVA GERAÇÃO	26
7. POTENCIAIS BIOMARCADORES	27
7.1 SEPT9	27
7.2 SOX14	28
7.3 PAX1	28
7.5 HOXA	31
<b>8. DISCUSSÃO</b>	<b>32</b>
9. CONCLUSÃO	34
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2022) o câncer do colo do útero (CCU) é uma neoplasia tratável e evitável, que ainda se encontra sendo um sério problema na saúde pública. Trata-se do terceiro tumor mais frequente entre as mulheres no mundo, 80% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento. o câncer do colo do útero é caracterizado pela replicação desordenada do epitélio de revestimento do órgão, comprometendo o tecido subjacente (estroma) e podendo invadir estruturas e órgãos contíguos ou à distância (INCA, 2022). Há duas principais categorias de carcinomas invasores do colo uterino, dependem da origem do epitélio comprometido: o carcinoma epidermóide - tipo mais incidente - acomete o epitélio escamoso (representa cerca de 90% dos casos), e o adenocarcinoma - tipo mais raro - acomete o epitélio glandular (cerca de 10% dos casos). Ambos são causados por uma infecção persistente por tipos oncogênicos do Papiloma Vírus Humano (HPV) (INCA, 2022).

O câncer do colo do útero é um fardo global crescente, tanto para os países em desenvolvimento quanto para os industrializados (OPAS, 2022). Com aproximadamente 570 mil casos novos por ano no mundo, o câncer do colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres, sendo responsável por 311 mil óbitos por ano, sendo a quarta causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (INCA, 2022). Muitas vezes, é chamada de "doença da disparidade", devido à notável desproporção na incidência e mortalidade entre os países de baixa e média renda e os países de alta renda. Internacionalmente, o câncer do colo do útero é o quarto câncer mais comum em mulheres (VU *et al.*, 2018). De acordo com a OPAS (2022) a principal causa de morte entre mulheres na América Latina e no Caribe. Apesar de ser altamente evitável, a doença mata 35,7 mil mulheres a cada ano nas Américas - a maioria (80%) desses casos ocorre na América Latina e no Caribe (OPAS, 2022).

No Brasil, é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre mulheres, estimados 17.010 casos novos para o ano de 2023, representando um risco de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres, sendo um importante problema de saúde pública, por ser o terceiro câncer mais frequente em mulheres e a quarta causa de mortalidade no Brasil (INCA, 2022). A incidência, nacional dessa neoplasia, evidencia-se a partir dos 20-29 anos, e o maior risco encontra-se na faixa etária de 45- 49 anos (MENDES, 2018). Entretanto, a mortalidade resulta mais significativa à medida que aumenta a idade em virtude do prolongado período que compreende a transmissão sexual do HPV, o adoecimento e a morte por câncer do colo do

útero (SOUZA; COSTA, 2015). Por sua magnitude, constitui o foco das políticas públicas de controle do câncer, sendo o único tumor incluído no Pacto pela Vida, junto com o de mama (RICO *et al.*, 2013).

Dentre todos os tipos de câncer, o CCU é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, quando diagnosticado e tratado precocemente (Gamarra *et al.*, 2010). O exame de rastreio deste câncer é considerado umas das estratégias públicas mais efetivas, seguras e de baixo custo para detecção precoce (MIGOWSKI *et al.*, 2018) que se baseia na avaliação subjetiva da citologia com técnica de Papanicolaou (SALCEDO *et al.*, 2008). Os elevados índices de incidência e mortalidade no Brasil justificam a implantação de ações nacionais voltadas para a prevenção e o controle (BRASIL, 2011). Se as tendências atuais continuarem, estima-se que as mortes por câncer do colo do útero nas Américas aumentarão para mais de 51,5 mil em 2030 devido ao crescimento da população e aos ganhos na expectativa de vida; 89% dessas mortes ocorrerão na América Latina e no Caribe (PAHO, 2020). Dessa forma, é de fundamental importância a elaboração, aprimoramento e implantação de políticas públicas, com ênfase na atenção integral à saúde da mulher (OLIVEIRA *et al.*, 2020)

## 2. JUSTIFICATIVA

Analisar por diferentes aspectos uma doença, bem como os pacientes acometidos por ela, expande as possibilidades para seu enfrentamento, principalmente ao se tratar de uma doença que pode ser silenciosa. O CCU afeta as mulheres de menor nível socioeconômico e com dificuldades de acesso aos serviços de saúde, traçando perfis de morbimortalidade evitáveis e injustos, que refletem a iniquidade em saúde (RICO *et al.*, 2013). De acordo com a cartilha Falando sobre o Câncer de Colo de Útero do Ministério da Saúde, os tratamentos variam de acordo com o estágio da doença, e aqueles disponibilizados pela rede pública de saúde podem ser de natureza clínica como a criocauterização; cirúrgica como cone a frio, histerectomia abdominal ou vaginal; radioterapia e quimioterapia (INCA, 2021). De forma geral, o tratamento padrão para os casos de câncer são cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Porém, em alguns casos, o sucesso desses tratamentos é limitado (GAN *et al.*, 2009).

O entendimento do câncer tem sido um dos objetivos dos biólogos moleculares e celulares nos últimos anos, ou seja, não é apenas uma preocupação da área clínica (MATOS, 2005). Numerosos marcadores estão sob investigação para prever progressão de lesões pré-invasivas para a doença, bem como para prever o prognóstico e resposta ao tratamento do carcinoma invasivo (FIGO, 2015). Esses marcadores podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico, além de auxiliar no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento (ALMEIDA *et al.*, 2007; PACHECO *et al.*, 2002). Dado o grande número de marcadores tumorais conhecidos e as diferentes formas de detecção de cada um, é essencial que protocolos sejam padronizados internacionalmente, para que sejam avaliados de uma maneira única (MATOS, 2005). Notadamente, os estudos das células cancerosas têm esclarecido também os mecanismos que regulam o comportamento normal das células, e os estudos do câncer têm contribuído significativamente para a nossa compreensão da regulação normal das células e vice-versa (MATOS, 2005).

De acordo com o INCA, (2022) estima que os gastos totais com câncer no país serão de R\$2,5 bilhões em 2030 e R\$3,4 bilhões, em 2040. As despesas abrangem procedimentos hospitalares e ambulatoriais realizados no SUS em pacientes oncológicos com 30 anos ou mais. O quadro só poderá mudar com mudanças e ações integradas. Não existe um consenso mundial sobre o percentual financeiro ideal para o investimento em ações para controle e

prevenção do câncer, em comparação ao volume destinado à assistência (OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2023). No Brasil, para cada 1 real gasto em tratamento foram investidos apenas 0,05 centavos em prevenção e controle do câncer. O investimento em ações para o controle foi de 0,87 centavos por habitante e as despesas com tratamento foram 21 vezes maiores do que o investimento em prevenção (Gastos Federais em Oncologia, 2018). Em relação aos custos para a prevenção do CCU no Brasil, é possível afirmar que uma biópsia do colo uterino custa R\$14,37; enquanto o tratamento quimioterápico tem o custo mínimo de R\$571,50 por cada paciente para o sistema de saúde (DATASUS, 2023).

De acordo com o IBGE 2021, a população brasileira é composta por 51,1% (108,7 milhões) de mulheres, sendo esse o público, em que o CCU é o terceiro mais incidente, performando uma realidade impactante nos sistemas públicos de saúde. Desse modo, este estudo mostra-se relevante, uma vez que ele pretende evidenciar as respostas de pacientes acerca dos tratamentos aos quais são submetidas, buscando possíveis interligações entre os biomarcadores que podem ser explorados para uma proposta individualizada de tratamento.

### **3. OBJETIVOS GERAIS**

Produzir um levantamento baseado em uma revisão bibliográfica da literatura nacional e internacional, buscando possíveis interligações entre os biomarcadores que podem ser explorados para uma proposta individualizada de tratamento para o CCU.

#### **3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar o levantamento das opções de tratamento do CCU no Brasil;
- Realizar o levantamento dos biomarcadores utilizados em diagnóstico do CCU;
- Realizar o levantamento sobre sequenciamento genético de nova geração na busca de novos biomarcadores.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1. CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

O CCU, também chamado de câncer cervical, é causado pela infecção persistente por alguns tipos do Papilomavírus Humano - HPV (chamados de tipos oncogênicos). Em alguns casos, ocorrem alterações celulares que podem evoluir para o câncer. Essas alterações são descobertas facilmente no exame preventivo (conhecido também como Papanicolau), e são curáveis na quase totalidade dos casos (INCA, 2023). No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o CCU é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre as mulheres. Para o ano de 2023 foram estimados 17.010 casos novos, o que representa um risco considerado de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

Esse câncer tem origem, geralmente, na junção do canal endocervical e a porção do colo do útero (CUNHA *et al.*, 2022). O seu desenvolvimento é o resultado de um processo multifásico, no qual a lesão é frequentemente associada com uma displasia cervical, seguida pelo aparecimento de um carcinoma *in situ*, que tende geralmente a progredir para um carcinoma invasivo ao longo de 10 a 20 anos, na maioria das doentes (SOARES, 2016).

