

O Possível Envolvimento do HPV no Câncer de Mama

RESUMO

O papel exato que os vírus desempenham na tumorigênese não é claro, mas parece que eles são responsáveis por causar apenas um de uma série de passos necessários para o desenvolvimento do câncer. O primeiro passo para inferir se um câncer é causado por determinado vírus é demonstrar este vírus no tecido afectado. As técnicas moleculares, em comparação com a avaliação de anticorpos na imuno-histoquímica, são os mais definitivos para estabelecer presença viral. O Papilomavírus humano (HPV) e vírus de Epstein Barr (EBV) têm sido sugeridos e encontrados em carcinomas da mama em todo o mundo. Os Papilomavírus humanos de alto risco podem ser fatores de risco importantes para carcinogênese mamária e metástases. O papel do Papilomavírus humano na carcinogênese mamária ainda não está claro e pode vir a ser determinado monitorando a incidência de câncer de mama futuro entre as mulheres vacinadas para os tipos de Papilomavírus humano de alto risco.

Palavras-chave: Biologia molecular, câncer de mama, carcinogênese, etiopatogenia, Papilomavírus humano, HPV

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos principais problemas de saúde nos países desenvolvidos, ocupando o segundo lugar (15%) em incidência no mundo, depois do pulmonar (25 a 50%), excluindo-se os tumores da pele. No Brasil, o câncer de mama é o que mais causa mortes entre as mulheres. Segundo o Instituto Nacional de Câncer, o risco estimado é de 52 casos a cada 100 mil mulheres. A **deteção precoce** dessa neoplasia ainda não é totalmente possível, devido à variação dos fatores de risco e às características genéticas que estão envolvidas na sua etiologia⁽¹⁾.

É bem conhecido que existem fatores de risco associados ao desenvolvimento de câncer da mama. No entanto, em 50 a 80% dos casos os fatores de risco conhecidos não são identificados, e esta situação gerou a tentativa de identificar novos fatores relacionados com esta neoplasia, como as infecções virais⁽²⁾.

Apesar de décadas de pesquisa, nenhum fator etiológico para o câncer de mama humano foi identificado. Há mais de 60 anos, foi demonstrado que os tumores da mama em ratos são causados por um oncornavírus, vírus do tumor mamário murino (MMTV ou vírus Bittner)⁽³⁾. O material genético do MMTV foi identificado em tumores da mama humanos, mas não há nenhuma evidência definitiva se o MMTV é causal, e não meramente uma infecção inócua em seres humanos⁽⁴⁾.

Os três vírus mais estudados como possíveis causas de câncer de mama humano são o MMTV, o vírus Epstein-Barr (EBV ou gama-herpesvírus) e o vírus do papiloma humano (HPV)⁽⁵⁾. O MMTV e o EBV ocorrem em até 37% e 50% dos casos de câncer de mama, respectivamente⁽⁶⁾.

Os HPV são aceitos como carcinogênicos em cânceres de colo uterino e anogenitais humanos. A suspeita de que o HPV pode, também, ter um papel no câncer de mama humano é baseada na identificação de HPV de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33 e 35) nesses tumores e na imortalização de células normais da mama humana. A controvérsia em torno do envolvimento do HPV no câncer de mama pode ser pela dificuldade de se encontrar o vírus nos espécimes, em contraste com a facilidade na deteção no câncer cervical⁽⁷⁾.

Mecanismo potencial de transmissão

O desafio científico é determinar se os HPV são agentes etiológicos e não apenas passageiros ou parasitas. O mecanismo poten-

cial de transmissão do HPV para a mama permanece desconhecido, e as opiniões se dividem entre o contato direto com a região genital e a mama, e a disseminação hematológica. Embora a rota de transmissão do HPV não esteja bem determinada, alguns tipos de HPV são encontrados em ambos os tumores (cervical e mamário)⁽⁸⁾.

A conduta sexual variada permite que possa ocorrer transmissão genital-oral do HPV. O HPV tem sido detectado na cavidade oral de lactentes e em tecido de câncer da mama, sugerindo a sua transmissão vertical através do leite materno, porém rara, em torno de 2,5%, segundo Yoshida *et al.* (2011)⁽⁹⁾, e de 4%, segundo Sarkola *et al.* (2008)⁽¹⁰⁾. A infecção oral do cônjuge por HPV entre o 6º e 12º mês pós-parto foi estatisticamente associada ao câncer de mama⁽¹⁰⁾.

