

Fatores prognósticos de resposta à quimioterapia em tumores avançados do colo uterino: o papel da neoangiogênese.

Prognostic factors for response to chemotherapy in advanced tumors of the uterine cervix: the role of neoangiogenesis.

CLÁUDIO FRANCO DO AMARAL KFOURI, AcCBC-SP¹; WELINGTON LOMBARDI^{2,3}; MARIA CLARA FERREIRA NONATO ROMANIA¹; MATHEUS LOPES PULS¹; RODRIGO AMARAL MARTINS-FERREIRA⁴; LUCIANA BORGES LOMBARDI^{2,3}; JURANDYR MOREIRA DE ANDRADE⁵

R E S U M O

Objetivo: analisar a expressão do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF), seu receptor (VEGFR-2), idade e tipo histológico de carcinomas avançados de colo uterino com relação à resposta clínica à quimioterapia neoadjuvante. **Métodos:** foram incluídas 40 pacientes com diagnóstico de carcinoma de colo uterino (IB2 e IVA), com biópsias prévias ao tratamento. Todas as pacientes foram submetidas à quimioterapia neoadjuvante e avaliadas quanto à resposta clínica e à expressão do VEGF. Considerou-se boa resposta clínica uma regressão tumoral total ou maior do que 50%. **Resultados:** em relação à resposta à quimioterapia, 18 pacientes (45%) apresentaram boa resposta e 22 (55%), má resposta. Quanto à expressão do VEGF, em 16 pacientes foi considerada positiva e em 24, negativa. Quando os casos foram analisados separadamente em relação à resposta à quimioterapia, somente a expressão positiva de VEGF foi associada à boa resposta clínica ($p=0,0157$). **Conclusão:** a expressão de VEGF mostrou ser isoladamente, um importante marcador de boa resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante das pacientes com carcinoma avançado de colo uterino.

Descritores: Colo do Útero. Neoplasias do Colo do Útero. Neovascularização Patológica.

INTRODUÇÃO

Estima-se que o carcinoma do colo uterino seja o terceiro mais comum na população feminina, sendo superado pelo câncer de mama e intestinos. De acordo com dados absolutos sobre a incidência e mortalidade por câncer do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer do colo do útero foi responsável pela morte de 5430 mulheres no Brasil em 2015¹. No mundo é a segunda causa de morte por câncer em mulheres². A abordagem mais efetiva para o controle do carcinoma do colo uterino é o rastreamento e o tratamento das lesões pré-neoplásticas. A introdução do exame de Papanicolau como teste de rastreamento reduziu significativamente a incidência de casos avançados e sua mortalidade³. No entanto, ainda é comum seu diagnóstico em estádios avançados.

A taxa de sobrevivência de cinco anos para pacientes com doença inicial (estádios 0-IIA) permanece em torno de 80% e para as pacientes com doença mais avançada (estádios IIIB-IVA) é somente de 20% a 42%³.

Para o tratamento do carcinoma do colo uterino nos estádios IB, IIA e alguns casos selecionados no estágio IIB, emprega-se a cirurgia ou radioterapia⁴. Nos Estados Unidos, as pacientes com tumores no estágio IIB eram tratadas primariamente com radioterapia, enquanto, na Europa, a histerectomia radical era a abordagem preferida⁵. Para os estádios III e IVA, o tratamento de escolha era a radioterapia radical, compreendendo a irradiação pélvica externa associada à braquiterapia, quando possível⁴. Com a radioterapia, as taxas de sobrevivência permanecem em torno de 65% para pacientes com tumores no estágio IIB e 40% entre as do estágio IIIB, porém com aumento da morbidade⁶.