De acordo com BRASIL (2016), uma infecção persistente pode provocar o surgimento de poucas células anormais na superfície do colo uterino, que são classificadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de baixo grau (NIC I), as quais o organismo tipicamente resolve em poucos meses. A progressão para várias células pré-cancerosas na superfície cervical é classificada como lesão de alto grau (NIC II e NIC III), neste estágio o organismo ainda consegue reverter espontaneamente parte dessas lesões. Quando comparamos as lesões de baixo grau (NIC I), lesões de alto grau (NIC II e NIC III) e neoplasia invasiva, observamos que aumenta o percentual dos HPV de alto risco, em especial os tipos 16 e 18. Nesse sentido, o HPV 16 é detectado 2,6% em colos aparentemente normais, esse número sobe para em 18,5% das lesões de baixo grau (NIC I), em 44,1% das lesões de alto grau (NIC III), e está presente em 54,5% das neoplasias invasivas (Crow, 2012).

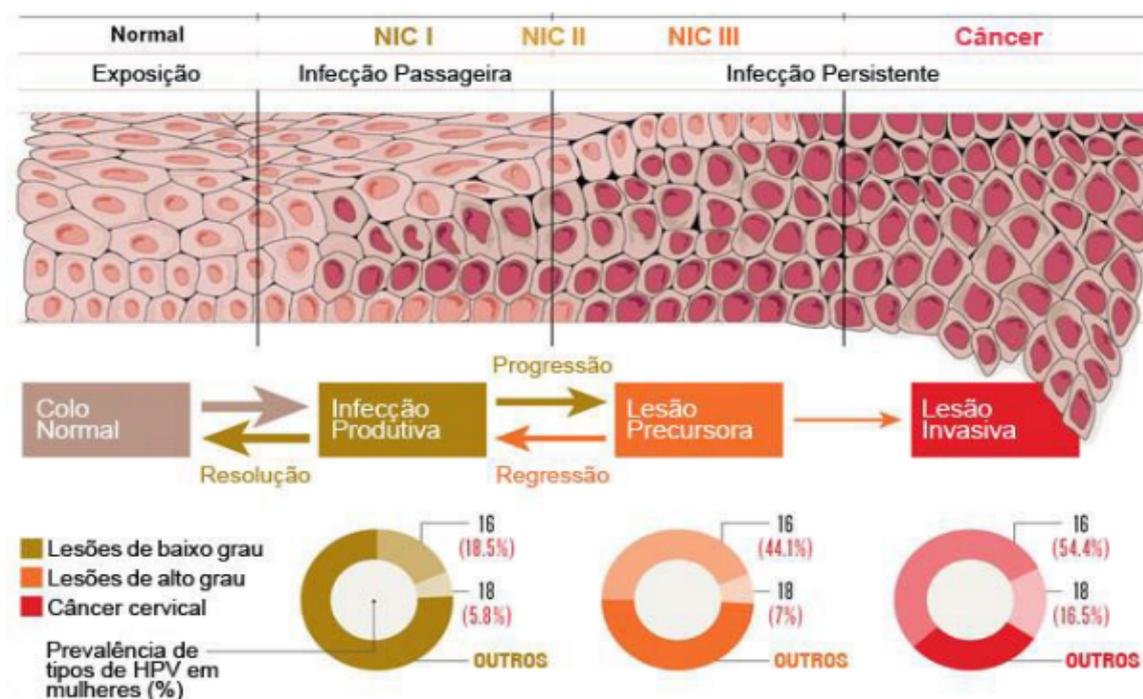


Figura 1: Progressão das lesões cervicais e prevalência dos tipos de HPV.

Fonte: Crow, 2012.

## 4.2. AGENTE ETIOLÓGICO - PAPILOMAVÍRUS HUMANO

De etiologia viral, a transmissão do HPV dá-se nas formas sexual, por contato e pela via materno fetal (gravidez, intra e periparto) (Queiroz *et al.*, 2007). Ao lado do espectro diferenciado das vias de transmissão, acrescenta-se a invisibilidade de grande parte das manifestações da infecção - o que dificulta a percepção de sua presença (COSTA & GOLDENBERG, 2013). Os vírus do gênero *Papillomavirus*, são pequenos vírus DNA (50-55nm) pertencentes à família *Papoviridae*. Tratam-se de vírus não envelopados, com simetria icosaédrica. Apresentam um genoma de aproximadamente 8.000 pares de base (8Kb) de DNA dupla fita e circular. apesar do tamanho pequeno, sua biologia molecular é bastante complexa, provocando lesões na pele e mucosas, sendo essas infecções frequentes e quase sempre regridem naturalmente (LETO *et al.*, 2011; LIBERA *et al.*, 2016).

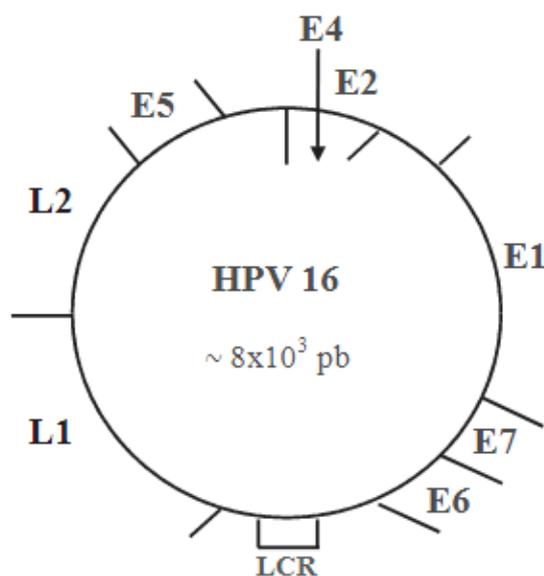


Figura 2: Genoma papilomavírus humano 16 (HPV16). Genoma circular de dupla-fita, mostrando organização e localização de genes. LCR: Longa Região de Controle.

Fonte: Crown, 2012

O genoma do HPV é constituído por aproximadamente oito *open reading frames* (ORF), possuindo pelo menos seis genes que se expressam precocemente e dois genes que se expressam tardiamente, sendo denominados respectivamente de E (Early) e L (Late). A região E é formada pelos genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7, dentre estes, E1 tem relação com a replicação viral, E2 com a transcrição e replicação, E4 com a maturação viral e alteração da matriz intracelular. E5, E6 e E7 estão envolvidos na transformação celular (SOUTO *et al.*, 2005), conferindo a esses vírus potencial para transformar e imortalizar as células hospedeiras (CAMARA *et al.*, 2003). A região L é formada pelos genes L1 e L2, que codificam as proteínas do capsídeo. Somando-se a isso, o genoma é dotado de uma região reguladora LCR (Long Control Region) ou URR (Upstream Regulatory Region), localizadas entre as regiões L1 e E6. Nessa região, existem sequências estimuladoras e repressoras da transcrição viral, além da origem de replicação (SOUTO *et al.*, 2005). Essas proteínas são responsáveis pela imunogenicidade do vírus e carregam determinantes antigênicos gênero-específicos, esses genes têm sequências altamente conservadas em todos os papilomavírus (CAMARA *et al.*, 2003).

Há mais de cem tipos de HPV (LIBERA *et al.*, 2016), dos quais 30 a 40 cepas infectam o trato genital humano, existem tipos oncogênicos ou de alto risco (16, 18, 31, 33,

35, 39, 45, 51, 52 e 58) que estão associados a cânceres cervicais, vulvares, vaginais e anais e não tipos oncogênicos ou de baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44 e 54) associados a verrugas genitais (ROSA *et al.*, 2009). De acordo com LIBERA *et al.*, (2016) HPV 16 é o mais oncogênico, respondendo por quase metade de todos os cânceres cervicais, e os HPVs 16 e 18 juntos respondem por aproximadamente 70% dos cânceres cervicais. Os tipos de HPV 6 e 11 são as cepas mais comuns associadas às verrugas genitais e são responsáveis por aproximadamente 90% dessas lesões (KARI *et al.*, 2008).

Segundo ROSA *et al.*, (2009) o vírus apresenta tropismo celular, devido à presença de receptores específicos, cuja replicação é limitada a células de tecidos em diferenciação. De maneira que a infecção se inicia na camada basal da epiderme, em decorrência da abrasão e micro lesões da pele ou mucosa. O epitélio do colo do útero é menos resistente do que pênis do homem e durante o ato sexual, podem acontecer lesões no epitélio vaginal, gerando uma vulnerabilidade à infecção por HPV, devido o mesmo necessitar do contato direto com os ferimentos (Ferreira, *et al.*, 2015). Na camada proliferativa o vírus pode se replicar e expressar suas proteínas precoces. No entanto, a replicação vegetativa do DNA, ou seja, a síntese de proteínas do capsídeo e a montagem de partículas virais, só têm lugar nas células mais diferenciadas (MOREIRA *et al.*, 2020).

### **4.3. RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**

O câncer em estágio inicial é frequentemente assintomático, o que dificulta um diagnóstico precoce, porém quando se manifesta clinicamente, o faz com sangramento vaginal, dispareunia e corrimento, que pode ser aquoso, mucóide ou purulento e fétido (DIZ & MEDEIROS, 2009). Com isso, para o rastreio do CCU, no Brasil, é o realizado o exame citopatológico (exame de Papanicolaou), o qual deve ser oferecido às mulheres ou qualquer pessoa com colo do útero, na faixa etária de 25 a 64 anos e que já tiveram atividade sexual (BRASIL, 2016). Isso pode incluir homens trans e pessoas não binárias designadas mulher ao nascer (CONNOLLY *et al.*, 2020; WHO, 2021).