A sensibilidade e a especificidade do método escolhido são importantes fatores na deteção do HPV. No entanto, a maioria destes estudos utiliza a reação em cadeia da polimerase (PCR) a partir de DNA de controle positivo, mas prejudicada pela vulnerabilidade à contaminação em laboratório e à incapacidade para localizar *in situ* o sinal para um tipo específico de célula. Para superar essas desvantagens, utilizam-se métodos de biologia molecular resistentes à contaminação, como a hibridação *in situ*, com sondas específicas para a identificação do tipo viral na célula positiva na região do capsídeo do tecido mamário maligno. Com base nestes achados, é óbvio que a PCR é mais sensível que a hibridização *in situ* ou o *southern blot*, mas a hibridização *in situ* é mais específica, por mostrar a localização do vírus⁽¹¹⁾.

De Villiers *et al.* (2005)⁽¹²⁾ investigaram por PCR e ISH (hibridização *in situ*) a ocorrência de HPV no carcinoma de mama e no mamilo/aréola dessas pacientes, e encontraram 86% e 69%, respectivamente, e postularam um padrão retrógrado ductular de propagação viral. Relatam que o tipo mais prevalente em ambos foi o HPV-11, seguido pelo HPV-6. Outros tipos detectados foram os HPV 16, 23, 27 e 57 (mamilos e carcinomas), HPV 20, 21, 32, 37, 38, 66 e GA3-1 (mamilos apenas) e HPV 3, 15, 24, 87, DL473 (carcinomas apenas), e vários tipos foram demonstrados em sete carcinomas e dez amostras de mamilo.

Qualquer hipótese viral como causa de câncer de mama deve levar em conta a mais marcante característica epidemiológica do câncer de mama humano, cuja mortalidade é três a seis vezes maior que outros cânceres, e sua incidência é até oito vezes maior em algumas populações asiáticas e ocidentais. Estas diferenças dramaticamente diminuem para duas a três vezes, dentro de uma ou

duas gerações, quando os imigrantes de países de baixo para alto risco de câncer da mama alteram seus padrões de consumo de alimentos, o que eleva os níveis de hormônios circulantes, reforçados pelo sexo, promovendo a replicação viral hormônio-dependente de MMTV e HPV, e o início da oncogênese da mama⁽¹³⁾.

Alguns trabalhos sugerem que as infecções por HPV de alto risco estão associadas ao câncer de mama

O primeiro relato de investigação de HPV na mama é de 1992 quando, na Itália, Di Lonardo *et al.*,⁽¹⁴⁾ usando PCR, detectaram a sequência do DNA do HPV-16 em 29% de 40 espécimes de câncer de mama emblocados em parafina e em 17% dos linfonodos contendo câncer de mama metastáticos. Poucos estudos convincentemente demonstraram a presença de HPV oncogênico no epitélio mamário humano utilizando mais de um método e metodologia cuidadosa^(11,14-20).

Akil *et al.* (2008)⁽²¹⁾ investigaram 113 cânceres de mama invasivos, e encontraram 69 (61%) casos de HPV de alto risco positivos; sendo HPV-16 (9%), HPV-18 (10%), HPV-31 (77%), HPV-33 (56%) e HPV-35 (37%); e entre estes espécimes, 24 tecidos (34,78%) foram coinfectados com mais de um tipo de HPV.

Uma solução para a detecção dos baixos níveis de cópias ou cargas virais de HPV, como 5,4 cópias por dez células, é usar a técnica da PCR *in situ* (PCR-IS). Antonsson *et al.* (2011)⁽²²⁾ relataram a prevalência do DNA do HPV-18 por PCR de 50% (27/54) em pacientes ligeiramente mais jovens, quando comparadas às mais idosas, com menor estadiamento T, menor envolvimento nodal, porém a hibridização *in situ* revelou ser negativa. Já Baltzell *et al.* (2011)⁽¹¹⁾, utilizando PCR-IS, observaram HPV-16 em 3% (2/70) e por ISH 6% (4/70), justificando a pouca concordância entre os métodos pelos poucos espécimes positivos, diferenças na sensibilidade e os tipos específicos de HPV.

