

자궁경부암 환자의 근치적 방사선치료 시 VEGF 발현의 임상적 의의

성균관대학교 삼성서울병원 방사선종양학과*, 병리학과†

박 원* · 최윤라† · 허승재* · 윤상민* · 박영제* · 남희림* · 안용찬* · 임도훈* · 박희철*

목 적: 종양 내 VEGF의 발현이 방사선저항성과 관련이 있고, 자궁경부암에서 VEGF 발현이 예후와 관련된다라는 보고들이 있다. 본 연구에서는 자궁경부암 환자에서 근치적 방사선치료를 시행받은 환자를 대상으로 후향적으로 VEGF 발현에 따른 임상적 특성 및 환자 예후와 연관 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 1995년 9월부터 2003년 4월까지 삼성서울병원에서 자궁경부의 편평상피세포암 FIGO 병기 II로 진단받고 근치적 방사선치료가 시행된 환자 중 면역조직화학 검사를 위한 파라핀 블록이 유용한 31명 환자를 대상으로 하였다. 대상환자들의 연령 분포는 38~83세(중간값 65세)였다. 종양의 크기는 1.2~8.2 cm (평균 4.1 cm)였고, 골반 내 림프절 전이는 7예(22.6%)에서 있었다. 방사선치료는 15 MV 광자선으로 매일 1.8 Gy씩 주 5회, 전골반 내 조사가 시행되었는데 외부방사선치료 선량은 45~56.4 Gy (중간값 50.4 Gy)였고, 강내치료는 point A에 1회 4 Gy씩 주 2회, 총 24 Gy 조사되었다. 방사선치료 기간은 48~67일(중간값 53일)이었다. VEGF 면역조직화학 검사상 양성인 종양세포 중 VEGF 분포가 10% 이상인 경우로 정하였다. 대상환자들의 추적관찰기간은 12~119개월(중간값 58개월)이었다.

결 과: VEGF 양성인 경우는 21예(67.7%)였다. VEGF 발현에 따른 골반 내 림프절 전이 유무, 종양 크기와 방사선 치료에 따른 관해 정도의 유의한 차이는 없었다. 전체 환자 중 7예에서 재발이 있었는데 국소재발, 원격전이, 국소 재발과 원격전이가 동반된 경우가 각각 3예, 3예, 1예였다. VEGF 음성과 양성인 경우에 방사선치료 후 완전관해율이 각각 90%와 81%로 유의있는 차이는 없었지만, 재발은 모두 VEGF 양성인 환자에서 발생하여 통계적으로 유의 있는 차이를 보였다($p=0.040$). 3년 무병생존율은 77.4%였는데, VEGF 음성과 양성인 경우 각각 100%와 66.7%로 차이가 있었다($p=0.047$).

결 론: 자궁경부암 FIGO 병기 2기 환자의 근치적 방사선치료 시 종양 내 VEGF 발현 유무는 재발률과 무병생존율에 영향을 주는 인자였다. 그러나 VEGF 과발현에 대한 각 문헌마다 정의가 다르고, 문헌에 보고되는 환자수가 많지 않아 향후 VEGF 발현이 자궁경부암 환자의 예후인자로 결정되기 위해서는 대규모 연구가 필요하겠다.

핵심용어: 자궁경부암, VEGF, 예후인자

서 론

2002년 한국암등록사업의 보고에 의하면 국내에서 자궁경부암의 발생빈도는 서서히 감소하는 경향에 있으나 여성암 중 5번째로 발생빈도가 높고 전체 여성암의 약 9%를 차지하였다.¹⁾ 국소적 자궁경부암의 근치적 치료 시 방사선 치료는 중요한 치료법으로서 초기 병변은 방사선치료 또

는 수술을 시행한 경우에 치료성적이 비슷하지만 진행성 병기인 경우에는 방사선치료와 함께 항암화학요법을 시행하는 것이 표준적인 치료방법으로 알려져 있다.²⁾