Vale ressaltar que esse exame não é indicado para mulheres com menos de 25 anos ou que não tenham tido atividade sexual, uma vez que estudos mostram que não há diminuição na incidência ou mortalidade da doença, caso seja iniciado precocemente o seu rastreio, pois a incidência dessa neoplasia maligna invasora nessa faixa etária é rara, logo seu rastreio é menos eficiente (FELISBERTO *et al.*, 2021). Além do fato do sobrediagnóstico acarretar

maior número de colposcopias e intervenções desnecessárias (INCA, 2016). Com isso, no Brasil, as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero; Parâmetros Técnicos para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero e o Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia, são os documentos oficiais elaborados pelo Ministério da Saúde, juntamente com o INCA, que norteiam o rastreamento, gerem e monitoram a doença no país.

#### 4.4. ESTADIAMENTO DO CCU

Estadiamento é o processo para determinar a localização e a extensão do câncer presente no corpo de uma pessoa. É a forma como o médico determina o avanço da doença no organismo de um paciente (ONCOGUIA, 2021). Nesse sentido, o estadiamento representa o fator prognóstico mais importante no carcinoma invasor do colo uterino, refletindo sua disseminação local e à distância (SILVA FILHO, 2009). Com isso, o sistema de estadiamento utilizado para os tumores do colo do útero é o sistema da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).

Os estágios do câncer do colo do útero são classificados de I a IV. Como regra geral, quanto maior o número, mais avançado é o câncer. (GRUPO BRASILEIRO DE CÂNCERES GINECOLÓGICOS, 2021). O estadiamento parece ser um dos principais fatores prognósticos, estando diretamente associado com a sobrevida global e a chance de recorrência local. Ele avalia o tamanho do tumor primário, extensão local e invasão de estruturas adjacentes, bem como presença de lesões à distância (CARMO, 2007).

ESTADIAMENTO FIGO	DESCRIÇÃO
I	<b>IA</b> O tumor pode ser visualizado apenas através de um microscópio. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para outros órgãos.
	<b>IA1</b> O tumor pode ser visualizado apenas através de um microscópio e tem menos de 3mm de profundidade e menos de 7mm de extensão. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para outros órgãos.
	<b>IA2</b> O tumor pode ser visualizado apenas através de um microscópio e tem entre 3mm e 5mm de profundidade, e menos de 7mm de extensão horizontal.
	<b>IB</b> O tumor é visível ao exame clínico e está limitado ao colo do útero ou pode ser visualizado apenas através de um microscópio, mas é maior que o estágio IA2. Não se espalhou para os os linfonodos próximos ou para outros órgãos.
	<b>IB1</b> O tumor tem entre 5mm e 2cm. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para outros órgãos.
	<b>IB2</b> O tumor tem entre 2 e 4cm de tamanho. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para outros órgãos.
	<b>IB3</b> O tumor tem pelo menos 4cm de tamanho e está limitado ao colo do útero. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para outros órgãos.

Tabela 1: Estadiamento I FIGO

Fonte: Adaptada de Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos

Na tabela 1, temos a classificação de estadiamento I, em que se baseia na localização do tumor, que deve se limitar ao interior do útero, sem indícios de sua presença nos linfonodos e outros órgãos. O carcinoma microinvasor constitui o estadiamento IA da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e também é denominado microcarcinoma. É uma lesão definida microscopicamente e subdivide-se em duas categorias ou estádios: IA1 (profundidade de invasão  $\leq 3$ mm e extensão  $\leq 7$ mm no epitélio) e IA2 (profundidade de invasão  $>3$  e  $\leq 5$ mm e extensão  $\leq 7$ mm no epitélio). Medidas de profundidade de invasão  $> 5$ mm ou extensão  $> 7$ mm caracterizam estádios a partir de IB (DIRETRIZES RASTREAMENTO CCU, 2016). No estágio IA1, a ocorrência de acometimento linfonodal é de cerca de 1%, tornando desnecessária a linfadenectomia. A histerectomia extrafascial constitui o tratamento padrão para mulheres com prole definida. Para mulheres que optam pela preservação da fertilidade, a conização com bisturi ou laser pode representar uma opção terapêutica (SILVA FILHO, 2009).

ESTADIAMENTO FIGO	DESCRIÇÃO	
II	<b>IIA</b>	O tumor cresceu além, do colo do útero e do útero, mas não se espalhou para os tecidos próximos ao colo do útero. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para outros órgãos.
	<b>IIA1</b>	O tumor não é maior que 4 cm. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para outros órgãos.
	<b>IIA2</b>	O tumor tem entre 4 cm ou mais. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para outros órgãos.
	<b>IIB</b>	O tumor cresceu para além do colo do útero e se espalhou para os tecidos próximos ao colo do útero. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para outros órgãos.

Tabela 2: Estadiamento II FIGO

Fonte: Adaptada de Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos

O estadiamento de grau II, compreende a presença do tumor para além do colo do útero, sem invasão para as paredes da pelve, ou a porção inferior da vagina. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para os outros órgãos (FIGO, 2021).

ESTADIAMENTO FIGO	DESCRIÇÃO
III	<b>IIIA</b> O tumor se espalhou para a porção inferior da vagina, mas não para as paredes da pelve. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para outros órgãos.
	<b>IIIB</b> O tumor compromete as paredes da pelve, formada por ossos e músculos e/ou está bloqueando um ou ambos os ureteres, causando problemas nos rins. Não se espalhou para os linfonodos próximos ou para outros órgãos.
	<b>IIIC</b> O tumor pode ser de qualquer tamanho. Os exames de imagem e biópsia mostram que se espalhou para os linfonodos pélvicos próximos (IIIC1) ou linfonodos para-aórticos (IIIC2). Não se espalhou para outros órgãos.

Tabela 3: Estadiamento III FIGO

Fonte: Adaptada de Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos

De acordo com a Fundação, a classe III, compreende o tumor que invadiu a porção inferior da vagina, ou as paredes da pelve, podendo bloquear os ureteres. Pode ou não, ter se espalhado para linfonodos próximos, mas não está presente em outros órgãos.

ESTADIAMENTO FIGO	DESCRIÇÃO
IV	<b>IVA</b> O tumor compromete a bexiga e o reto e está crescendo para além da pelve.
	<b>IVB</b> O tumor se espalhou para outros órgãos além da pelve, como linfonodos distantes, pulmões ou ossos.

Tabela 4: Estadiamento IV FIGO

Fonte: Adaptada de Grupo Brasileiro de Tumores Ginecológicos

Se baseia na invasão do tumor na bexiga ou reto, ou se disseminou para outros órgãos como pulmões e ossos (SILVA FILHO, 2009).

#### 4.5. TRATAMENTO

O tipo de tratamento para o CCU dependerá do estadiamento da doença, tamanho do tumor e fatores pessoais, como idade e desejo de preservação da fertilidade (INCA, 2022). De acordo com as Diretrizes de Rastreamento do CCU (2016), o estadiamento irá nortear a

abordagem clínica para o tratamento, entre as opções de tratamento para a doença em estágio precoce estão: histerectomia radical com linfadenectomia, pélvica/paraaórtica com ou sem quimioterapia e radioterapia adjuvantes; radioterapia e quimioterapia definitivas; Traquelectomia radical; Conização. O tratamento do câncer de colo uterino pode ser dividido entre o tratamento dos casos precoces (FIGO IA, IB1, IIA não-volumosa) e o tratamento da doença avançada (IIB – IVA) (DIZ & MEDEIROS, 2009).

Convém salientar que, entre as várias organizações mundiais, não há consenso universal acerca da periodicidade da implementação de programas de rastreios, sendo a regularidade do mesmo variável, de acordo com os fatores de risco para o desenvolvimento do CCU. Porém, há uma certa concordância em relação ao início do rastreio, que deve coincidir com a idade/início da atividade sexual (ALVES, 2003). Dependendo do resultado do exame citopatológico, diversas condutas são possíveis, desde a simples repetição citopatológica em 6 meses (as lesões de baixo grau - HPV e NIC I - regredem espontaneamente em cerca de 80% das vezes) até um tratamento cirúrgico, passando pela possibilidade de resolução por meio de um tratamento clínico (BRASIL, 2023).

#### **4.5.1 Estágio precoce**

Nos estágios iniciais, I e II A, os resultados da cirurgia e da radioterapia são os mesmos em relação à sobrevida; sendo que a cirurgia é mais vantajosa na possibilidade de manutenção da função ovariana e em relação à qualidade da atividade sexual, por manter a vagina elástica (BRASIL, 2023), são tratados principalmente por histerectomia radical (HR) e dissecação dos linfonodos pélvicos, com taxas de sobrevida entre 70% e próximas a 100% (FITZ *et al.*, 2011).

#### **4.5.2 Estágio avançado**

Nos casos em que o tumor apresenta mais de 4 cm de diâmetro, porém não infiltra extensivamente o estroma do colo, o tratamento cirúrgico pode ser indicado com intenções curativas. Nesta situação, a histerectomia deve incluir a parametrectomia até porção lateral e retirada de terço cranial de vagina além da linfadenectomia pélvica (BRASIL, 2023).

Para doença localmente avançada não existe papel para o tratamento cirúrgico e o tratamento padrão é a quimio-radioterapia - teleterapia concomitante à quimioterapia seguida de braquiterapia (DIZ, 2009). A cirurgia em estágios mais avançados não é considerada

efetiva do ponto de vista curativo, e a radioterapia assume papel preponderante nos pacientes com estágios FIGO IIB a IVA. Vários estudos clínicos aleatorizados de fase III têm demonstrado que a adição de quimioterapia como agente radiosensibilizante (baseada em derivados da platina) à radioterapia aumenta as taxas de sobrevida livre de progressão (DIZ, 2009). De acordo com Jiao *et al.* (2019) embora o tratamento padrão do câncer cervical avançado seja uma combinação de radiação  $\gamma$  e quimioterapia baseada em cisplatina, quando são administradas simultaneamente, tanto a toxicidade aguda quanto a tardia tornam-se preocupações importantes.