De León *et al.* (2009)⁽²³⁾ encontraram 29% (15/51) de HPV-DNA por PCR em carcinomas de mama, com média de idade igual a 53 anos e tamanho médio do tumor de 9 cm, sendo que dez (66,6%) foram positivos para HPV-16, três (20%) para HPV-18, e dois casos (13,4%) foram positivos para ambos os tipos. No grupo de condições benignas (43 casos), todos foram negativos para HPV-DNA.

A revisão sistemática de vários estudos no mundo todo sobre a relação do HPV no câncer de mama, entre 1992 e 2012, mostrou que a prevalência varia entre 4% (3/67) no México a 86% (25/29) no EUA (**Tabela 1**)^(8,11,12-14,19,21,24-36). Estas variações baseiam-se em

Tabela 1 – Lista de autores que detectaram o DNA do HPV no câncer e no tecido normal da mama.

Autores	Ano	HPV-Positivo/Número de Casos (%)		Técnica
		Tumor	Tecido Normal ou Mamilo	
Di Lonardo <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾	1992	7/70 (10)	-	PCR/ISH
Hennig <i>et al.</i> ⁽¹⁵⁾	1999	19/41 (43)	-	PCR/ISH
Yu <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾	1999	19/72 (26)	-	PCR/ Southern blot
Yu <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	2000	14/32 (43)	-	PCR/ Southern blot
Liu <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	2001	6/17 (35)	-	PCR/ Dot blot hybridization
Li <i>et al.</i> ⁽²⁴⁾	2002	19/28 (68)	-	PCR
Damian <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾	2004	25/101 (25)	0/41 (0)	PCR
Widschwendter <i>et al.</i> ⁽⁸⁾	2004	7/11 (64)	-	PCR
De Villiers <i>et al.</i> ⁽¹²⁾	2005	25/29 (86)	20/29 (69)	PCR
Kan <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾	2005	24 (48)	-	PCR
Tsai <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾	2005	8/62 (13)	2/44 (5)	PCR
Kroupis <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾	2006	17/107 (16)	-	PCR
Gumus <i>et al.</i> ⁽²⁹⁾	2006	37/50 (74)	16/50 (32)	PCR
Choi <i>et al.</i> ⁽³⁰⁾	2007	8/123 (7)	0/31 (0)	PCR
Akil <i>et al.</i> ⁽²¹⁾	2008	69/113 (61)	-	PCR
Khan <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	2008	26/124 (21)	-	PCR
He <i>et al.</i> ⁽³²⁾	2009	20/24 (60)	1/20 (5)	PCR
De León <i>et al.</i> ⁽²³⁾	2009	15/51 (29)	0/43 (0)	PCR
Mendizabal-Ruiz <i>et al.</i> ⁽³³⁾	2009	3/67 (4)	0/40 (0)	PCR
Heng <i>et al.</i> ⁽¹⁹⁾	2009	8/26 (20)	3/17 (18)	PCR
Aceto <i>et al.</i> ⁽³⁴⁾	2010	3/5 (60)	-	PCR
Aguayo <i>et al.</i> ⁽³⁵⁾	2011	4/46 (9)	-	PCR
Antonsson <i>et al.</i> ⁽²²⁾	2011	27/50 (50)	-	PCR <i>in situ</i>
Silva & Silva ⁽²⁰⁾	2011	12/90 (13)	-	PCR/ISH
Baltzell <i>et al.</i> ⁽¹¹⁾	2012	4/70 (6)	-	PCR <i>in situ</i> /ISH
Joshi & Buehring ⁽³⁶⁾	2012	3/29 (10)	-	PCR

PCR: reação em cadeia da polimerase; ISH: hibridização *in situ*.