1 - Universidade de Araraquara, Faculdade de Medicina, Araraquara, SP, Brasil. 2 - Santa Casa de Araraquara, Departamento de Ginecologia, Araraquara, SP, Brasil 3 - Universidade de Araraquara, Faculdade de Medicina, Disciplina de Ginecologia, Araraquara, SP, Brasil. 4 - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil. 5 - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Ginecologia, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

A busca por melhores resultados levou vários centros em todo o mundo a introduzir no tratamento do câncer de colo avançado a associação de tratamentos já empregados em tumores sólidos de outras localizações, ou seja, a associação de quimioterapia e radioterapia com ou sem cirurgia⁷. A cisplatina é relatada como a droga quimioterápica mais ativa no câncer do colo uterino e tem sido incluída como o componente básico de seu tratamento primário³. A duração do tratamento é crítica e o ideal seria poder antecipar quais pacientes apresentariam boa resposta à quimioterapia, evitando indicá-la para aquelas sem perspectivas de boa resposta, ganhando-se tempo na indicação de outra modalidade terapêutica: a radioterapia exclusiva ou a quimiossensibilização. Por outro lado, pacientes que apresentassem boa resposta poderiam ser submetidas à cirurgia, dispensando a radioterapia e evitando, portanto, complicações decorrentes da associação dos tratamentos^{3,4}.

A angiogênese é um fator crítico na progressão de tumores sólidos, incluindo o câncer de colo. Vários estudos têm correlacionado a angiogênese com pior prognóstico em tumores sólidos, como mama, próstata e cólon^{8,9}. Os mecanismos responsáveis pela angiogênese na neoplasia do colo, entretanto, não estão bem definidos¹⁰. A expressão aumentada do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) em tumores primários correlaciona-se com um comportamento biológico mais agressivo (aumento do índice de invasão vascular, de linfonodos metastáticos e de metástases hepáticas) e a um pior prognóstico comparado aos casos em que sua expressão se encontra diminuída¹¹. A presença do VEGF e do VEGFR-2 em tumor de colo uterino pode ser determinado por técnica de imuno-histoquímica e, seus subtipos, por exames de Western blot, ELISA e PCR¹².

Existem poucos estudos que correlacionam a expressão do VEGF, ou de seu receptor VEGFR-2, à resposta à quimioterapia. O objetivo do presente estudo foi avaliar a expressão do VEGF tumoral entre as pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante para câncer de colo uterino localmente avançado.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo seriado de casos, desenvolvido de forma prospectiva, relacionando-se o grau de expressão de VEGF em amostras de tumor coletadas previamente ao início do tratamento, com a resposta clínica à quimioterapia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), de acordo com o Processo nº 2952/00.

Foram incluídas 40 pacientes que atenderam ao protocolo estabelecido para este projeto de pesquisa, assistidas no Setor de Oncologia Ginecológica e Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP. A forma de recrutamento das pacientes foi a mesma do serviço ambulatorial do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, sendo as pacientes encaminhadas do SUS (atendimento primário) para o Ambulatório de Oncologia Ginecológica (atendimento terciário).

Todas as pacientes incluídas tinham câncer de colo uterino localmente avançado, ou seja, estágio IB2 (tumor limitado ao colo, porém com volume maior do que 4cm) ao estágio IVA (extensão tumoral com comprometimento retal ou envolvimento da mucosa vesical). As pacientes deveriam preencher os seguintes critérios: apresentar *performance status* de 0 ou 1, correspondentes aos índices de Karnofsky entre 70 e 100. O número de leucócitos deveria ser superior a 4000/ml, e o de plaquetas superior a 100.000/mm³.

Os exames de sedimento urinário não deviam mostrar sinais de infecção. Foram excluídas as pacientes que apresentavam sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência adquirida humana e aquelas que não receberam ao menos dois ciclos de quimioterapia primária, após inclusão inicial.

As pacientes foram distribuídas em dois grupos prospectivos de boa e de má resposta clínica à quimioterapia neoadjuvante, segundo os critérios da OMS.

Os procedimentos assistenciais utilizados nesta pesquisa foram os mesmos utilizados no protocolo assistencial do Serviço de Oncologia Ginecológica do HC da FMRP-USP, sem nenhuma exceção, acrescidos apenas da coleta de um fragmento adicional do tumor e da coleta de 10ml de sangue. O volume do tumor primário foi avaliado clinicamente por exame especular, toque vaginal e a invasão do paramétrio, pelo toque retal, por dois observadores. Exames de imagem como ultrassonografia transretal, tomografia computadorizada ou ressonância magnética foram ocasionalmente empregados, mas as avaliações consideradas para análise foram as obtidas pelo exame clínico. O estadiamento foi completado com exames de cistoscopia, retossigmoidoscopia, urografia excretora e radiografia de tórax.