A decisão da abordagem terapêutica deve ser baseada nas características das doentes (idade, nível de hemoglobina no sangue), assim como nas características do tumor (estádio, envolvimento dos nódulos linfáticos, tamanho do tumor, tipo histológico e metastização ganglionar) (LUCAS *et al.*, 2014).

#### **4.6. RADIOSSENSIBILIDADE**

A radioterapia é empregada em aproximadamente 60% de todos os casos de tumores malignos diagnosticados, inclusive naqueles mais prevalentes no país, como os de próstata, pulmão, mama e colo uterino. Isso quer dizer que, de cada 100 pacientes, 60 farão radioterapia em uma das suas etapas evolutivas, seja de forma exclusiva, seja associada à cirurgia (no pré ou pós-operatório) ou à quimioterapia (SALVAJOLI, 2012). Em alguma fase evolutiva da doença, quase metade dos pacientes submetidos a qualquer tratamento oncológico fará uso da radioterapia (AYOUB, 2000).

É um método terapêutico geralmente eficaz, particularmente para pacientes com câncer em estágio avançado. Entretanto, pacientes individuais podem apresentar padrões bastante diferentes de resposta à radioterapia; alguns podem ser curados, mas outros não, e os últimos podem, portanto, sofrer desnecessariamente de efeitos colaterais graves. Portanto, para que o tratamento se torne mais específico para o paciente, o(s) mecanismo(s) molecular(s) da radiosensibilidade precisam ser esclarecidos (KITAHARA *et al.*, 2002).

A radiosensibilidade é descrita como uma característica intrínseca, a qual está diretamente ligada aos efeitos adversos exacerbados após a exposição à radiação ionizante (SILVA *et al.*, 2014). Os mecanismos de hipersensibilidade a radiações ionizantes ainda permanecem obscuros e apenas em parte podem ser explicados por fatores clínicos tais como idade, condição do paciente e dose de radiação e volume do tecido. Até 70%

desta variação na sensibilidade de radiação parece ser geneticamente determinada (TURESSON *et al.*, 1996). De acordo com BAIOCCHI NETO (2011), concomitante ao melhor entendimento dos mecanismos de radiorresistência, torna-se cada vez mais importante a busca por marcadores preditores de radiosensibilidade. Estes, por sua vez, poderão em algum momento ser utilizados no planejamento terapêutico das pacientes com câncer do colo uterino (BAIOCCHI NETO, 2011).

## 5. MARCADORES TUMORAIS

Os marcadores tumorais (ou marcadores biológicos) são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas Capelozzi (2001). Estes marcadores funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser formados diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do tumor (SILVEIRA, 2005),

A detecção de marcadores tumorais é de fundamental importância para o diagnóstico do estágio das neoplasias, assim como a presença de metástases e na decisão do tratamento a ser utilizado, bem como terapias adjuvantes (MATOS, 2005). O marcador ideal deve ser produzido por todos os tumores da mesma linhagem e seus níveis devem ser mensuráveis mesmo na presença de pequena quantidade de células. Para ser ideal, um marcador tumoral tem que possuir relação direta com o processo maligno, correlacionar-se com a massa tumoral, permitindo assim à caracterização do tipo de tumor, a localização, o estadiamento do tumor, bem como fornecer uma avaliação prognóstica do tumor em questão (TERMINI et al. 2008 ). Os níveis séricos devem refletir com precisão a evolução clínica e a regressão da doença, sendo a sua normalização associada à cura. Deve ser sensível e específico, apresentar níveis proporcionais ao tamanho tumoral, ter utilidade no estabelecimento do prognóstico, antecipar a ocorrência de recorrências e permitir a seleção de tratamento. Nenhum dos marcadores estudados até o momento apresenta todas estas características (REIS, 2005).

Atualmente, busca-se descobrir um marcador ideal para cada tipo de câncer, o que facilitaria cada vez mais o diagnóstico e prognóstico do câncer. Os valores de diagnóstico e prognóstico dos marcadores são concluídos considerando-se um painel de marcadores, cujo significado leva em consideração variáveis intrínsecas ao paciente e ao seu histórico de vida (REIS, 2005). Pode-se utilizar muito da tecnologia que a biologia molecular dispõe para a identificação e amplificação de determinado gene, pois muitos marcadores tumorais apresentam aumento da expressão por amplificação gênica, como é o caso do c-erb-B2 (MATOS, 2005).

## 5.1. BIOMARCADORES DO CCU

Segundo Anghebem-Oliveira; Merlin (2010) e Weber (2012), marcador é qualquer molécula que possa ser detectada e dosada, assim revelando um processo normal ou patológico no organismo, auxiliando no diagnóstico da doença, na detecção do grau da lesão, no monitoramento da terapêutica, e no prognóstico para o paciente. Um bom marcador para câncer uterino deve ser sensível e específico, sendo capaz de distinguir lesões de alto e baixo grau e também de avaliar o risco de progressão e as chances de regressão (ALMEIDA; OLIVEIRA, 2014). O uso do marcador está relacionado ao tipo histológico: para o tipo escamoso (90%), o marcador tumoral de escolha é o SCC (antígeno associado aos carcinomas escamosos), para adenocarcinomas e carcinomas adenoescamosos podem-se utilizar diferentes marcadores (CEA, CA 125, CA 19-9, Cyfra). O SCC é uma proteína purificada do colo uterino que se encontra aumentada em até 70% dos casos de tumores do colo avançados.

### 5.1.1 P53

Entre os marcadores já detectados, se encontra a proteína p53, que em vários casos foi associada com a presença de lesões neoplásicas (ALMEIDA & OLIVEIRA, 2014). No câncer de colo uterino a expressão da proteína p53 e o aumento da atividade mitótica são eventos progressivos no processo de carcinogênese. Sob condições normais a proteína p53 atua em situações “emergenciais” dentro da célula, como em condições de hipóxia ou em danos de DNA resultantes de radiação, luz ultravioleta ou agentes mutagênicos. Através da ativação de p53, genes de reparo do DNA são induzidos e a célula interrompe seu ciclo celular. Quando o reparo celular não é possível, a célula lesada é induzida a apoptose via p53. A inatividade de p53 causa descontrole de ciclo celular de células em proliferação, o que leva a uma instabilidade genética e acúmulo de mutações em oncogenes (BAZZO, 2016). Dados apontaram que a proteína p53 contendo o aminoácido arginina na posição 72 é mais suscetível à degradação promovida por E6 do que a proteína contendo o aminoácido prolina nesta mesma posição (TERMINI; VILLA, 2009). O percentual de pacientes em estadios I, II, III e IV, cujos tumores exibem positividade do p53 foram 25,8%, 43,3%, 15,8% e 4,2% respectivamente e essa diferença foi estatisticamente significativa, sendo maior no estágio II (SCHÄFFER, 2009).

### 5.1.2 P16

O p16 é marcador direto da desregulação celular causada pela expressão dos oncogenes do HPV. Trata-se de um inibidor dependente da ciclinaquinase que regula a divisão celular em G1 e se torna inativada em inúmeros cânceres devido à deleção genética ou hipermetilação. A degradação da proteína pRb pela proteína E7 do HPV leva a aumento significativo de p16 (LORENZI, 2019). Normalmente essa proteína é produzida para parar o ciclo celular quando a célula apresentar algum tipo de alteração e direcioná-la para apoptose, mas em casos de câncer uterino, ela é utilizada para classificar o grau da lesão, já que sua expressão é controlada por outras proteínas, que deixam de ser produzidas quando o DNA do vírus HPV se integra ao genoma do hospedeiro. (ALMEIDA; OLIVEIRA, 2014). A expressão citoplasmática e nuclear forte e difusa de p16 em carcinomas de células escamosas cervicais está predominantemente associada à infecção por HPV de alto risco. Ou seja, p16 pode ser um marcador substituto para infecção persistente por HPV de alto risco e a superexpressão de p16 foi observada na maioria dos pré-câncer e câncer do colo do útero (CAMARA *et al.*, 2008; CAROZZI *et al.*, 2008; YU *et al.*, 2019).

### 5.1.3 Ki-67

No epitélio escamoso cervical normal, a expressão de Ki-67 limita-se às células em proliferação basais e parabasais. Nas displasias e no carcinoma, no entanto, observa-se um aumento do número de células com expressão positiva para essa proteína é uma extensão da positividade da marcação acima de um terço do epitélio cervical. Há ainda associação entre o grau de lesão intraepitelial escamosa e a intensidade da marcação celular (LOURES, 2012).

Diversos estudos relacionaram a expressão de ki-67 a diferentes tipos de câncer, dentre eles o câncer cervical, sendo que a sua expressão esteve associada a um mau prognóstico para o paciente. A ki-67 como marcador, pode ser utilizada para verificar o aumento de atividade proliferativa relacionada ao HPV. Assim sendo, diversos estudos investigam a associação de ki-67 com diferentes marcadores no processo canceroso cervical (BAZZO, 2016). Um estudo mexicano comparou diferentes estratégias de rastreamento do câncer cervical uterino. Resultados demonstraram que a pesquisa do HPV associada à triagem com p16/Ki-67 evidenciou-se menos onerosa e mais eficaz (LORENZI, 2019).