áreas geográficas diferentes, e podem ser atribuídas a distintas suscetibilidades da população aos vários métodos detecção dos tipos de HPV ou ao tipo de *primer* de PCR utilizado (Simões *et al.* 2012)⁽³⁷⁾. O estudo brasileiro de Damin *et al.* (2004)⁽²⁵⁾ encontrou 25% (25/101) de sequência de DNA do HPV em carcinoma de mama, sendo detectados em 56% (16/25) o HPV-16, 40% (10/25) o HPV-18, e 4% (1/25) os HPV 16 e 18; e não observou o DNA do HPV em tecido mamário benigno. Em alguns estudos, o HPV de alto risco foi detectado no tecido normal e em baixos níveis no câncer^(19,23,25,27,29,30,33). A definição de tecido normal é importante porque áreas não malignas podem conter atípias com alto risco de recorrência para o câncer.

O HPV de alto risco ancora uma série de proteínas, designadas como precoces (E1-E7) ou tardias (L1 e L2)⁽³⁸⁾. Além disso, os HPV E5 e E6 atuam precocemente na transformação, antes da integração, e são conhecidos por romper a citoqueratina, causando o halo perinuclear marcante no citoplasma e aumento do volume nuclear, os quais levam à aparência conhecida como coilócito^(19,39,40). Coilocitose é aceita como patognomônica ou característica da infecção por HPV. O HPV nos coilócitos foi detectado por PCR-IS em 22% (4/18) na pele normal e nos lóbulos da mama em 33% (4/12) dos carcinomas ductais *in situ* (CDIS)⁽⁴¹⁾.

O receptor de CerbB-2 é abundante em cerca de 30% dos cânceres de mama humanos. Recentemente, Yasmeen *et al.* (2007)⁽⁴²⁾ relataram que o CerbB-2 coopera com oncoproteínas E6/E7 de HPV tipo 16 para induzir a tumorigênese de mama via ativação de beta-catenina⁽⁴³⁾. Discordando disso, as sequências de genes do HPV-18 estavam presentes em DNA extraído por PCR de tumores de mama em 48% (24/50) das amostras de mulheres australianas. Nenhuma correlação com o grau do tumor, a sobrevida do paciente, o estado dos receptores de esteroide, CerbB-2, a expressão da p53 e mutação foi observada⁽²⁶⁾.

Na **Tabela 2**, os seguintes autores relataram a ausência na detecção do DNA do HPV no câncer de mama, e sugerem que é improvável que o HPV integrado seja etiologicamente associado ao desenvolvimento de carcinomas da mama: Bratthauer *et al.* (1992)⁽⁴⁴⁾, Wrede *et al.* (1992)⁽⁴⁵⁾, Czerwenka *et al.* (1996)⁽⁴⁶⁾, Gopalkrishna *et al.* (1996)⁽⁴⁷⁾, Lindel *et al.* (2007)⁽⁷⁾, de Cremoux *et al.* (2008)⁽⁴⁸⁾, Subhawong *et al.* (2009)⁽⁴⁹⁾, Hachana *et al.* (2010)⁽⁵⁰⁾, Chang *et al.* (2011)⁽⁵¹⁾ e Hedau *et al.* (2011)⁽⁵²⁾. Destes, seis estudos demonstraram a ausência do HPV oncogênico em seus espécimes (Bratthauer *et al.*, 1992⁽⁴⁴⁾; Wrede *et al.*, 1992⁽⁴⁵⁾; Czerwenka *et al.*, 1996⁽⁴⁶⁾; Gopalkrishna *et al.*,

1996⁽⁴⁷⁾; Chang *et al.*, 2011⁽⁵¹⁾; Hedau *et al.*, 2011⁽⁵²⁾), confirmando com o uso de controles positivos e ISH para evitar contaminação.

O HPV tem sido proposto como um agente causal do câncer de mama, com base em inúmeros relatos de tipos de alto risco oncogênico do HPV nesses tecidos. Embora a expectativa da presença do HPV de alto risco não seja suficiente para a transformação tumorigênica, espera-se que seja um evento precoce e alterações acumulativas, ao longo dos anos, sejam o passo inicial, de modo similar à carcinogênese cervical. Por fim, há a necessidade urgente de obter provas adicionais, a fim de avaliar a possibilidade de prevenção do câncer de mama por meio de vacinas contra o HPV⁽⁵³⁾.