As biópsias foram efetuadas em área sem necrose com broca de Baliú. Parte do material obtido na biópsia foi submetido à fixação em formalina e inclusão em parafina e outra parte armazenado em nitrogênio líquido. Do material parafinado foram feitas as lâminas para o diagnóstico histopatológico, necessário para o início do tratamento e os cortes destinados à pesquisa da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de seu receptor VEGFR-2, confeccionados pelo Serviço de Patologia Cirúrgica da FMRP-USP.

O tratamento planejado encontra-se protocolado e faz parte da rotina assistencial deste Serviço e inclui a quimioterapia neoadjuvante seguida ou não de radioterapia e, dependendo da regressão da neoplasia, especialmente nos paramétrios, se encerra com histerectomia radical. Todas as pacientes são encaminhadas à linfadenectomia pélvica (videolaparoscópica ou por via convencional aberta) com avaliação intraoperatória dos linfonodos. Na presença de linfonodos pélvicos comprometidos complementa-se o estadiamento com linfadenectomia paraórtica. As condições clínicas pré-operatória de cada paciente foram avaliadas, e o procedimento cirúrgico contraindicado para aquelas que não apresentassem condições clínicas aceitáveis, aquelas que por algum motivo postergaram muito o início da quimioterapia ou aquelas que não aceitaram sua inclusão no protocolo. Portanto, nem todas as pacientes incluídas neste trabalho foram submetidas à linfadenectomia.

O protocolo da quimioterapia inclui a administração de três ciclos de quimioterapia neoadjuvante usando-se cisplatina e 5-fluoracil segundo o seguinte cronograma: Dia 1- Platiram 50mg/m² EV + Fluoracil 500mg EV 8/8horas; Dia 2- Platiram 50mg/m² EV + Fluoracil 500mg EV 8/8horas; e Dias 3/4/5- Fluoracil - 500mg EV 8/8horas.

Este esquema foi repetido por três vezes com 28 dias de intervalo. Após cada ciclo, a paciente era examinada para avaliação da resposta. Os casos que apresentaram boa resposta continuavam com o esquema citado. As pacientes que não responderam com diminuição importante do volume tumoral após o segundo ciclo deste esquema e aquelas que apresentaram redução do tumor, mas não o suficiente, para permitir cirurgia radical foram consideradas resistentes à quimioterapia e classificadas como casos com má resposta.

As pacientes eram examinadas três ou quatro semanas após o término de cada ciclo de quimioterapia pelos mesmos observadores. De acordo com os critérios da OMS, considerou-se como resposta completa o desaparecimento de toda a lesão; resposta parcial, quando houve uma diminuição estimada do tamanho tumoral de 50% ou mais; doença estável, quando houve uma diminuição estimada menor do que 50% ou lesão com aumento estimado menor do que 25% e; progressão da doença, quando se observou o aparecimento de uma nova lesão não identificada previamente ou um aumento estimado de 25% ou mais da lesão existente¹³. Considerou-se como boa resposta clínica à quimioterapia as pacientes que apresentaram resposta completa e/ou parcial, e como má resposta as pacientes que apresentaram doença estável e/ou progressão tumoral.

As amostras coletadas foram fixadas em formalina e incluídas na parafina. As preparações histológicas foram submetidas à reação imuno-histoquímica utilizando-se anticorpos primários monoclonais de camundongo, produzidos pelo clone C1, anti-VEGF (referência SC-7269, Santa Cruz, CA, USA). Contra seu receptor VEGFR-2, utilizou-se como anticorpos primários o FLK-1 monoclonal de camundongo, produzido pelo clone A3 (referência SC-6251, Santa Cruz, Ca, USA).