자궁경부암의 방사선치료시 종양 체적이 큰 경우 방사선치료에 대한 종양 반응 정도가 떨어지고 재발이 많으며 환자 예후도 좋지 않다고 알려져 있다.³⁾ 병기가 높거나 종양의 크기가 큰 경우에 종양 내 산소 농도가 낮고 비슷한 병기와 크기의 종양이라면 산소 농도가 낮은 경우에 산소 농도가 높은 경우보다 종양의 주변조직 침윤 빈도가 더 높다. 또한, 방사선치료 시 종양 내 저산소증이 치료에 대한 저항성을 높여 생존율을 떨어뜨린다고 한다.^{4~6)}

저산소증 상태에서 다양한 혈관생성 인자가 증가하는데, 혈관생성인자 중 vascular endothelial growth factor (VEGF)

이 논문은 2006년 1월 4일 접수하여 2006년 2월 7일 채택되었음. 이 연구는 삼성생명과학연구소 연구비(C-A4-212-2) 보조로 이루어졌음.

책임저자: 박 원, 삼성서울병원 방사선종양학과
Tel: 02)3410-2616, Fax: 02)3410-2619
E-mail: wonro.park@samsung.com

가 가장 중요한 인자로서 종양의 신생혈관생성(angiogenesis) 등에 관여한다.^{7,8)} 여러 종양들에서 VEGF의 발현이 종양의 진행 및 환자의 예후와 관련된다는 보고가 있다. 자궁경부암도 종양 내 VEGF 과발현이 있거나 체내 VEGF 수치가 높은 경우에 분화가 나쁘고, 림프절 전이가 많거나 병기가 진행된 경우가 많으며, 재발이 많고 환자의 예후가 좋지 않다고 보고되고 있으나 아직까지 VEGF 발현과 종양의 특성 및 예후에 대해서는 논란이 되고 있다.^{9~18)}

본 연구에서는 자궁경부암 환자에서 근치적 방사선치료를 시행받은 환자를 대상으로 후향적으로 VEGF 발현에 따른 임상적 특성 및 환자 예후와 연관 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 9월부터 2003년 4월까지 삼성서울병원에서 자궁경부의 편평상피세포암 FIGO 병기 II로 진단받고 방사선 치료만 시행된 환자 중 면역조직화학을 위한 파라핀 블록이 유용한 31명을 대상으로 하였다(Table 1). 대상환자들의 연령 분포는 38~83세(중간값 65세)였다. 방사선 치료 전 시행한 이학적 검사상 종양의 크기는 1.2~8.2 cm (평균 4.1 cm)였고, 골반 내 림프절 전이는 7예(22.6%)에서 있었다. 방사선치료는 15 MV 광자선으로 매일 1.8 Gy씩 주 5회, 전 골반 내 조사가 시행되었는데 외부방사선치료 선량은 45~56.4 Gy (중간값 50.4 Gy)였고, 강내치료는 point A에 1회 4 Gy씩 주 2회, 총 24 Gy 조사되었다. 방사선치료 기간은 48~67일(중간값 53일)이었다. 종양 반응 판정은 치료 후 3개월에 시행한 자궁경부의 내진을 통하여 보이거나 측정되는 종양이 없는 경우를 완전관해로 하였고 잔여 종양이 남아있는 경우는 불완전관해라 하였다. 추적관찰 중 골반 내에서 재발된 경우는 국소재발, 골반 밖에서 재발된 경우는 원격전이로 구분하였다.

면역조직화학염색은 진단시 종양에서 생검된 파라핀 블록을 이용하였다. 조직은 4µm 두께로 절단된 후 유리슬라이드 위에 올려져 파라핀을 제거하였다. 그리고 실온에서 peroxidase blocking을 위해 0.3% H₂O₂에 15분 동안 처치 후, 0.01 M citrate buffer에서 microwave를 이용하여 5분씩 3회 시행하였다. VEGF 항체(Oncogen, Boston, MA, USA, diluted 1 : 10)와 함께 실온에서 50분 동안 incubation한 후, 항체 결합은 polymer kit (DAKO, Denmark, ChemaMate TM