Conflito de interesses

Não há conflito de interesses a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INCA (Instituto Nacional de Câncer), 2011. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>. (Acessado em: 01 de março de 2012.)
2. Klug SJ, Hetzer M, Blettner M. Screening for breast and cervical cancer in a large German city: participation, motivation and knowledge of risk factors. *Eur J Public Health*. 2005;15(1):70-77.
3. Amarante MK, Watanabe MA. The possible involvement of virus in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(3):329-337.
4. Lawson JS. Do viruses cause breast cancer? *Methods Mol Biol*. 2009;471:421-438.
5. Lawson JS, Tran D, Rawlinson WD. From Bittner to Barr: a viral, diet and hormone breast cancer aetiology hypothesis. *Breast Cancer Res*. 2001;3(2):81-85.
6. Mant C, Hodgson S, Hobday R, D'Arrigo C, Cason J. A viral aetiology for breast cancer: time to re-examine the postulate. *Intervirol*. 2004;47(1):2-13.
7. Lindel K, Forster A, Altermatt HJ, Greiner R, Gruber G. Breast cancer and human papillomavirus (HPV) infection: no evidence of a viral etiology in a group of Swiss women. *Breast*. 2007;16:172-177.
8. Widschwendter A, Brunhuber T, Wiedemair A, Mueller-Holzner E, Marth C. Detection of human papillomavirus DNA in breast cancer of patients with cervical cancer history. *J Clin Virol*. 2004;31:292-297.
9. Yoshida K, Furumoto H, Abe A, Kato T, Nishimura M, Kuwahara A et al. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(6):503-506.
10. Sarkola M, Rintala M, Grénman S, Syrjänen S. Human papillomavirus DNA detected in breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(6):557-558.
11. Baltzell K, Buehring GC, Krishnamurthy S, Kuerer H, Shen HM, Sison JD. Limited evidence of human papillomavirus on breast tissue using molecular in situ methods. *Cancer*. 2012;118(5):1212-1220. doi: 10.1002/cncr.26389.
12. de Villiers EM, Sandstrom RE, zur Hausen H, Buck CE. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res*. 2005;7(1):R1-11.
13. Lawson JS, Günzburg WH, Whitaker NJ. Viruses and human breast cancer. *Future Microbiol*. 2006;1(1):33-51.
14. Di Lonardo A, Venuti A, Marcante ML. Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;21:95-100.
15. Hennig EM, Suo Z, Thoresen S, Holm R, Kvinnsland S, Nesland JM. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Breast Cancer Res Treat*. 1999;53:121-135.
16. Yu Y, Morimoto T, Sasa M, Okazaki K, Harada Y, Fujiwara T et al. HPV33 DNA in premalignant and malignant breast lesions in Chinese and Japanese populations. *Anticancer Res*. 1999;19:5057-5061.
17. Yu Y, Morimoto T, Sasa M, Okazaki K, Harada Y, Fujiwara T et al. Human papillomavirus type 33 DNA in breast cancer in Chinese. *Breast Cancer*. 2000;7:33-36.
18. Liu Y, Klimberg VS, Andrews NR, Hicks CR, Peng H, Chiriva-Internati M et al. Human papillomavirus DNA is present in a subset of unselected breast cancers. *J Hum Virol*. 2001;4:329-334.

Tabela 2 – Lista de autores que não detectaram o DNA do HPV em câncer de mama

Autores	Ano	Nº Casos	HPV (%)	Técnica
Bratthauer <i>et al.</i> ⁽⁴⁴⁾	1992	43	0	PCR/ISH
Wrede <i>et al.</i> ⁽⁴⁵⁾	1992	92	0	PCR
Czerwenka <i>et al.</i> ⁽⁴⁶⁾	1996	20	0	PCR/ISH
Gopalkrishna <i>et al.</i> ⁽⁴⁷⁾	1996	30	0	PCR/ISH
Lindel <i>et al.</i> ⁽⁷⁾	1992	81	0	PCR
de Cremoux <i>et al.</i> ⁽⁴⁸⁾	2008	50	0	PCR
Subhawong <i>et al.</i> ⁽⁴⁹⁾	2009	33	0	ISH
Hachana <i>et al.</i> ⁽⁵⁰⁾	2010	123	0	PCR/ISH
Chang <i>et al.</i> ⁽⁵¹⁾	2011	48	0	PCR/ISH
Hedau <i>et al.</i> ⁽⁵²⁾	2011	252	0	PCR/ISH

PCR: reação em cadeia da polimerase; ISH: hibridização *in situ*.