O estudo imuno-histoquímico para VEGF e VEGFR-2 foi desenvolvido utilizando-se o *Novostain Universal Quik Kit* (referência NCL-RTU-Qu, Novocastra Laboratories, Newcastle, UK), o qual inclui soro normal de cavalo para bloquear antígenos inespecíficos; anticorpo secundário biotilado pan-específico para se ligar ao anticorpo primário e o complexo estreptavidina-peroxidase para detecção da reação. As preparações foram reveladas com 3'3' diaminobenzidina tetrahydroclorídrico, usando o *Liquid DAB* (3'3' Diaminobenzidine Tetrahydrochloride) *Substrate Kit* (referência NCL-L-DAB; Novocastra, UK) para tecidos incluídos em parafina e contracolorados com hematoxilina de Mayer.

A análise estatística dos resultados foi realizada com auxílio do *software GraphPad Prisma 2.01*. Para a análise das tabelas de contingência (2x2) e comparação entre a expressão de VEGF e VEGFR-2 e a resposta clínica à quimioterapia, isoladamente, foi utilizado o teste exato de Fisher (análise univariada).

Com o objetivo de verificar o comportamento independente das variáveis (idade menor ou igual a 60 anos *versus* maior do que 60 anos, tipo histológico, expressão de VEGF e de VEGFR-2) e como isto afeta a variável dependente (resposta à quimioterapia) utilizou-se a regressão logística (análise multivariada)¹⁴.

RESULTADOS

Quanto aos aspectos epidemiológicos, as 40 pacientes incluídas neste estudo tinham idades compreendidas entre 28 e 76 anos, sendo a média das idades de 53,2 anos. Em relação ao estadiamento clínico, cinco pacientes foram estadiadas com IB2, duas como IIA, 23 como IIB, sete como IIIB e três como IVA. Observou-se que a média de idade apresentou uma tendência em aumentar com os estádios mais avançados (Tabela 1).

Tabela 1. Estádio clínico.

Estádio	n	%	Média das idades (anos)
IB2	5	12,5	42,6
IIA	2	5,0	35,5
IIB	23	57,5	53,4
IIIB	7	17,5	60,0
IVA	3	7,5	51,0

Trinta e seis pacientes foram submetidas à linfadenectomia pélvica e/ou para-aórtica (estadiamento cirúrgico) e em 15 casos houve alteração do estadiamento, sendo dez re-estadiadas para mais e cinco para menos. Quando se considerou o estadiamento cirúrgico verificou-se a seguinte distribuição: sete pacientes foram estadiadas como IB2, três como IIA, 18 como IIB, uma como IIIA, seis como IIIB e cinco como IVA.

Em relação ao tipo histológico, 33 casos foram classificados como carcinomas epidermóides, cinco como adenocarcinomas e dois casos como carcinoma adenoescamoso. As taxas de boa resposta foram semelhantes entre os casos de carcinoma epidermoide (45,4%) e de adenocarcinomas (42,8%) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das pacientes conforme tipo histológico.

Tipo histológico	n	%
Carcinoma espinocelular	33	82,5
Adenocarcinoma	5	12,5
Carcinoma adenoescamoso	2	5,0
Total	40	100

Quanto à resposta clínica à quimioterapia, 18 pacientes, avaliadas após os dois primeiros ciclos, apresentaram boa resposta e 22 apresentaram má resposta (Tabela 3). Vinte e seis pacientes tornaram-se operáveis após tratamento inicial com a quimioterapia neoadjuvante, e foram submetidas à cirurgia.

Tabela 3. Correlação entre o tipo histológico e a resposta à quimioterapia.

Tipo histológico	Boa resposta		Má resposta		Total
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma	3	42,8	4	57,2	7
Carcinoma epidermoide	15	45,4	18	54,6	33
Total	18		22		40

Tabela 4. Distribuição da expressão de VEGF em relação ao tipo histológico.

VEGF	Tipo histológico		Total
	Adenocarcinoma	Carcinoma epidermoide	
Positivo	5	11	16
Negativo	2	22	24
Total	7	33	40

Teste exato de Fisher: $p=0,0942$; OR:5,0 (IC 95% 0,83 a 30,03).