Table 1. Patient's Characteristics

	Patient's characteristics	Number of patients (%)
Age (year)	≤60	11 (35.5)
	>60	20 (64.5)
	Range	38~83 (median 65)
ECOG performance status	0	8 (25.8)
	1	20 (54.5)
	2	3 (9.7)
Overall treatment time	≤54 days	18 (58.1)
	>54 days	13 (41.9)
Tumor size	≤4 cm	17 (54.8)
	>4 cm	14 (45.2)
Lymph node metastasis	Negative	24 (77.4)
	Positive	7 (22.6)

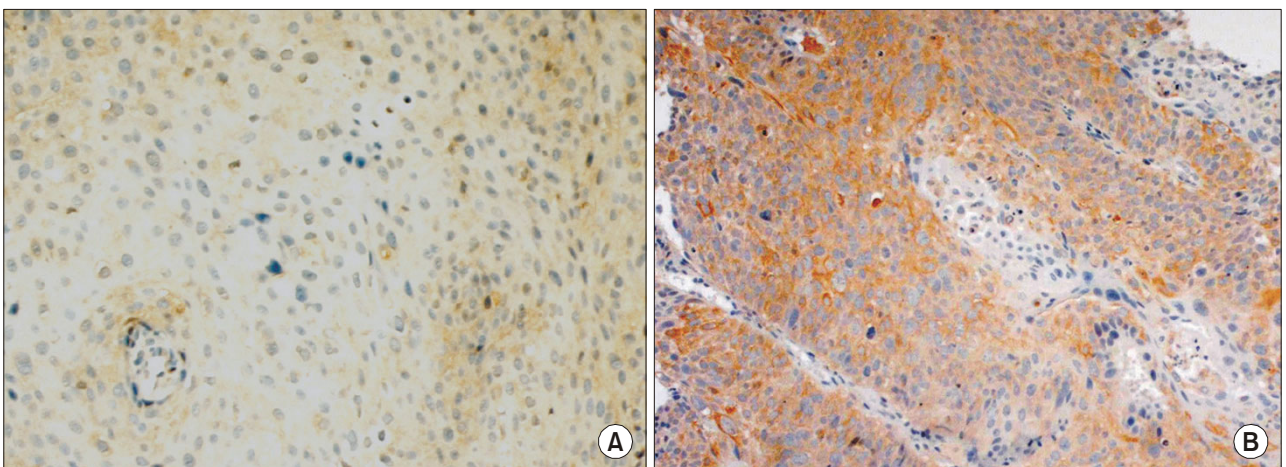


Fig. 1. Immunohistochemical staining of VEGF. (A) negative (<10% of distribution of immunoreactivity), (B) positive (>10% of distribution of immunoreactivity)(original magnification ×150).

Detection Kit K5001)를 이용하여 감지하였고, 세척(washing), 탈수화(dehydration)를 거쳐 mounting 하였다. 면역조직화학 염색된 슬라이드는 환자의 치료에 대한 정보를 제공하지 않은 상태에서 한 명의 병리학자가 판독하였다. VEGF 면역조직화학 검사상 종양세포 중 VEGF 분포가 10% 이상인 경우 양성으로 하였고, 10% 미만인 경우 음성으로 정하였다(Fig. 1).

임상양상에 따라 VEGF 발현 정도나 재발률의 차이를 비교하기 위해 Chi-square test나 Fisher's exact test를 이용하였고 유의수준이 0.05 미만인 경우 의미있는 차이가 있다고 보았다. 생존율 분석은 Kaplan-Meier 방식을 이용하였고, 생존율 간의 단변량 분석은 Log-rank 법, 다변량 분석은 Cox-regression analysis를 사용하였다. 대상환자들의 생존기간은 방사선치료 시작일부터 환자의 사망이나 마지막 추적일까지 산정하였고, 추적관찰기간은 12개월부터 119개월(중간값 58개월)이었다.

결 과

1. VEGF 발현

전체 대상환자 중 VEGF 발현이 양성인 경우는 21예(67.7%)였다. 연령이나 종양 크기에 따른 VEGF 발현 정도의 유의한 차이는 없었다(Table 2). 림프절 전이 유무에 따른 VEGF 양성인 경우가 각각 85.7%와 62.5%로 차이가 있었지만 통계적인 의의는 없었다. 또한, 치료 후 3개월째 시행한 종양 반응 검사에서 완전관해된 26예 중 17예(65.4%)가 VEGF 양성이었지만, 불완전관해된 5예 중 4예(80.0%)가 VEGF 양성이었다.

