

Hubungan antara Ekspresi VEGF dan Karakteristik Klinikopatologis pada Karsinoma Sel Skuamosa Serviks

Linda Fatrisia, Jusuf Fantoni, Ika Kartika, Erial Bahar

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
 RSUP, Dr. Mohammad Hoesin
 Palembang

ABSTRAK

Latar belakang

Kanker serviks masih menjadi masalah yang signifikan di seluruh dunia. Angiogenesis sangat berperan dalam hal progresivitas, invasi dan metastasis. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai faktor angiogenik primer merupakan salah satu faktor prognostik karsinoma sel skuamosa serviks bila ekspresinya meningkat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi VEGF dan karakteristik klinikopatologis pada karsinoma sel skuamosa serviks.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian *cross sectional*. Lima puluh tiga sampel terdiri atas 40 jaringan hasil biopsi dan 13 histerektomi diambil dari arsip di bagian Patologi Anatomi RSMH, dilakukan pulasan dengan antibodi VEGF, diidentifikasi dan dianalisis hubungannya dengan stadium klinis, derajat keganasan histologi, invasi limfovaskular, status limfonodus, kedalaman invasi dan keterlibatan parametrium.

Hasil

Ekspresi VEGF positif pada karsinoma sel skuamosa serviks lebih banyak dijumpai pada kelompok usia >50 tahun, stadium IIIB dan IVA, derajat keganasan semakin buruk, invasi limfovaskular dan status limfonodus positif serta kedalaman invasi stroma hingga 2/3 bagian luar dan tanpa keterlibatan parametrium. Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF dengan kategori usia ($p=0,038$) dan korelasi yang kuat antara persentase positif ekspresi VEGF dengan usia ($r=0,709$) dan derajat keganasan ($r=0,897$). Namun, tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF dengan karakteristik klinikopatologis ($p>0,05$).

Kesimpulan

VEGF belum dapat digunakan sebagai faktor prediktor progresivitas pada karsinoma sel skuamosa serviks

Kata kunci : Karsinoma sel skuamosa serviks, VEGF, karakteristik klinikopatologis.

ABSTRACT

Background

Cervical cancer remains a significant problem worldwide. The angiogenesis has an important role in the progression, invasion and metastasis. VEGF is a primary angiogenic factor that is one of the prognostic factor of cervical squamous cell carcinoma if the expression of VEGF increases. This study aimed to determine the relationship between the expression of VEGF and clinicopathological characteristics of the cervical squamous cell carcinoma.

Methods

It was a cross-sectional study. Fifty-three samples of biopsy and hysterectomy tissue were from the archives of the Anatomical Pathology Department of RSMH, stained with VEGF antibody, identified and analyzed the relation to clinical stage, histological grade, lymphovascular invasion, lymph node status, depth of invasion and parametrial involvement.

Results

The positive expression of VEGF in cervical squamous cell carcinoma was more common in the age group > 50 years, stage IIIB and IVA, the worse histological grade, the positive invasion lymphovascular and lymph nodes status, deep of stromal invasion up to the outside 2/3 and without parametrial involvement. There was a significant correlation between the expression of VEGF and the age category ($p=0.038$) and a strong correlation between the percentage of positive expression of VEGF and the age range ($r=0.709$) and the histological grade ($r=0.897$). There was no significant correlation between the expression of VEGF and clinicopathologic characteristics ($p>0.05$).

Conclusion

VEGF can not be used as a progression predictor factor of the squamous cell carcinoma.

Key words : cervical squamous cell carcinoma, VEGF, clinicopathologic characteristics

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan keganasan ketiga terbanyak dan penyebab kematian keempat akibat kanker pada wanita di seluruh dunia.¹ Sebanyak 12.170 kasus baru kanker serviks diperkirakan terjadi di Amerika Serikat pada tahun 2012 dan 4.220 diantaranya menyebabkan kematian.² Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia tahun 2007 melaporkan bahwa kanker serviks menempati urutan kedua terbanyak setelah kanker payudara.³ Menurut data Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang tidak dipublikasikan, dalam kurun waktu 2003-2011 terdapat 923 penderita karsinoma serviks yaitu sekitar 24% dari seluruh kasus kanker pada periode yang sama.