Tabela 5. Distribuição da expressão de VEGF, positivo ou negativo, em relação à resposta clínica à quimioterapia.

Resposta	VEGF		Total
	+	-	
Boa	11	7	18
Má	5	17	22
Total	16	24	40

Teste exato de Fisher: $p=0,0157$; OR:5,343 (IC 95% 1,35 a 21,15).

Com relação ao VEGF, 16 pacientes apresentaram expressão positiva e 24 pacientes, devido à fraca expressão, foram consideradas negativas. A expressão positiva de VEGF foi mais frequente nos casos de adenocarcinomas (5 de 7; 71,4%) do que nos carcinomas epidermóides (11 de 33; 33,3%), porém os resultados não demonstraram diferenças significativas (OR=5,0; IC 95% 0,83 a 30,03; $p=0,0942$) (Tabela 4).

Com relação ao receptor de VEGF (VEGFR-2), 11 pacientes foram consideradas positivas e 29 negativas. A expressão positiva de VEGFR-2 foi mais frequente nos casos de adenocarcinomas (4 de 7; 57,1%) do que nos carcinomas epidermóides (7 de 33; 21,2%); no entanto, os resultados também não mostraram diferenças significativas (OR=4,952; IC 95% 0,89 a 27,50; $p=0,0755$).

Quando analisados separadamente em relação à resposta à quimioterapia, somente a expressão de VEGF foi associada positivamente com boa resposta clínica à quimioterapia (OR=5,34; IC 95% 1,35 a 21,15; $p=0,0157$) (Tabela 5).

A análise multivariada, que inclui as variáveis (VEGF positivo, VEGFR-2 positivo, idade menor ou igual a 60 anos e tipo histológico) mostrou que não houve associação das variáveis entre si e que apenas a expressão positiva do VEGF esteve significativamente associada à melhor resposta clínica à quimioterapia, isoladamente, aumentando em 6,3 vezes a chance de se apresentar resposta satisfatória (*odds ratio*=6,34; IC 95% 1,21 a 33,18; $p=0,0286$) (Tabela 6).

DISCUSSÃO

A quimioterapia neoadjuvante para tumores de colo uterino foi incorporada ao tratamento convencional com o propósito de reduzir o volume e a extensão tumoral para, em seguida, poder se instituir a radioterapia com melhores condições locais ou transformar em operáveis aqueles casos clinicamente inoperáveis¹⁵. Outro efeito benéfico seria a possibilidade de tratar micrometástases seguida por cirurgia ou irradiação, dependendo da resposta primária do tumor. A quimioterapia também é usada simultaneamente com a radioterapia, sendo denominada quimiossensibilização. Na teoria, ambos teriam um efeito sinérgico, pois a quimioterapia pode aumentar a sensibilidade do tumor à radiação, sincronizando as células para uma fase radiosensível do ciclo celular¹⁶. Porém seus efeitos colaterais também se somam, aumentando a morbimortalidade entre as pacientes⁸.

Sabe-se que o tamanho tumoral e a presença de metástases são os fatores de risco que mais interferem no resultado final e estão relacionados com pior prognóstico e maior resistência à terapêutica^{16,17}. Desta forma, seria de grande importância a determinação dos fatores preditores de resposta à quimioterapia através de marcadores biológicos.

O papel da angiogênese no crescimento tumoral tem sido claramente estabelecido. Para progressão de tumores sólidos é necessário um suficiente suprimento de vasos sanguíneos¹⁸. O tumor induz a mecanismos angiogênicos levando, direta e indiretamente, ao crescimento de microvasos e oferecem um acesso para as células tumorais ao sistema vascular para sua propagação metastática. Entre os vários fatores angiogênicos, o VEGF e seus receptores possuem um importante papel na neoangiogênese tumoral. Sabe-se que o VEGF é amplamente distribuído em carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, independente do estágio ou do grau histológico¹⁹.