2. 재발 양상 분석

추적관찰 기간 중 7예(22.6%)에서 재발하였는데 국소재

Table 2. Relationship between VEGF Expression and Parameters

Parameters	No. of VEGF (+) patients	p-value	
Age (years)	≤60	9/11 (71.8%)	0.26
	>60	12/20 (60.0%)	
Tumor size	≤4 cm	11/17 (64.7%)	1.00
	>4 cm	10/14 (71.4%)	
Lymph node metastasis	Negative	15/24 (62.5%)	0.38
	Positive	6/7 (85.7%)	
Tumor response after treatment	CR*	17/26 (65.4%)	1.00
	Non-CR	4/5 (80.0%)	

*complete response

발, 원격전이, 국소재발과 원격전이가 동반된 경우가 각각 3예, 3예, 1예였다. 환자의 연령, 방사선치료 기간 그리고 종양의 크기에 따른 종양 재발률은 유의있는 차이를 나타내지 않았다(Table 3). 림프절 전이 유무에 따른 재발은 림프절 전이가 있었던 경우(42.9%)에 전이가 없는 경우(16.7%)보다 재발이 많았으나 통계적으로 유의있는 차이는 없었다(p=0.30). 치료 후 종양 반응 정도에 따른 재발은 완전관해된 경우는 11.5%였지만 불완전관해된 경우는 80.0%로 현저한 차이를 보였다(p=0.01). 또한, VEGF 발현이 음성인 환자에서 추적관찰 기간 동안 한 예도 재발하지 않았으나 VEGF 발현 양성인 환자에서는 33.3%가 재발하여 통계적으로 의미있는 차이를 보였다(p=0.04).

Table 3. Relationship between Treatment Failure and Parameters

Parameters	No. of failure/ No. of total patients	p-value	
Age (years)	≤60	2/11 (18.2%)	1.00
	>60	5/20 (25.0%)	
Overall treatment time	≤54 days	4/18 (22.2%)	1.00
	>54 days	3/13 (23.1%)	
Tumor size	≤4 cm	3/17 (17.7%)	0.67
	>4 cm	4/14 (28.6%)	
Lymph node metastasis	Negative	4/24 (16.7%)	0.30
	Positive	3/7 (42.9%)	
Tumor response after treatment	CR*	3/26 (11.5%)	0.01
	Non-CR	4/5 (80.0%)	
VEGF expression	Negative	0/10 (0.0%)	0.04
	Positive	7/21 (33.3%)	

*complete response

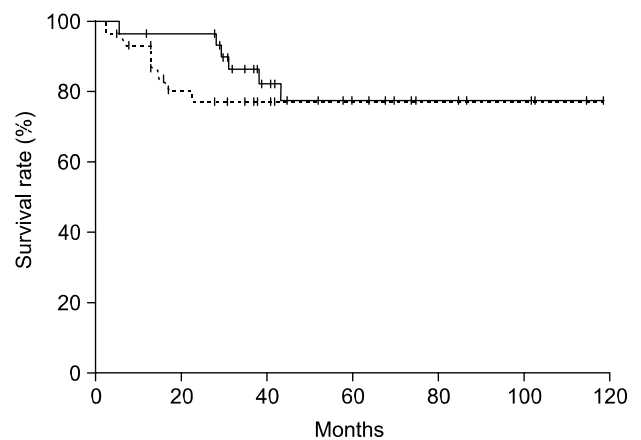


Fig. 2. Survival curves for entire group of patients. Three year overall survival rate (solid line) and disease free survival rate (dot line) were 86.6%, and 77.4% respectively.