19. Heng B, Glenn WK, Ye Y, Tran B, Delprado W, Lutze-Mann L et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(8):1345-1350.
20. Silva RG, Silva BB. No evidence for an association of human papilloma-virus and breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 125:261-264.
21. Akil N, Yasmeen A, Kassab A, Ghabreau L, Darnel AD, Al Moustafa AE. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: a tissue microarray study. *Br J Cancer*. 2008;99(3):404-407.
22. Antonsson A, Spurr TP, Chen AC, Francis GD, McMillan NA, Saunders NA et al. High prevalence of human papillomaviruses in fresh frozen breast cancer samples. *J Med Virol*. 2011;83(12):2157-2163. doi: 10.1002/jmv.22223.
23. de León DC, Montiel DP, Nencova J, Mykyskova I, Turcios E, Villavencio V et al. Human papillomavirus (HPV) in breast tumors: prevalence in a group of Mexican patients. *BMC Cancer*. 2009;9:26-32.
24. Li T, Lu ZM, Guo M, Wu QJ, Chen KN, Xing HP et al. p53 codon 72 polymorphism (C/G) and the risk of human papillomavirus-associated carcinomas in China. *Cancer*. 2002;95:2571-2576.
25. Damin AP, Karam R, Zettler CG et al. Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;84:131-137.
26. Kan CY, Iacopetta BJ, Lawson JS, Whitaker NJ. Identification of human papillomavirus DNA gene sequences in human breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(8):946-948.
27. Tsai JH, Tsai CH, Cheng MH, Lin SJ, Xu FL, Yang CC. Association of viral factors with non-familial breast cancer in Taiwan by comparison with non-cancerous, fibroadenoma, and thyroid tumor tissues. *J Med Virol*. 2005;75:276-281.
28. Kroupis C, Markou A, Vourlidis N et al. Presence of high-risk human papillomavirus sequences in breast cancer tissues and association with histopathological characteristics. *Clin Biochem*. 2006;39:727-731.
29. Gumus M, Yumuk PF, Salepci T, Aliustaoglu M, Dane F, Ekenel M et al. HPV DNA frequency and subset analysis in human breast cancer patients' normal and tumoral tissue samples. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006;25: 515-521.
30. Choi YL, Cho EY, Kim JH, Nam SJ, Oh YL, Song SY et al. Detection of human papillomavirus DNA by DNA chip in breast carcinomas of Korean women. *Tumor Biol*. 2007;28:327-332.
31. Khan NA, Castillo A, Koriyama C, Kijima Y, Umekita Y, Ohi Y et al. Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan. *Br J Cancer*. 2008;99(3):408-414.
32. He Q, Zhang SQ, Chu YL, Jia XL, Wang XL. The correlations between HPV16 infection and expressions of c-erbB-2 and bcl-2 in breast carcinoma. *Mol Biol Rep*. 2009;36(4):807-812.
33. Mendizabal-Ruiz AP, Morales EJA, Ramirez-Jirano LJ, Padilla-Rosa EM, Mora'n-Moguel MC, Montoya-Fuentes EH. Low frequency of human papillomavirus DNA in breast cancer tissue. *Breast Cancer Res*. 2009;114:189-194.
34. Aceto GM, Solano AR, Neuman MI, Veschi S, Morgano A, Malatesta S et al. High-risk human papilloma virus infection, tumor pathophenotypes, and BRCA1/2 and TP53 status in juvenile breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(3):671-683.
35. Aguayo F, Khan N, Koriyama C, González C, Ampuero S, Padilla O et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infections in breast cancer from Chile. *Infect Agent Cancer*. 2011;6(1):7-14.
36. Joshi D, Buehring GC. Are viruses associated with human breast cancer? Scrutinizing the molecular evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2012. DOI 10.1007/s10549-011-1921-4.
37. Simões PW, Medeiros LR, Pires PDS, Edelweiss MI, Rosa DD, Silva FR et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Breast Cancer: A Systematic Review. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(3):343-347.