#### 5.1.4 SCC - Antígeno associado aos carcinomas escamosos

O antígeno do carcinoma de células escamosas (SCC-Ag), que é um antígeno relacionado ao tumor, foi confirmado como um marcador tumoral preditivo sensível e positivo no câncer cervical invasivo de células escamosas (ZHANG *et al.*, 2021). É uma proteína (peso molecular: 48.000 d) que frequentemente está aumentada em pacientes com carcinoma de células escamosas do colo do útero. Estudos têm demonstrado que a alteração no nível de SCC-Ag não está apenas relacionada ao tamanho do tumor, mas também a um dos importantes marcadores diagnósticos e prognósticos (CHEN *et al.*, 2022). O antígeno do carcinoma de células escamosas (SCC-Ag) é usado clinicamente para prever o carcinoma de células escamosas (SCC); no entanto, carece de especificidade para o câncer cervical. Portanto, a identificação de biomarcadores específicos continua sendo uma necessidade urgente para aumentar a precisão diagnóstica (LI *et al.*, 2021).

## 6. SEQUENCIAMENTO GENÉTICO DE NOVA GERAÇÃO

Mais de uma década atrás, o termo sequenciamento de “próxima geração” foi cunhado para descrever o que era, na época, novos métodos revolucionários para sequenciar RNA e DNA em um ritmo mais rápido e custo mais barato do que poderia ser realizado por protocolos de bancada padrão (LEVY & BOONE, 2018). Comparado ao sequenciamento tradicional, o NGS possui muitas vantagens, como a capacidade de sequenciar completamente todos os tipos de mutações para um grande número de genes, em um único teste a um custo relativamente baixo (GUAN *et al.*, 2012)

É um método de sequenciamento simultâneo de milhões de fragmentos de DNA (ou DNA complementar), que tem sido aplicado cada vez mais nos campos de pesquisa genômica do câncer (YOHE & THYAGARAJAN, 2017). Mais recentemente, o NGS foi adotado na oncologia clínica para promover o tratamento personalizado do câncer, sendo usado para identificar novas e raras mutações de câncer, detectar portadores familiares de mutações e fornecer justificativa molecular para terapia direcionada apropriada (GUAN *et al.*, 2012; SABOUR *et al.*, 2016). O câncer é uma doença heterogênea que surge do acúmulo de mutações no DNA, e o NGS pode detectar simultaneamente deleções, inserções, alterações no número de cópias, translocações e substituições de base em todo o exoma (incluindo mutações conhecidas de pontos quentes) em todos os genes relacionados ao câncer conhecidos.(CRONIN *et al.*, 2011; GUAN *et al.*, 2012).

A tecnologia NGS atual é classificada em dois tipos principais, ou seja, sequenciamento de leitura curta e longa. O sequenciamento de leitura curta é descrito como “sequenciamento por síntese” barato (SBS) de leitura, embora tenha havido aumentos no comprimento de leitura, as plataformas de saída mais altas continuam a ter comprimentos de leitura relativamente curtos da ordem de 35 a 300 bases por leitura (LEVY *et al.*, 2018; KAMPS *et al.*, 2017). O sequenciamento de leitura longa é uma dispendiosa tecnologia de “molécula única em tempo real” (SMRT) de leituras superiores a 2,5 Kb (KAMPS *et al.*, 2017).

Genomas humanos e milhares de genomas de câncer sequenciados com NGS fornecem um roteiro do genoma humano normal e uma paisagem de mutações em genomas de câncer em muitos tipos de câncer. Isso nos permite entender melhor o mecanismo molecular da oncogênese e a justificativa para terapias guiadas por moléculas(GUAN *et al.*,

2012). Uma aplicação importante no diagnóstico é a possibilidade de fazer um diagnóstico preciso usando pequenas biópsias pré-cirúrgicas. se mostraram adequados na identificação de perfis de mutação com potencial prognóstico, capazes de prever a progressão de lesões pré-malignas para malignas e classificar melhor os tumores após a cirurgia (KAMPS *et al.*, 2017).

A utilidade potencial das análises de NGS para identificar alvos de drogas e mutações de resistência a drogas também está muito bem documentada para vários tipos de câncer (MULLER *et al.*, 2015). Um estudo prospectivo recente em 114 pacientes com câncer colorretal metastático identificou mutações em *KRAS*, *NRAS* e *BRAF* que estão associadas à resistência à terapia anti-EGFR (MALAPELLE *et al.*, 2014). Em um outro estudo, vinte e nove amostras de câncer do colo do útero foram rastreadas com um painel composto por 226 genes e 48% dos pacientes apresentaram mutações deletérias em genes alvo de drogas aprovadas (MULLER *et al.*, 2015). Outro uso do NGS é melhorar a medicina individualizada racionalmente projetada, aplicando ao tratamento personalizado de câncer, a partir de um perfil molecular abrangente para um paciente, disponível dentro de um prazo e custo clinicamente aceitáveis (GUAN *et al.*, 2012).

Embora nem todos os estudos que examinam doenças raras ou coortes de tumores com tecnologias de sequenciamento tenham um resultado convincente, não há dúvida de que o sequenciamento desempenha um papel cada vez maior na pesquisa, na saúde e em experimentos industriais, e o número de aplicações disponíveis (LEVY & BOONE, 2018).

## **7. POTENCIAIS BIOMARCADORES**

### **7.1 SEPT9**

Em um estudo realizado por Jiao *et al.* (2019) obteve-se como resultados que SEPT9 metilado detectou câncer cervical com sensibilidade de 73,1% e especificidade de 78,7% em

tecidos tumorais. Identificou-se que a supressão de SEPT9 em células HeLa e CaSki diminuiu significativamente a proliferação celular. Por outro lado, a proliferação celular aumentou após a regulação positiva de SEPT9 em ambas as linhagens, sugerindo que o SEPT9 poderia ser um potencial biomarcador terapêutico e de triagem para o câncer cervical. Verificou-se maior sensibilidade à irradiação em células HeLa e CaSki depois que elas foram transfectadas com SEPT9, e extrapolando o ensaio para *In vivo*. Os resultados mostraram que o volume tumoral subcutâneo de camundongos, no grupo SEPT9-LV cresceu maior em comparação com o grupo controle em 30 dias, mas após a irradiação, todos os volumes tumorais diminuíram. Os resultados sugerem que a metilação de SEPT9 tem o potencial de se tornar um fator de triagem eficaz para o câncer cervical antes do diagnóstico (Jiao *et al.* 2019).

## 7.2 SOX14

A SOX14 é um membro da família de genes SOX, que medeia a ligação dos domínios do grupo de alta mobilidade ao DNA e tem funções reguladoras no desenvolvimento, no ciclo celular e na diferenciação (ZHAO *et al.*, 2021).

ZHAO *et al.*, (2021) demonstrou em seus resultados, que os níveis de metilação SOX14 foram significativamente aumentados no carcinoma de células escamosas do colo do útero e adenocarcinoma endocervical (CESC) em comparação com tecidos normais. O nível médio de metilação de cada sítio CpG em todo o gene SOX14 (total de 19 sítios CpG) aumentou significativamente em carcinoma de células escamosas cervical e adenocarcinoma endocervical, sendo o sítio cg4945331 o mais metilado. Verificou-se que o nível de metilação do SOX14 estava relacionado ao tipo histológico, demonstrando ser maior no adenocarcinoma endocervical do que no carcinoma espinocelular cervical (ZHAO *et al.*, 2021).

## 7.3 PAX1

O gene *PAX1* está localizado no cromossomo 20p11, e desempenha papel importante no crescimento e desenvolvimento dos ossos, coluna vertebral, timo e a glândula paratireóide (LI *et al.*, 2021), que é silenciado pela metilação em vários tipos de câncer e é considerado um gene supressor de tumor (FANG *et al.*, 2019). Recentemente, um número crescente de estudos confirmou a metilação *do PAX1* como um biomarcador promissor no câncer cervical com base

em sua excelente capacidade discriminatória entre lesões cervicais de alto grau e tecidos normais, resultando em uma necessidade reduzida de encaminhamento para colposcopia e biópsia.(FANG *et al.*, 2019). No estudo realizado por LI *et al.*, 2021 foi analisado o nível de metilação do gene PAX1 em células de câncer cervical durante diferentes períodos de quimio-radioterapia sendo constatado que o nível de metilação PAX1 pode prever e monitorar a resposta terapêutica precoce. Vários estudos descobriram que a metilação *do PAX1* aumentou junto com o aumento do grau da doença na seguinte ordem: metilação *do PAX1* no carcinoma de células escamosas (CEC) > lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) > lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) > tecido normal (FANG *et al.*, 2019). De acordo com LI *et al.*, 2021 observou se em seu estudo uma taxa de 83% do PAX1 nos tecidos do câncer cervical, constatando que o estado de metilação do gene *PAX1* mudará sob a influência da radiação e pode prever a resposta precoce ao tratamento de pacientes com câncer cervical pós-radioterapia. A metilação do PAX1 alcança um desempenho diagnóstico promissor para a detecção do câncer cervical, e o teste paralelo da metilação do PAX1 e do DNA do HPV confere uma precisão diagnóstica melhorada do que o teste do DNA do HPV sozinho (CHEN *et al.*, 2016). Estudos recentes mostram que *o PAX1* é um marcador confiável para o diagnóstico diferencial de crescimento cervical benigno e maligno e foi aprovado em Taiwan para complementar o exame citológico (LI *et al.*, 2021).

#### 7.4 ERCC1

Com base nos dados de estudos clínicos e experimentais, o ERCC1 desempenha um papel fundamental na progressão do carcinoma do colo uterino e na resposta terapêutica da quimiorradioterapia (DU *et al.*, 2023).