3. 생존율

3년 무병생존율은 77.4%, 전체 생존율은 86.6%였다(Fig. 2). 단변량 분석에서 림프절 전이가 있는 경우에 림프절 전이가 없는 경우보다 무병생존율은 57.1%와 83.3%였으나 통계적으로 의미있는 차이는 없었고(p=0.08), 전체 생존율은 53.6%와 95.7%로 의미있는 차이를 보였다(p=0.04)(Table 4). 치료 후 불완전관해된 경우에 완전관해된 경우 보다 무병생존율과 전체생존율이 모두 현저하게 낮았고 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 추적관찰 기간 중 VEGF 음성인 경우는 한 예도 재발하지 않았고 사망한 예도 없었으나 VEGF 양성인 경우에 전체생존율이 80.7%, 무병생존율은 66.7%로 통계적으로 의미있게 낮았다(Fig. 3). 그러나 생존율에 관한 다변량 분석에서 의미있는 인자는 없었다.

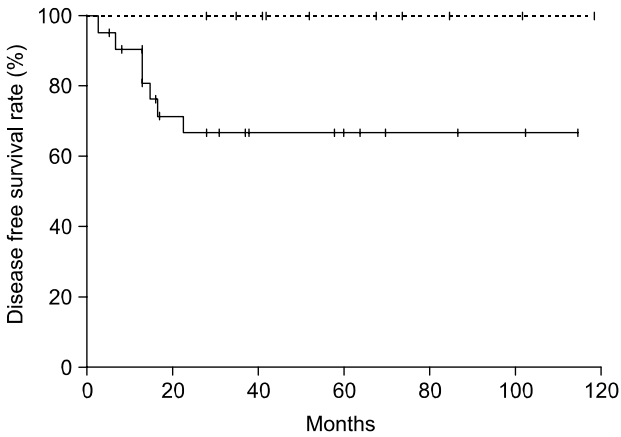


Fig. 3. Disease free survival rates according to VEGF expression. Three year disease free survival rate of VEGF (+) group (solid line) was 66.7% and 100% for VEGF (-) group (dot line)(p=0.05).

고안 및 결론

VEGF는 중요한 혈관생성인자로서 VEGF가 신생혈관생성(angiogenesis), 혈관 내피세포 성장 및 분화, 혈관 삼투성(blood vessel permeability) 등에 관여하여 VEGF 발현 시 종양세포의 혈관 밖 유출을 촉진시켜 전이를 유발시킨다고 알려져 있다.^{8,19,20} 임상적으로는 난소암, 식도암, 대장암, 유방암, 폐암 등에서 VEGF 발현 의의에 대한 보고가 있었는데, VEGF 발현이 종양의 진행과 연관되며 VEGF가 과발현된 경우에 VEGF 발현이 낮은 경우보다 예후가 좋지 않다고 한다.^{21~25}

자궁경부암의 조직병리적 특성에 따른 VEGF 발현 정도의 연관성에 대해 몇몇 문헌들에서 보고되었다. Mitsuhashi 등¹⁰도 자궁경부암 환자 78명의 체액 내 VEGF 농도를 측정하여 VEGF 농도가 임상적 병기가 높고 종양 크기가 큰 경우 더 높았지만 림프절 전이 유무에 따른 차이는 없다고 보고하였다. Bachitiry 등¹⁸은 자궁경부암으로 방사선치료를 시행한 23명 환자의 치료 전 체액 내 VEGF 농도를 측정하였다. 조직학적 분화도 정도에 따라 VEGF 농도가 의미있는 차이를 보였지만, 종양의 크기나 림프절 전이 유무에 따른 차이는 뚜렷하지 않았다. Cheng 등¹⁷은 104명 자궁경부암 환자를 대상으로 종양 내 VEGF 농도를 측정하여 종양의 크기, 실질 침윤 정도, 림프혈관 색전(lymphovascular emboli) 유무, 자궁주위조직 침윤 유무, 림프절 전이 유무에 따라 VEGF 농도가 현저한 차이가 있음을 보고하였다. Lee 등¹²은 자궁경부암으로 근치적 수술을 시행받은 117명 환자의 검체를 대상으로 면역조직화학 검사를 시행하여 림프절 전이가 있거나 실질침윤이 깊은 경우에 VEGF 발현 정도가 강하게 나타난 경우가 의의있게 많았