Vários estudos clínicos mostraram que a expressão de VEGF e a angiogênese tem importante significado no prognóstico de pacientes com carcinoma avançado de células escamosas, estando associado, na maioria das vezes, com pior prognóstico e menor sobrevida²⁰⁻²⁴. Em neoplasias do colo uterino a correlação entre a expressão de VEGF e a progressão da displasia tem sido demonstrada.

Tabela 6. Análise multivariada entre as variáveis VEGF positivo, VEGFR-2 positivo, idade menor ou igual que 60 anos e tipo histológico versus resposta clínica à quimioterapia neoadjuvante (boa ou má).

	Resposta				OR	IC 95%	p
	Boa		Má				
	n	%	n	%			
VEGF +	11	27,5	5	12,5	6,34	1,21 - 33,18	0,028
VEGFR-2 +	7	17,5	4	10,0	1,62	0,30 - 8,69	0,570
Idade <60 anos	15	37,5	16	40,0	2,32	0,35 - 14,02	0,356
Tipo histológico (AC+AE)*	3	42,8	4	57,2	0,28	0,03 - 2,30	0,239

AC+AE * = Adenocarcinoma + Carcinoma adenoescamoso.

Entretanto, a associação entre a expressão de VEGF e as características clínico-patológicas da doença necessitam, ainda, de mais estudos^{9,25}. No presente estudo a expressão aumentada de VEGF e de VEGFR-2 foi maior nos adenocarcinomas. Recentemente, observou-se que a idade da paciente, o estágio clínico, a diferenciação tumoral, a presença de metástases linfonodais ou o envolvimento do espaço linfo-vascular foram todos considerados significantes indicadores prognósticos em pacientes com câncer de colo invasivo²¹. Não foi observado também, no presente estudo, diferenças significantes entre estas variáveis. Entretanto, outro estudo mostrou uma associação significativa somente entre a expressão de VEGF e o tipo histológico tumoral. Este achado suporta a ideia de que o mecanismo da angiogênese possa ser induzido de modo diferente na dependência do órgão envolvido e do tipo histológico do tumor.

Com relação ao valor do VEGF em prever a resposta à quimioterapia, pouco se conhece até o momento. Neste estudo, o VEGF mostrou ser um bom marcador para prever a resposta à quimioterapia. Devido ao papel do VEGF na angiogênese tumoral e na permeabilidade vascular, a maior distribuição e liberação das drogas através dos vasos neoformados poderia explicar a relação entre a resposta à quimioterapia e a presença de VEGF. No entanto, Foekens *et al.*²⁶, estudando o papel do VEGF como preditor da resposta à quimioterapia para câncer de mama recorrente, encontraram que níveis elevados de VEGF tumoral estavam associados com uma pobre resposta à quimioterapia utilizada. O mesmo ocorreu quando se analisou a resposta ao tamoxifeno. Uma explicação seria que o VEGF, por induzir a proliferação celular endotelial, contribuiria indiretamente para a formação de um fenótipo tumoral resistente às drogas, via expressão de proteínas associadas à resistência medicamentosa, como glutathione-S-transferase²⁶.

Outro estudo, realizado por Shimada *et al.*⁸ mostrou que o VEGF foi um importante fator prognóstico, independente de resposta à quimiorradioterapia em pacientes com carcinoma de células escamosas do esôfago ($p=0,0147$); porém esteve associado com menor resposta à terapia e sobrevida. Os autores sugerem que a expressão de VEGF contribuiria para a proteção dos vasos sanguíneos tumorais aos efeitos da citotoxicidade mediada pela quimioterapia e, desse modo, para a maior resistência ao tratamento⁸. Ao contrário dos autores citados, Boku *et al.*²⁷ estudando o papel de marcadores biológicos como preditor para a resposta e prognóstico em 39 pacientes com câncer gástrico, irrissecáveis, tratados com 5-fluoracil e cisplatina, observaram que os casos considerados VEGF positivos apresentaram uma taxa de resposta mais elevada do que aqueles considerados VEGF negativos (11 de 20 versus 2 de 19 casos; $p=0,0057$). Portanto, os casos VEGF positivos foram considerados como fenótipo favorável para resposta à quimioterapia. Takiuchi *et al.*¹⁴ estudaram a expressão imuno-histoquímica de VEGF em 30 pacientes com adenocarcinoma gástrico e sua relação com a resposta ao 5-fluoracil e cisplatina. A taxa de resposta dos casos considerados VEGF positivos e VEGF negativos foi de 75% (12/16) e 16,7% (2/14), respectivamente, e os casos VEGF positivos mostraram um significativo impacto neste tratamento ($p=0,0031$). No presente estudo, as pacientes consideradas VEGF positivas também apresentaram uma melhor resposta ao uso da quimioterapia neoadjuvante com 5-fluoracil e cisplatina. A correlação entre a resposta à quimioterapia e a expressão de VEGF poderia ser explicada pela maior liberação das drogas no interior da neoangiogênese tumoral, maior permeabilidade vascular e, conseqüentemente, melhor atuação local.