Linha celular	SF <sub>1,0</sub> <sup>1</sup>	IC <sub>90</sub> <sup>2</sup>	Nível de mRNA de ERCC1 /β-actina
HT137/1	0,83	3,26	0,276 (0,050) <sup>3</sup>
HT137/5	0,17	1,27	0,110 (0,018)
HT155/10	0,41	2,52	0,128 (0,025)
HT172/12	0,63	2,42	0,124 (0,037)
HT180/1	0,72	4,58	0,183 (0,034)
HT180/2	0,50	2,30	0,132 (0,033)
HT180/6	0,78	3,56	0,193 (0,020)
HT180/7	0,78	3,11	0,150 (0,031)
HT212/1	0,19	1,38	0,113 (0,020)
HT212/3	0,20	1,39	0,126 (0,005)
HT212/4	0,55	3,87	0,136 (0,038)
HT212/6	0,70	3,67	0,151 (0,013)
HT212/7	0,34	2,44	0,139 (0,010)
HT212/9	0,61	3,45	0,115 (0,005)
HT212/12	0,58	4,14	0,203 (0,050)

Tabela 5: Sensibilidade à cisplatina e níveis de mRNA de ERCC1, para 15 linhagens de células de tumor cervical humano.

Fonte: Britten *et al.*(2022)

Foi observado por Britten *et al.*(2022) que os níveis mRNA ERCC1 variaram em aproximadamente 2,5 vezes entre o painel de linhagens celulares de carcinoma cervical. HT137/1, que estava entre as linhagens celulares mais resistentes à cisplatina, apresentou o maior nível de mRNA de ERCC1, enquanto os níveis mais baixos foram observados nas células HT137/5 e HT212/1, que estavam entre as linhagens mais sensíveis à cisplatina.

Com os resultados obtidos por Britten *et al.*(2022) foi possível estabelecer a expressão de mRNA de ERCC1 pré-tratamento como um marcador molecular para a sensibilidade clinicamente relevante à cisplatina, de células tumorais cervicais, em que os níveis de mRNA de ERCC1 foram significativamente ( $p \leq 0,011$ ) correlacionados com a resistência dessas linhas de tumor cervical a concentrações clinicamente relevantes de cisplatina.

Na revisão realizada por DU *et al.*, 2023, foi realizado o levantamento de estudos que pudessem trazer dados sobre a relação de ERCC1 e o câncer cervical. A maioria dos estudos incluídos (13/19, 68%) sugeriu que o ERCC1 desempenhou um papel pró-oncogênico no câncer cervical em estágio inicial e avançado. Verificou-se que a alta expressão de ERCC1 estava associada às baixas taxas de sobrevida dos pacientes. Estudos experimentais indicaram que os efeitos biológicos exercidos por ERCC1 no câncer cervical podem ser mediados por

seus genes associados e vias de sinalização afetadas (ou seja, XPF, TUBB3 e ERCC1 no câncer cervical, mais clínico, *investigações in vitro* e *in vivo* ainda são necessárias no futuro (DU *et al.*, 2023).

## 7.5 HOXA

Os genes homeobox ( *HOX* ) são uma série de genes codificados como reguladores transcricionais cruciais que desempenham diversos papéis desde a embriogênese até a tumorigênese (Ge *et al.* 2021). Em seu estudo Ge *et al.* 2021, identificou três membros HOXA com significância estatística ( HOXA1 , HOXA10 e HOXA11 ) no câncer cervical. Como resultado obteve-se *HOXA1* foi significativamente regulado positivamente, sendo um gene prognóstico no câncer cervical. Além disso, os resultados mostraram que o nível de expressão dos membros *HOXA* ( *HOXA1* , *HOXA10* e *HOXA11* ) é afetado pelo nível de metilação, o que foi relatado em estudos anteriores relacionados a outros tipos de câncer.

## 8. DISCUSSÃO

Consoante aos estudos científicos, o carcinoma de células escamosas do colo uterino (CCU) em sua fase inicial é uma patologia oligossintomática. Entretanto, quando diagnosticada a paciente já manifesta sintomas clínicos que denotam fases mais avançadas, requerendo tratamentos terapêuticos mais invasivos, que incluem a administração de agentes quimioterápicos e radioterapia. Trata-se de uma doença que se caracteriza por um agente etiológico que apresenta variados subtipos e, dada sua natureza assintomática, torna-se evidente a pertinência de propostas que propiciem um diagnóstico mais preciso e um tratamento individualizado, que leve em consideração os fatores associados à doença e aqueles intrínsecos às pacientes.

Nesta perspectiva, ao se analisar a perspectiva genética do CCU, estudos científicos evidenciam que, os proto oncogenes, que são genes associados a regulação da proliferação celular; e genes supressores de tumores, que são aqueles envolvidos no controle negativo da divisão celular; estão associados ao processo oncogênico, quando sofrerem alterações. Além das alterações genéticas, ainda há as alterações epigenéticas associadas ao processo cancerígeno como a metilação do DNA, que promove a mudança no padrão de expressão gênica. A partir da identificação dessas mutações e de seus alvos moleculares, os estudos buscam biomarcadores que possam ser preditivos no diagnóstico para vários tipos de câncer (SILVEIRA, 2005; NASCIMENTO *et al.*, 2019)

Os estudos relacionados aos biomarcadores estão cada vez mais aprofundados na tentativa de prever com maior acurácia que podem ser utilizados na prática clínica para o rastreamento e diagnóstico do CCU, a fim de propiciar aos pacientes uma abordagem terapêutica mais precisa em relação às suas condições clínicas. Neste contexto, pode-se mencionar a proteína P16 como exemplo, a qual age como supressora tumoral, desacelerando a transição do ciclo celular de fase G1-S, inibindo ciclinas dependentes de quinases que fosforilam e inativam a proteína do Retinoblastoma (pRb). A inativação de pRb pela oncoproteína E7 do genoma viral aumenta a expressão de P16, impulsionando a célula hospedeira para a fase S do ciclo. Portanto, sua superexpressão torna-a um potencial marcador em células que possuem expressão ativa de oncogenes de HPV (TERMINI *et al.*, 2008;; FEBRASGO, 2018).

Os biomarcadores, que são objeto de considerável discussão e aplicação no contexto da detecção do tumor cervical, conferem uma valiosa contribuição para a tomada de decisões clínicas mais assertivas. Contudo, suas propriedades de especificidade ainda carecem de maior aprimoramento em relação às variáveis multifacetadas envolvidas na patologia, tais como fatores de risco, radiosensibilidade, genótipo viral, idade e condições socioeconômicas, dentre outros. Em tal cenário, o sequenciamento genético de nova geração se consagra como uma ferramenta inovadora para o diagnóstico e tratamento de diversas doenças, destacando-se no âmbito do câncer de colo uterino como uma abordagem altamente precisa, diante da ampla gama de variáveis intercorrentes na doença.

A análise genômica tem se mostrado uma ferramenta poderosa no estudo do câncer, permitindo a identificação de biomarcadores específicos e outros cuidados associados ao desenvolvimento da doença. O NGS tem sido utilizada para analisar os perfis de expressão gênica em tumores, identificando marcadores genéticos específicos associados ao desenvolvimento da doença e à resistência à terapia padrão. Dessa forma, é possível identificar novos alvos terapêuticos para o tratamento do câncer cervical.

Em suma, a análise genômica e de biomarcadores é uma abordagem promissora no estudo do câncer cervical, que pode levar à identificação de novos alvos terapêuticos, permitir uma triagem precoce da doença e melhorar a eficácia do tratamento. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para validar esses biomarcadores e determinar sua utilidade clínica na prática médica.

## 9. CONCLUSÃO

O câncer do colo do útero ainda representa um grave problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil. No entanto, a detecção precoce por meio do exame de rastreamento com a técnica de Papanicolau é uma das estratégias mais eficazes e de baixo custo para prevenção e cura. Além disso, os estudos relacionados aos biomarcadores, e a análise genômica têm se mostrado promissores para identificar novos alvos terapêuticos e melhorar a eficácia do tratamento. Portanto, é necessário investir em mais pesquisas para validar esses biomarcadores e determinar sua utilidade clínica na prática médica moderna, além de implantar políticas públicas que enfatizem a atenção integral à saúde da mulher.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, José Ricardo Chamhum de; PEDROSA, Núbia de Lima; LEITE, Juliana Brovini; FLEMING, Tânia Ribeiro do Prado; CARVALHO, Vanessa Henriques de; CARDOSO, Antônio de Assis Alexandre. Marcadores Tumorais: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.L.], v. 53, n. 3, p. 305-316, 28 set. 2007. Revista Brasileira De Cancerologia (RBC). <http://dx.doi.org/10.32635>

ALVES, T. **Prevenção do cancro do colo do útero**. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 19, 455–460, 2003 <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v19i5.9975>

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. **Manual for staging of cancer: cervix uteri**. 3rd ed. Philadelphia, 1998, Lippincott

BAI, Zhou-Lan *et al.* ERCC1 mRNA levels can predict the response to cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy of locally advanced cervical squamous cell carcinoma. **Radiation Oncology**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 221-236, dez. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717x-7-221>.

BAIOCCHI NETO, Glauco. **Perfil da expressão imunoistoquímica de HER-2, NF-κB e IKKα em câncer de colo uterino tratado com radioterapia**. 2011. 108 f. Tese (Doutorado)-Curso de Medicina, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, 2012.