Table 4. 3-year Survival Rates according to Parameters

	Parameters	No. of patients	3 year OS	p-value	3-year DFS	p-value
Age (years)	≤60	11	90.0%	0.26	81.8%	0.67
	>60	20	84.4%		75.0%	
Overall treatment time	≤54 days	18	88.5%	0.73	77.8%	0.96
	>54 days	13	88.3%		76.9%	
Tumor size	≤4 cm	17	100.0%	0.13	82.4%	0.40
	>4 cm	14	68.8%		71.4%	
Lymph node metastasis	Negative	24	95.7%	0.04	83.3%	0.08
	Positive	7	53.6%		57.1%	
Tumor response after treatment	CR*	26	96.2%	<0.01	88.5%	<0.01
	Non-CR	5	26.7%		20.0%	
VEGF expression	Negative	10	100.0%	0.08	100.0%	0.05
	Positive	21	80.7%		66.7%	

*complete response

으며, 종양 크기가 3 cm 이상인 경우에 VEGF 발현 영역이 3 cm 미만인 경우보다 현저히 많다고 보고하였다. Loncaster 등¹¹⁾은 자궁경부암으로 근치적 방사선치료를 시행받은 환자 100명의 조직 검체에 면역조직화학 검사를 시행하여 임상적 병기와 조직학적 분화도에 따른 VEGF 발현 정도를 비교하였으나 뚜렷한 연관성을 찾지 못하였다. Kang 등¹⁴⁾의 보고에서는 42명의 조직검체에 면역조직화학 검사를 시행하여 VEGF 발현이 있는 종양세포가 10% 이상인 경우를 양성으로 보았을 때 50%의 환자에서 VEGF 양성을 나타냈고, 종양 크기가 4 cm 이상인 경우에 VEGF 양성인 경우가 65.2%였지만 4 cm 미만인 경우는 31.5%에 불과하여 유의한 차이가 있었다. 그러나, 임상적 병기, 림프절 전이 유무, 자궁주위조직 침윤 유무에 따른 VEGF 발현의 차이가 없었다. 본 연구에서도 조직검체에 대한 면역조직화학 검사를 시행하여 10% 이상 VEGF 발현이 있는 경우를 양성으로 하였는데, 약 68% 환자에서 양성을 나타냈다. 그러나, Kang 등의 보고와 달리 종양 크기에 따라 VEGF 발현 정도는 차이가 없었으나 림프절 전이가 있는 경우에 VEGF 양성인 경우가 85.7%, 전이가 없는 경우에 62.5%로 차이가 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 이처럼 아직까지 VEGF 발현을 평가하는 시료와 방법 및 VEGF 과발현에 대한 정의가 저자들마다 다양하다. VEGF의 과발현이 진행된 병변과 관계가 있다고 추측되나 보고된 문헌들에서 VEGF 발현과 임상병리적 특성의 연관성이 일관되지 않아 아직 분명한 결론은 내릴 수 없겠다.

종양 내 저산소증에 의해 VEGF 발현이 증가되며 VEGF 발현이 방사선 저항성에 관여한다고 알려져 있다.⁷⁾ *In vivo* 실험에서 VEGF+/+ 이종이식에서 VEGF-/- 이종이식보다 방사선조사 후 종양 배가 시간(doubling time)이 더 빠르고 종양 성장 지연(growth delay) 시간은 더 짧다고 밝혀졌다.²⁶⁾ Bachitry 등¹⁸⁾은 체액 내 VEGF 농도에 따른 방사선치료를 따른 종양 반응을 분석하였는데, 244 pg/ml 보다 큰 경우에 66.7%의 환자가 완전관해를 보였으나 244 pg/ml 이하인 경우에는 모든 종양이 완전관해 되었다. 그리고, VEGF 농도는 무병생존율에 영향을 주는 중요한 인자이며, 종양이 4 cm 보다 큰 경우에도 VEGF 농도에 따라 무병생존율이 현저한 차이를 나타냈다. 본 연구에서도 VEGF 발현이 양성인 경우에 완전관해율이 81.0%로 VEGF 음성인 경우의 완전관해율 90%보다 낮았지만 통계적 유의한 차이는 없었다. 그러나, 추적관찰 기간 동안 VEGF 음성 환자에서 한 예도 재발이 없었고 VEGF 양성인 환자에서만 33.3%의 환자가 재발하여 VEGF 발현 유무가 치료 후 재발에 유의한 인자였다. Lee 등¹²⁾의 보고에서도 VEGF 발현