As diferenças encontradas entre os trabalhos, em relação à expressão de VEGF e a resposta à quimioterapia, poderiam ser explicadas pela utilização de diferentes esquemas terapêuticos, devido aos diferentes tipos histológicos tumorais

implicados, às diversas associações das drogas, aos diferentes mecanismos de ação e posologias variadas. Deste modo, maior número de trabalhos, com maior número de casos e com esquemas terapêuticos semelhantes são necessários para melhor compreensão da relação entre a resposta clínica aos agentes antineoplásicos e a expressão dos marcadores biológicos.

Não encontramos trabalhos correlacionando a expressão de VEGFR-2 com resposta à quimioterapia em tumores sólidos. Em nosso estudo, os casos

considerados VEGFR-2 positivos, não mostraram associação com a resposta clínica à quimioterapia, nem quando combinado com a expressão de VEGF positivo.

A expressão de VEGF mostrou ser, isoladamente, um indicador de boa resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante das pacientes com câncer de colo uterino avançado e a idade e o tipo histológico tumoral não tiveram associação com a resposta à quimioterapia neoadjuvante.

ABSTRACT

Objective: to analyze the expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), its receptor (VEGFR-2), age and histological type of advanced cervical carcinomas with respect to the clinical response to neoadjuvant chemotherapy. **Methods:** we studied 40 patients with cervical carcinoma (IB2 and IVA) diagnosed by biopsies prior to treatment. All patients underwent neoadjuvant chemotherapy and evaluation for clinical response and expression of VEGF. We considered a tumor regression greater than 50% as a good clinical response. **Results:** eighteen patients (45%) had good response to chemotherapy, and 22 (55%), poor response. VEGF expression was positive in 16 patients and negative in 24. When analyzed separately for response to chemotherapy, only the positive expression of VEGF was associated with good clinical response ($p=0.0157$). **Conclusion:** VEGF expression alone was an important marker of good response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced carcinoma of the cervix.

Keywords: Cervix Uteri. Uterine Cervical Neoplasms. Neovascularization. Pathologic.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer do colo do útero. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.
3. Sugiyama T, Nishida T, Muraoka Y, Tokuda T, Kuromatsu H, Fujiyoshi K, et al. Radical surgery after neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in stage IIIb squamous cell carcinoma of the cervix. *Int Surg.* 1999;84(1):67-73.
4. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;70(2):209-62.
5. Lahousen M, Haas J, Pickel H, Hackl A, Kurz C, Ogris H, et al. Chemotherapy versus radiotherapy versus observation for high-risk cervical carcinoma after radical hysterectomy: a randomized, prospective, multicenter trial. *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):196-201.
6. Pignata S, De Vivo R, Ricchi P, Perrone F, Botti G, Monfardini S. Chemotherapy in squamous cell carcinoma of the cervix uteri: present role and perspectives. *Cancer Treat Rev.* 1998;24(1):27-34.
7. Wittes RE. Adjuvant chemotherapy--clinical trials and laboratory models. *Cancer Treat Rep.* 1986;70(1):87-103.