BAZZO, Karen Olivia. **Avaliação da expressão de biomarcadores em lesões intra epiteliais precursoras do carcinoma escamoso do colo uterino**. 2016. 169 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biotecnologia, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, 2016.]

Braaten, Kari P, e Marc R Laufer. “**Papilomavírus humano (HPV), doenças relacionadas ao HPV e vacina contra o HPV.**” *Comentários em obstetrícia e ginecologia* vol. 1,1 (2008):2-10. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-4974202100014.esp1>

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR. . **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2016. Disponível em: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **FALANDO SOBRE CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando\\_cancer\\_colo\\_uterio.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando_cancer_colo_uterio.pdf). Acesso em: 12 fev. 2023.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (DATASUS) 2023**.

BRITTEN RA, Liu D, Tessier A, Hutchison MJ, Murray D. **Expressão de ERCC1 como um marcador molecular de resistência à cisplatina em células tumorais cervicais humanas.** *Int J Cancer* (2000) 89 :453–7. <http://dx.doi.org/10.1002/1097->

CAPELOZZI, VL. **Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão.** *J Pneumol*.2001;27(6):321-28 <https://doi.org/10.1590/S0102-35862001000600006>.

CARDOSO, Maria de Fátima Senra. **Biomarcadores no câncer cervical: aspectos moleculares e computacionais.** 2017. 121 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017. Cap. 2.

CAROZZI, Francesca; CONFORTINI, Massimo; PALMA, Paolo dalla; MISTRO, Annarosa del; GILLIO-TOS, Anna; MARCO, Laura de; GIORGI-ROSSI, Paolo; PONTENANI, Giovanni; ROSSO, Stefano; SANI, Cristina. **Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the ntcc randomised controlled trial.** *The Lancet Oncology*, [S.L.], v. 9, n. 10, p. 937-945, out. 2008. Elsevier BV [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70208-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70208-0)

CARVALHO, P G de; ODWER, G; RODRIGUES, N C P. **Trajetórias assistenciais de mulheres entre diagnóstico e início de tratamento do câncer de colo uterino.** *Saúde em Debate*, [S.L.], v. 42, n. 118, p. 687-701, set. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0103-1104201811812>.

CHEN, Wenjuan *et al.* Prognostic value of tumor measurement parameters and SCC-Ag changes in patients with locally-advanced cervical cancer. *Radiation Oncology*, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 17-39, 10 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-021-01978-0>.

CHEN, Yan *et al.* PAX1 and SOX1 methylation as an initial screening method for cervical cancer: a meta-analysis of individual studies in asians. *Annals Of Translational Medicine*, [S.L.], v. 4, n. 19, p. 365-365, out. 2016. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2016.09.30>.

CONNOLLY, Dean; HUGHES, Xan; BERNER, Alison. **Barriers and facilitators to cervical cancer screening among transgender men and non-binary people with a cervix: A systematic narrative review.** *Preventive Medicine*, Volume 135, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106071>

COSTA, L.. A.; GOLDENBERG, P. Papilomavírus humano (HPV) entre jovens: um sinal de alerta. *Saúde e Sociedade*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 249-261, mar. 2013.

CRONIN, Maureen *et al.* Comprehensive next-generation cancer genome sequencing in the era of targeted therapy and personalized oncology. **Biomarkers In Medicine**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 293-305, jun. 2011. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/bmm.11.37>.

CROW, J. M. HPV: The global burden. *Nature*, v. 488, n. 7413, p. S2-3, 30 2012. <https://doi.org/10.1038/488S2a>

CAMARA, Geni N. N. de Lima; CRUZ, Márcio Rojas; VERAS, Verônica Sales; MARTINS, Cláudia Renata F. Os papilomavírus humanos – HPV: carcinogênese e imunogênese. *Universitas: Ciências da Saúde*, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 159-168, 24 mar. 2008. Centro de Ensino Unificado de Brasília

CUNHA, Ítalo Íris BR da .; VASCONCELOS, A C; BRITO, BF de.; FIGUEIREDO, BQ de .; SOARES, CAVD; SANTOS, DLR; PRESOT, QI; FREITAS, MTO de .; MARQUES, PRCN; FRANÇA, L. de A. Câncer cervical: fisiopatologia, manifestações clínicas e principais fatores de risco associados à patogênese. *Investigação, Sociedade e Desenvolvimento* , [S. l.] , v. 11, n. 11, pág. e49111133992, 2022. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33992>

DIZ, Maria del Pilar Estevez; MEDEIROS, Rodrigo Bovolin de. Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. **Rev Med**, São Paulo, v. 88, n. 1, p. 7-15, mar. 2009

DU, Pei *et al.* Perspectives of ERCC1 in early-stage and advanced cervical cancer: from experiments to clinical applications. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 13, p. 451-478, 11 jan. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1065379>.

FANG, Chao *et al.* The promising role ofPAX1(aliaes: hup48,ofc2) gene methylation in cancer screening. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 506-529, 12 jan. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.506>.

FEBRASGO (Brasil). **BIOMARCADORES MOLECULARES NA PROGRESSÃO DA LESÃO PRECURSORA PARA O CÂNCER DO COLO UTERINO**. 2018. Disponível em:

<https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/327-biomarcadores-moleculares-na-progressao-d-a-lesao-precursora-para-o-cancer-do-colo-uterino>. Acesso em: 25 mar. 2023.

FELISBERTO, Yasmin dos Santos *et al.* Câncer colorretal: a importância de um rastreio precoce. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 7130, 6 abr. 2021. Revista Eletronica Acervo Saude. <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e7130.2021>

Ferreira Rodrigues, Aline, Araujo Sousa Junior Papilomavírus humano: prevenção e diagnóstico. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 2015, 5(4), 197-202

FONSECA, L. A. M.; ELUF-NETO, J.; WUNSCH FILHO, V. **Tendências da mortalidade por câncer nas capitais dos estados do Brasil, 1980-2004**. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.56, n.3, p.309-312, 2010.

Gamarra CJ, Valente JG, Azevedo e Silva G. Magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero na Região Nordeste do Brasil e fatores socioeconômicos. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;28(2):100–6.

GAN, H.K.; KAYE, A.H.; LUWOR, R.B. 2009. **The EGFRvIII variant in glioblastoma multiforme**. *Journal of Clinical Neuroscience*. 16:748–754.

GE, Fenfen e outros. "Expressão da família de genes *HOXA* e sua relação com o prognóstico e infiltrados imunes no câncer cervical". *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 35, n.º 11, novembro de 2021. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/jcla.24015>.

GUAN, Yan-Fang *et al.* Application of next-generation sequencing in clinical oncology to advance personalized treatment of cancer. **Chinese Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 31, n. 10, p. 463-470, 5 out. 2012. Editorial Office of Chinese Journal of Cancer. <http://dx.doi.org/10.5732/cjc.012.10216>.

HUANG, Jian *et al.* Comprehensive genomic variation profiling of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer identifies potential targets for cervical cancer early warning. **Journal Of Medical Genetics**, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 186-194, 19 dez. 2018. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105745>.

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando\\_cancer\\_colo\\_uterio.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando_cancer_colo_uterio.pdf)

INCA, 2016. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Controle do câncer do colo do útero: conceito e magnitude**. Rio de Janeiro: INCA, 2021a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Tratamento**. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Incidência**. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

Disponível em:

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-uterio/dados-e-numeros/incidencia>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Entenda o conceito do câncer do colo do útero e sua magnitude no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA,

2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/conceito-e-magnitude>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Gastos do SUS com cânceres que poderiam ser prevenidos com atividade física chegarão a R\$2,5 bilhões em 2030**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em:

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/gastos-do-sus-com-canceres-que-poderiam-ser-prevenidos-com-atividade-fisica>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.

**Câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-utero>  
Acesso em: 22 fev. 2023.

Instituto Nacional de Câncer. **Sistema de informação do controle do câncer de mama (SISMAMA) e do câncer do colo do útero (SISCOLO)**. Rio de Janeiro: INCA, 2011

INTERNACIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER; World Health Organization. **IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cervix cancer screening**. v. 10. Lyon: IARC Press; 2005. Disponível em:

<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005>

**International Federation of Gynecology and Obstetrics FIGO**  
[https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/pb-assets/hub-assets/obgyn/1879-3479\\_IJGO/translated\\_content/ijgos127-sup-0001-Portuguese-1509630356457.pdf](https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/pb-assets/hub-assets/obgyn/1879-3479_IJGO/translated_content/ijgos127-sup-0001-Portuguese-1509630356457.pdf)

JIAO, Xinlin; ZHANG, Siying; JIAO, Jun; ZHANG, Teng; QU, Wenjie; MULOYE, Guy Mutangala; KONG, Beihua; ZHANG, Qing; CUI, Baoxia. Promoter methylation of SEPT9 as a potential biomarker for early detection of cervical cancer and its overexpression predicts radioresistance. **Clinical Epigenetics**, Shandong, v. 11, n. 1, p. 1-32, 19 ago. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13148-019-0719-9>.

KITAHARA, Osamu; KATAGIRI, Toyomasa; TSUNODA, Tatsuhiko; HARIMA, Yoko; NAKAMURA, Yusuke. Classification of Sensitivity or Resistance of Cervical Cancers to Ionizing Radiation According to Expression Profiles of 62 Genes Selected by cDNA Microarray Analysis. **Neoplasia**, Nova York, v. 4, n. 4, p. 295-303, 2 jul. 2002. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.neo.7900251>.

LETO, Maria das Graças Pereira; SANTOS JÚNIOR, Gildo Francisco dos; PORRO, Adriana Maria; TOMIMORI, Jane. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 86, n. 2, p. 306-317, abr. 2011.