이 강한 경우에 발현이 약한 경우보다 국소재발과 원격전이 모두가 현저히 많았다. Cheng 등¹⁶⁾의 연구에서 수술 후 재발된 환자의 종양 내 VEGF 농도가 재발하지 않은 환자의 VEGF 농도보다 약 9배 정도 높았고, VEGF 농도가 무병생존율에 영향을 주는 유의한 인자였다.

또한, 자궁경부암 환자에서 VEGF 발현이 전체생존율에 영향을 준다고 알려져 있다. Lee 등¹²⁾은 자궁경부암으로 근치적 수술을 시행한 환자에서 VEGF 발현 강도가 생존율에 영향을 주는 주요한 인자임을 보고하였고, Loncaster 등¹¹⁾도 자궁경부암 환자의 근치적 방사선치료 시 생존율에 영향을 주는 인자 중 VEGF 발현 정도가 가장 중요한 예후 인자임을 밝혔다. 본 연구에서는 VEGF 발현이 있는 환자의 전체생존율이 VEGF 발현이 없는 환자보다 낮았으나 통계적으로 유의성은 없었다.

본 연구를 통하여 자궁경부암 FIGO 병기 2기 환자의 근치적 방사선치료시 종양 내 VEGF 발현 유무가 재발률과 무병생존율에 영향을 줄 수 있는 주요한 인자라고 생각되었다. 그러나, 종양 내 신생혈관생성에 관여되는 VEGF 발현이 종양 특성이나 방사선치료 반응에 영향을 주는지에 대해서는 뚜렷한 연관성을 찾을 수 없었고, 고찰한 문헌들에서도 VEGF 발현에 상이한 보고가 있어 아직까지 뚜렷한 결론을 내리긴 어렵겠다. 그리고, 보고되는 문헌에 따라 VEGF의 발현을 평가하는 방법 및 VEGF 발현에 대한 정의가 다양하고, 대상 환자수가 많지 않아 향후 VEGF 발현이 자궁경부암 환자의 예후에 영향을 끼치는 주요한 인자로 결정되기 위해서는 VEGF 발현을 평가하는 방법들의 비교를 포함한 대규모 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

1. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry, Korea Central Cancer Registry
2. Huh SJ, Kim BK, Lim DH, et al. Treatment results of radical radiotherapy in uterine cervix cancer. J Korean Soc Ther Radiol Oncol 2002;20:237-245
3. West CM, Davidson SE, Burt PA, Hunter RD. The intrinsic radiosensitivity of cervical carcinoma: correlations with clinical data. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:841-846
4. Hockel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. Cancer Res 1996;56:4509-4515
5. Hockel M, Knoop C, Schlenger K, et al. Intratumoral pO2 predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix. Radiother Oncol 1993;26:45-50
6. Fyles AW, Milosevic M, Wong R, et al. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix

- cancer. *Radiother Oncol* 1998;48:149-156
7. Shweiki D, Neeman M, Itin A, Keshet E. Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: implications for tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:768-772
 8. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-1309
 9. Terlikowski S, Lenczewski A, Sulkowska M, Famulski W, Sulkowski S, Kulikowski M. Tissue expression of VEGF as a prognostic factor in early cervical squamous cell carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2001;39(Suppl 2):112-113
 10. Mitsuhashi A, Suzuka K, Yamazawa K, Matsui H, Seki K, Sekiya S. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-C levels as tumor markers in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2005;103:724-730
 11. Lancaster 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;83:620-625
 12. Lee IJ, Park KR, Lee KK, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in Stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:768-779
 13. Kodama J, Seki N, Tokumo K, et al. Vascular endothelial growth factor is implicated in early invasion in cervical cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:485-489
 14. Kang JO, Hong SE. The prognostic effect of VEGF expression in squamous cell carcinoma of the cervix treated with radiation therapy alone. *J Korean Med Sci* 2004;19:693-697
 15. Hashimoto I, Kodama J, Seki N, et al. Vascular endothelial growth factor-C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 2001;85:93-97
 16. Cheng WF, Chen CA, Lee CN, Wei LH, Hsieh FJ, Hsieh CY. Vascular endothelial growth factor and prognosis of cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000;96:721-726
 17. Cheng WF, Chen CA, Lee CN, Chen TM, Hsieh FJ, Hsieh CY. Vascular endothelial growth factor in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1999;93:761-765
 18. Bachtary B, Selzer E, Knocke TH, Potter R, Obermair A. Serum VEGF levels in patients undergoing primary radiotherapy for cervical cancer: impact on progression-free survival. *Cancer Lett* 2002;179:197-203
 19. Ferrara N. The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1995;36:127-137
 20. Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181:902-906
 21. Yamamoto S, Konishi I, Mandai M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels. *Br J Cancer* 1997;76:1221-1227
 22. Inoue K, Ozeki Y, Suganuma T, Sugiura Y, Tanaka S. Vascular endothelial growth factor expression in primary esophageal squamous cell carcinoma. Association with angiogenesis and tumor progression. *Cancer* 1997;79:206-213
 23. Ishigami SI, Aii S, Furutani M, et al. Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;78:1379-1384
 24. Linderholm B, Tavelin B, Grankvist K, Henriksson R. Vascular endothelial growth factor is of high prognostic value in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3121-3128
 25. Fontanini G, Boldrini L, Chine S, et al. Expression of vascular endothelial growth factor mRNA in non-small-cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 1999;79:363-369
 26. Gupta VK, Jaskowiak NT, Beckett MA, et al. Vascular endothelial growth factor enhances endothelial cell survival and tumor radioresistance. *Cancer J* 2002;8:47-54

Abstract

The Significance of VEGF Expression in Stage II Carcinoma of Uterine Cervix Treated with Definitive Radiotherapy

Won Park, M.D.*, Yoon-La Choi, M.D.[†], Seung Jae Huh, M.D.*, Sang Min Yoon, M.D.*,
Young Je Park, M.D.*, Hee Rim Nam, M.D.*, Yong Chan Ahn, M.D.*,
Do Hoon Lim, M.D.* and Hee Chul Park, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology and [†] Pathology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We wanted to determine the clinical characteristics and prognosis according to the VEGF expression in stage II cervical carcinoma patients treated with definitive radiotherapy.

Materials and Methods: We enrolled 31 patients who were diagnosed with cervical cancer from 1995 to 2003 at Samsung Medical Center and their paraffin block tissue samples were available for study. The median age of the patients was 65 years. The mean tumor size was 4.1 cm (range: 1.2~8.2 cm). Seven patients (22.6%) were suspected of having pelvic lymph node metastasis. An external beam irradiation dose of 45-56.4 Gy was administered to the whole pelvis with a 15 MV linear accelerator, and an additional 24 Gy was given to point A by HDR intracavitary brachytherapy. VEGF staining was defined as positive when more than 10% of the tumor cells were stained. The median follow-up duration was 58 months.

Results: A positive VEGF expression was observed in 21 patients (67.7%). There was no significant correlation between the VEGF expression and pelvic lymph node metastasis, tumor size and the response of radiotherapy. During follow-up, 7 patients had recurrence. The complete response rate was not significant between the VEGF (-) and VEGF (+) tumors. However, the VEGF (+) tumors showed a significantly higher recurrence rate in comparison with the VEGF (-) tumors ($p=0.040$). The three year disease-free survival rates were 100% and 66.7%, respectively, for patients with VEGF (-) or VEGF (+) tumor ($p=0.047$).

Conclusion: The VEGF expression was a significant factor for recurrence and disease-free survival. However, the significance of the VEGF expression is still controversial because of the various definitions of VEGF expression and the mismatches of the clinical data in the previous studies.

Key Words: Cervix cancer, VEGF, Prognostic factor