8. Shimada H, Hoshino T, Okamuzi S, Matsubara H, Funami Y, Nabeya Y, et al. Expression of angiogenic factors predicts response to chemoradiotherapy and prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2002;86(4):552-7.
9. Dobbs SP, Hewett PW, Johnson IR, Carmichael J, Murray JC. Angiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression in cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 1997;76(11):1410-5.
10. Guidi AJ, Abu-Jawdeh G, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Dvorak HF, et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(16):1237-45.
11. Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Pecorelli S, Cannon MJ, Parham GP. Secretion of vascular growth factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol*. 1999;96(1):78-82.
12. Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, Ichigo S, Tamaya T. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and his mRNA in uterine cervical cancers. *Br J Cancer*. 1999;80(5/6):827-33.
13. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
14. Takiuchi H, Hirata I, Kawabe SI, Egashira Y, Katsu KI. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor can predict response to 5-fluorouracil and cisplatin in patients with gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep*. 2000;7(4):841-6.
15. Mickiewicz E, Roth B, Alvarez A. Chemotherapy (CT) + radiotherapy (RT) versus radiotherapy alone in cervical cancer stage IIa to IVa: a randomized study [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1991;10:A192.
16. Sardi JE. Neoadjuvant chemotherapy in gynecologic oncology. *Surg Clin North Am*. 2001;81(4):965-85.
17. Volm M, Koomägi R, Mattern J. Prognostic value of vascular endothelial growth factor and this receptor Flt-1 in squamous cell lung cancer. *Int J Cancer*. 1997;74(1):64-8.
18. George ML, Dzik-Jurasz AS, Padhani AR, Brown G, Tait DM, Eccles SA, et al. Non-invasive methods of assessing angiogenesis and their value in predicting response in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2001;88(12):1628-36.
19. Neuchrist C, Erovic BM, Handisurya A, Steiner GE, Rockwell P, Gedlicka C, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2(VEGFR-2) expression in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope*. 2001;111(10):1834-41.
20. Dellas A, Moch H, Schultheiss E, Feitcher G, Almendral AC, Gudat F, et al. Angiogenesis in cervical neoplasia; microvessel quantitation in precancerous lesions and invasive carcinomas with clinicopathological correlations. *Gynecol Oncol*. 2000;67(1):27-33.
21. Tjalma W, Van Marck E, Weyler J, Dirix L, Van Daele A, Goovaerts G, et al. Quantification and prognostic relevance of angiogenic parameters in invasive cervical cancer. *Br J Cancer*. 1998;78(2):170-4.
22. Obemair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P, Kaider A, Reinthaller A, et al. Tumor angiogenesis in stage IB cervical cancer: correlation of microvessel density with survival. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(2):314-9.
23. Kodama J, Seki N, Tokumo K, Hongo A, Miyagi Y, Yoshinouchi M, et al. Vascular endothelial growth factor is implicated in early invasion in cervical cancer. *Eur J Cancer*. 1999;35(3):485-9.
24. Loncaster JA, Cooper RA, Logue JP, Davidson SE, Hunter RD, West CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix. *Br J Cancer*. 2000;83(5):620-5.
25. Tokumo K, Kodama J, Seki N, Nakanishi Y, Miyagi Y, Kamimura S, et al. Different angiogenic pathways in human cervical cancers. *Gynecol Oncol*. 1998;68(1):38-44.

26. Foekens JA, Peters HA, Grebenchtchikov N, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Geurts-Moespot A, et al. High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer. *Cancer Res.* 2001;61(14):5407-14.
27. Boku N, Chin K, Hosokawa K, Ohtsu A, Tajiri H, Yoshida S, et al. Biological markers as a predictor for response and prognosis of unresectable gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil and cisplatin. *Clin Cancer Res.* 1998;4(6):1469-74.

Recebido em: 26/11/2018
Aceito para publicação em: 19/12/2018
Conflito de interesse: nenhum.
Fonte de financiamento: nenhum.

Endereço para correspondência:

Cláudio Franco do Amaral Kfour
E-mail: cfakfour@gmail.com
claudiofakfour@uol.com.br