LEVY, Shawn E.; BOONE, Braden E.. Next-Generation Sequencing Strategies. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 7, p. 1-26, 15 out. 2018. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a025791>.

LI, Xuanxuan *et al.* Methylation of PAX1 gene promoter in the prediction of concurrent chemo-radiotherapy efficacy in cervical cancer. **Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 12, n. 17, p. 5136-5143, 2021. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/jca.57460>.

LIBERA, Larisse Silva dalla *et al.* Avaliação da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em exames citopatológicos. **Original**, Anápolis, v. 2, n. 48, p. 138-143, 29 jan. 2016.

LIN, Ying-Chun; CHEN, Yu-Chia; CHEN, Rui-Yun; HUANG, Yi-Xuan; TU, Siang-Jyun; LIANG, Ji-An; HUNG, Yao-Ching; YEH, Lian-Shung; CHANG, Wei-Chun; LIN, Wu-Chou. Genomic Biomarkers of Survival in Patients with Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Receiving Chemoradiotherapy. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 11, p. 4117-4130, 9 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21114117>.

LORENZI, Noely Paula Cristina. **Autocoleta cervicovaginal no rastreamento do câncer do colo do útero: aceitabilidade, detecção de Papilomavírus Humano de alto risco oncogênico e pesquisa de biomarcadores**. 2019. 68 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de Sao Paulo, São Paulo, 2019. Cap. 1.

LUCAS, Rita *et al.* ESTRATIFICAÇÃO DO CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO. **Acta Radiológica Portuguesa**, Lisboa, v. 26, n. 103, p. 29-36, set. 2014.

MALAPELLE U., Vigliar E., Sgariglia R., Bellevicine C., Colarossi L., Vitale D., Pallante P., Troncone G. Ion Torrent sequenciamento de próxima geração para identificação de rotina de mutações clinicamente relevantes em pacientes com câncer colorretal . *J. Clin. Pathol.* 2015; 68 :64–68. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202691.

MATOS, L L de. **Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais**. *Arq. Med. Abc*, [s. l], v. 30, n. 1, p. 1-25, 19 jan. 2005.

MCCOMBIE, W. Richard *et al.* Next-Generation Sequencing Technologies. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 1-19, 26 nov. 2018. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a036798>.

MENDES, Lianna Martha Soares. **CARCINOMA DE COLO UTERINO EM MULHERES DE 20-29 ANOS: QUALIDADE DO RASTREAMENTO, CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS, EXPRESSÃO DE MARCADORES DE MALIGNIDADE E SOBREVIVÊNCIA DAS PACIENTES**. 2018. 88 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2018. Cap. 3.

MIGOWSKI, Arn *et al.* Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 34-40, 21 jun. 2018.

MOREIRA, Diego Perez *et al.* Detecção molecular de papilomavírus humano em mulheres profissionais do sexo da zona centro-sul de Manaus-AM. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 9454-9463, jul. 2020. Brazilian Journal of Health Review. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n4-181>.

Muller E., Brault B., Holmes A., Legros A., Jeannot E., Campitelli M., Rousselin A., Goardon N., Frebourg T., Krieger S., et al. Perfis genéticos de tumores cervicais por sequenciamento de alto rendimento para atendimento médico personalizado. **Câncer Med**. 2015; 4 :1484–1493. doi: 10.1002/cam4.492.

NASCIMENTO, Fabio Rodrigo Barbosa Dutra *et al.* IMPORTÂNCIA DA EXPRESSÃO DA PROTEÍNA P16INK4A NO DIAGNÓSTICO E PROGRESSÃO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO: REVISÃO SISTEMÁTICA. **Revista Multidisciplinar do Sertão**, Recife, v. 1, n. 2, p. 295-302, abr. 2019.

OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA (São Paulo). **GASTOS FEDERAIS EM ONCOLOGIA**. Disponível em:

<https://observatoriodeoncologia.com.br/gastos-federais-em-oncologia>

Acesso: 22 fev. 2023.

OPAS, Organização Pan Americana de Saude. **HPV e câncer do colo do útero**. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 20 jun. 2022.

OLIVEIRA, A. P. M. de .; RAMOS, D. A.; GONÇALVES, J. R. . **O PAPEL DO ENFERMEIRO NA PROMOÇÃO DA SAÚDE DO HOMEM E A IMPORTÂNCIA DAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE.** Revista JRG de Estudos Acadêmicos , Brasil, São Paulo, v. 3, n. 7, p. 257–273, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA. Folha informativa – HPV e câncer do colo do útero. 2020.

PACHECO FA, Paschoal MEM, Carvalho MGC. Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para uma terapia biológica. J Pneumol. 2002;28(3):143-49

QUEIROZ, A. M. A.; CANO, M. A. T.; ZAIA, J. E. O papiloma vírus humano (HPV) em mulheres atendidas pelo SUS, na cidade de Patos de Minas - MG. *Revista Brasileira Análise Clínica*, Rio de Janeiro, v. 39, n. 2, p. 151-157, 2007.

REIS, F J C dos. **Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: papel dos marcadores tumorais.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 222-227, abr. 2005. FapUNIFESP (SciELO).

RICO, Ana María *et al.* Tem mulher, tem preventivo": sentidos das práticas preventivas do câncer do colo do útero entre mulheres de Salvador, Bahia, Brasil: sentidos das práticas preventivas do câncer do colo do útero entre mulheres de salvador, bahia, brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 29, n. 9, p. 1763-1773, set. 2013.

ROSA, Maria Inês da; MEDEIROS, Lídia Rosi; ROSA, Daniela Dornelles; BOZZETI, Mary Clarisse; SILVA, Fábio Rosa; SILVA, Bruno Rosa. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 953-964, maio 2009.

SABOUR, Leila *et al.* Clinical Applications of Next-Generation Sequencing in Cancer Diagnosis. **Pathology & Oncology Research**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 225-234, 8 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-016-0124-z>.

SALCEDO, M de M B P *et al.* **A expressão da proteína p16 e herpes simples vírus tipo 2 em lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero.** Rev Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(2):61-6, Porto Alegre, v. 30, n. 2, p. 1-6, 12 fev. 2008.

SALVAJOLI, João Victor. O papel da radioterapia no tratamento do câncer – avanços e desafios. **Onco & A**, São Paulo, v. 8, n. 5, p. 1-6, 2 jul. 2012.

SCHÄFFER, Lucia Teresa Hinojosa. **A CORRELAÇÃO DA EXPRESSÃO DO GENE p53 NO CARCINOMA INVASOR DE COLO UTERINO COM FATORES CLÍNICOS**

**E PROGNÓSTICO**. 2009. 77 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Unesp, Botucatu, 2009. Cap. 4.

SILVA FILHO, Agnaldo Lopes. Emprego dos marcadores de prognóstico no tratamento para o carcinoma invasor de colo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Belo Horizonte, v. 31, n. 9, p. 1-4, set. 2009.

SILVEIRA, A S. **Câncer ginecológico: Diagnóstico e tratamento**. In: Gil RA. Fatores prognósticos, preditivos e marcadores tumorais no câncer ginecológico. Florianópolis: UFSC; 2005:135-52.

SILVEIRA, L T et al. **Evaluation of the costs related to preventive measures and treatment of cervical cancer in Brazil**. Brazilian Journal Of Health Review, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 6550-6569, 1 abr. 2022.

SOUTO, Rafael; FALHARI, Júlio Pedro Borgo; CRUZ, Aparecido Divino da. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Goiania, v. 2, n. 51, p. 155-160, 03 maio 2005.

SOUZA, Aline Ferreira de; COSTA, Lucia Helena Rodrigues. Conhecimento de Mulheres sobre HPV e Câncer do Colo do Útero após Consulta de Enfermagem. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.L.], v. 61, n. 4, p. 343-350, 31 dez. 2015. Revista Brasileira De Cancerologia (RBC).

TERMINI, Lara; VILLA, Luisa Lina. BIOMARCADORES NA TRIAGEM DO CANCER DE COLO UTERINO. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 125-131, fev. 2009.

TURESSON, Ingela et al. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *International Journal Of Radiation Oncology\*Biophysics*, [s.l.], v. 36, n. 5, p.1065-1075, dez. 1996. Elsevier BV

VU, Mailinh; YU, Jim; AWOLUDE, Olutosin A.; CHUANG, Linus. Cervical cancer worldwide. **Current Problems In Cancer**, [S.L.], v. 42, n. 5, p. 457-465, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.06.003>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021.

YOHE, Sophia; THYAGARAJAN, Bharat. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. **Archives Of Pathology & Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 141, n. 11, p. 1544-1557, 7 ago. 2017. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2016-0501-ra>.

YU, Li; FEI, Lingyan; LIU, Xubin; PI, Xufang; WANG, Liantang; CHEN, Shangwu. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *Journal Of Cancer*, [S.L.], v. 10, n. 12, p. 2654-2660, 2019. Ivyspring International Publisher.

ZHANG, Guangyu *et al.* **Pretreatment Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC-Ag) as a Predictive Factor for the Use of Consolidation Chemotherapy in Cervical Cancer Patients After Postoperative Extended-Field Concurrent Chemoradiotherapy.** *Technology In Cancer Research & Treatment*, [S.L.], v. 20, p. 153303382110446, jan. 2021. SAGE Publications.

ZHAO, Jing *et al.* **SOX14 hypermethylation as a tumour biomarker in cervical cancer.** *Bmc Cancer*, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 675-700, 7 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-08406-2>.