38. Peran I, Riegel A, Dai Y, Schlegel R, Liu X. Is HPV-18 present in human breast cancer cell lines? *Br J Cancer*. 2010;102(10):1549-1552.
39. Krawczyk E, Supryniewicz FA, Liu X, Dai Y, Hartmann DP, Hanover J et al. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papilloma-virus E5 and E6 oncoproteins. *Am J Pathol*. 2008;173:682-688.
40. Thomison J, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Hum Pathol*. 2008;39:154-166.
41. Lawson JS, Glenn WK, Heng B, Ye Y, Tran B, Lutze-Mann L et al. Koilocytes indicate a role for human papilloma virus in breast cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(8):1351-1356.
42. Yasmeen A, Bismar TA, Dekhil H, Ricciardi R, Kassab A, Gambacorti-Passerini C et al. ErbB-2 receptor cooperates with E6/E7 oncoproteins of HPV type 16 in breast tumorigenesis. *Cell Cycle*. 2007;6(23):2939-2943.
43. Ignatoski KMW, Dziubinski ML, Ammerman C, Ethier SP. Cooperative interactions of HER-2 and HPV-16 oncoproteins in the malignant transformation of human mammary epithelial cells. *Neoplasia*. 2005;7(8):788-798.
44. Bratthauer GL, Tavassoli FA, O'Leary TJ. Etiology of breast carcinoma: no apparent role for papillomavirus types 6/11/16/18. *Pathol Res Pract*. 1992;188(3):384-386.
45. Wrede D, Luqmani YA, Coombes RC, Vousden KH. Absence of HPV16 and 18 DNA in breast cancer. *Breast Cancer Research*. 1992;65(6):891-894.
46. Czerwenka K, Heuss F, Hosmann JW, Manavi M, Lu Y, Jelincic D et al. Human papillomavirus DNA: a factor in the pathogenesis of mammary Paget's disease? *Breast Cancer Res Treat*. 1996;41:51-57.
47. Gopalkrishna V, Singh UR, Sodhani P, Sharma JK, Hedau ST, Mandal AK et al. Absence of human papillomavirus DNA in breast cancer as revealed by polymerase chain reaction. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;39(2):197-202.
48. de Cremoux P, Thioux M, Lebigot I, Sigal-Zafrani B, Salmon R, Sastre-Garau X. No evidence of human papillomavirus DNA sequences in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109:55-58.
49. Subhawong AP, Subhawong T, Nassar H, Kouprina N, Begum S, Vang R et al. Most basal-like breast carcinomas demonstrate the same Rb-/p16+ immunophenotype as the HPV-related poorly differentiated squamous cell carcinomas which they resemble morphologically. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(2):163-175.
50. Hachana M, Ziadi S, Amara K et al. No evidence of human papillomavirus DNA in breast carcinoma in Tunisian patients. *Breast*. 2010;19:541-544.
51. Chang P, Wang T, Yao Q, Lv Y, Zhang J, Guo W et al. Absence of human papillomavirus in patients with breast cancer in north-west China. *Med Oncol*. 2011. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s12032-011-9945-5.
52. Hedau S, Kumar U, Hussain S, Shukla S, Pande S, Jain N et al. Breast cancer and human papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC Cancer*. 2011;11:27-37.
53. Wang T, Chang P, Wang L, Yao Q, Guo W, Chen J et al. The role of human papillomavirus infection in breast cancer. *Med Oncol*. 2012;29(1):48-55.

FABIANA R RODRIGUES¹ & MAYRA C ROCHAEL²

¹Mestra e doutoranda em Anatomia Patológica; médica e professora assistente do Departamento de Patologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói – RJ, Brasil.

²Doutora em Anatomia Patológica; médica e professora associada do Departamento de Patologia da UFF – Niterói – RJ, Brasil.

Endereço para correspondência:

FABIANA RESENDE RODRIGUES

Hospital Universitário Antonio Pedro

Rua Marques de Paraná, 303

Departamento de Patologia – 4º andar, Centro

Niterói – RJ – Brasil. CEP: 24033-900

E-mail: resendefr@yahoo.com.br

Tel.: 55(21) 2629-9033; 2629-9108

Recebido em: 18.03.2012

Aprovado em: 29.03.2012