Karsinoma sel skuamosa (KSS) merupakan tipe histologi terbanyak pada karsinoma serviks. Berbagai bukti telah menunjukkan bahwa angiogenesis berperan penting dalam karsinogenesis serviks. Angiogenesis meningkatkan progresivitas, invasi dan metastasis tumor.⁴⁻⁹ Beberapa faktor pertumbuhan atau faktor angiogenik dapat merangsang angiogenesis tumor. Faktor utama yang dapat merangsang angiogenesis adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF merupakan salah satu anggota kelompok *survival gene* yang ekspresinya meningkat akibat respon terhadap hipoksia melalui faktor transkripsi HIF-1.¹⁰⁻¹³ Peningkatan ekspresi VEGF berhubungan dengan progresi tumor dan prognosis yang buruk pada beberapa tumor termasuk kanker serviks.¹⁴ Stadium merupakan faktor prognostik terpenting pada karsinoma serviks.^{14,15} Peningkatan ekspresi VEGF diperkirakan dapat menjadi salah satu faktor prognostik KSS serviks.^{5,10,15,16} Berbagai penelitian terdahulu menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan ekspresi VEGF dengan stadium klinis, usia, status limfonodus, invasi limfovaskular, derajat keganasan histologi, kedalaman invasi dan keterlibatan parametrium, walaupun sebagian penelitian menyatakan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara berbagai variabel tersebut dengan kanker serviks.

Famili VEGF dan reseptornya merupakan faktor angiogenik/pertumbuhan primer.¹⁷ *Vascular endothelial growth factor* adalah glikoprotein homodimer dengan berat molekul 45

kDa, spesifik untuk sel endotelial pembuluh darah.¹⁷ VEGF dikode oleh gen VEGF-A manusia pada kromosom 6p21.3.¹⁷⁻¹⁹ Peningkatan ekspresi VEGF berhubungan dengan progresi tumor, metastasis dan prognosis yang buruk pada beberapa tumor termasuk kanker serviks.⁷ Level VEGF intratumoral meningkat pada kanker serviks dibandingkan jaringan serviks normal. Level VEGF yang lebih tinggi pada tumor, berkaitan dengan stadium yang lebih tinggi dan peningkatan risiko metastasis ke kelenjar getah bening.^{15,20} Ekspresi VEGF dan vaskularisasi tumor yang meningkat merupakan faktor prediktor bebas dari *shorter disease-free survival* dan *overall survival* yang buruk.^{15,21}

Sejauh ini di Departemen Patologi Anatomi RSUP. dr. Mohammad Hoesin Palembang belum dilakukan penelitian yang dirancang untuk mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologis dan ekspresi VEGF pada KSS serviks. Hasil penelitian ini diharapkan berguna untuk membantu menentukan VEGF sebagai salah satu faktor prediktor progresivitas karsinoma sel skuamosa serviks.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan disain *cross-sectional*. Populasi penelitian adalah arsip slaid, blok parafin dan catatan rekam medik kasus-kasus KSS di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP. Dr. Mohammad Hoesin Palembang, periode Januari 2008 sampai Mei 2012. Sampel diambil dari populasi yang memenuhi kriteria penerimaan dan tidak memiliki kriteria penolakan. Didapatkan 53 kasus yang memenuhi syarat sebagai sampel, terdiri atas 40 kasus dari jaringan biopsi dan 13 kasus dari histerektomi radikal.

Identifikasi ekspresi VEGF dinilai berdasarkan usia, stadium klinis, derajat keganasan histologi dan invasi limfovaskular, sedangkan untuk mengidentifikasi ekspresi VEGF berdasarkan status limfonodus, kedalaman invasi dan keterlibatan parametrium diambil dari sampel hasil histerektomi radikal yaitu sebanyak 13 kasus. Hal ini disebabkan karena keterbatasan jumlah sampel jaringan histerektomi.

Pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi primer anti-VEGF yang dilakukan terhadap semua sampel dan diinterpretasi oleh 2 orang ahli patologi. Ekspresi VEGF dinyatakan positif apabila 10% atau lebih sel tumor terpulsa

coklat (muda/sedang/gelap) pada membran sel atau membran sel dan sitoplasma dalam 10 lapangan pandang besar (LPB).²⁰ Analisis data untuk mengetahui hubungan dan korelasi antar variabel dilakukan dengan menggunakan analisis bivariat dan korelasi.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan distribusi berbagai karakteristik klinikopatologis sampel penelitian. Usia penderita KSS pada penelitian ini berkisar antara 30-65 tahun (tabel 1) dengan angka rata-rata 47,6 tahun dan nilai tengah 47 tahun. Diantara 53 sampel penelitian, frekuensi usia terbanyak adalah pada rentang usia 41-50 tahun yaitu 24 orang (45,3%).

Sampel dengan kelompok usia ≤50

tahun ternyata memperlihatkan kecenderungan mengalami stadium lanjut (79,4%), derajat keganasan sedang (61,8%), invasi limfovaskular positif (52,9%), namun status limfonodus negatif (70%) dan keterlibatan parametrium negatif (70%).

Kelompok stadium lanjut pada penelitian ini ternyata memiliki kecenderungan mengalami derajat keganasan sedang (65,9%), invasi limfovaskular positif (52,3%) dan kedalaman invasi stroma hingga 2/3 bagian luar (66,7%). Pada penelitian ini, derajat keganasan sedang cenderung memiliki invasi limfovaskular positif (66,7%), status limfonodus negatif (63,6%), kedalaman invasi stroma pada 1/3 dalam (54,5%) dan tanpa keterlibatan parametrium (63,6%).

Tabel 1. Distribusi karakteristik klinikopatologis pada KSS

Karakteristik	Frekuensi	Persentase	Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Kategori usia			Derajat keganasan histologi		
≤ 50	34	64,2	Baik	2	3,8
> 50	19	35,8	Sedang	36	67,9
Rentang usia (tahun)			Buruk	15	28,3
30-40	10	18,9	Invasi limfovaskular		
41-50	24	45,3	Positif	31	58,5
51-60	15	28,3	Negatif	22	41,5
>60	4	7,5	Status limfonodus		
Stadium klinis			Positif	5	38,5
IB	5	9,4	Negatif	8	61,5
IIA	4	7,5	Kedalaman invasi		
IIB	9	17	1/3 dalam	6	46,2
IIIB	32	60,4	2/3 luar	7	53,8
IVA	3	5,7	Keterlibatan parametrium		
Kelompok stadium			Positif	4	30,8
Awal	9	17	Negatif	9	69,2
Lanjut	44	83			

Invasi limfovaskular positif ternyata cenderung memiliki kedalaman invasi stroma hingga 2/3 bagian luar tanpa keterlibatan parametrium (63,6%) dan status limfonodus negatif (54,5%). Pada penelitian ini, status limfonodus positif cenderung terjadi pada stadium lanjut (60%) dan mengalami kedalaman invasi stroma hingga 2/3 bagian luar (100%). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 4 kasus dengan invasi tumor ke parametrium

juga memiliki invasi limfovaskular (100%), peningkatan stadium klinis (stadium lanjut) pada 3 kasus (75%).

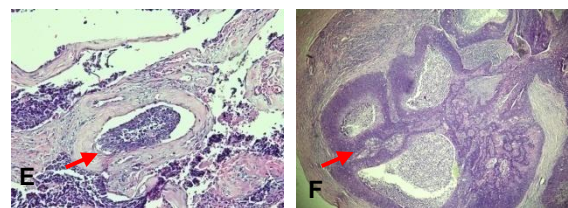
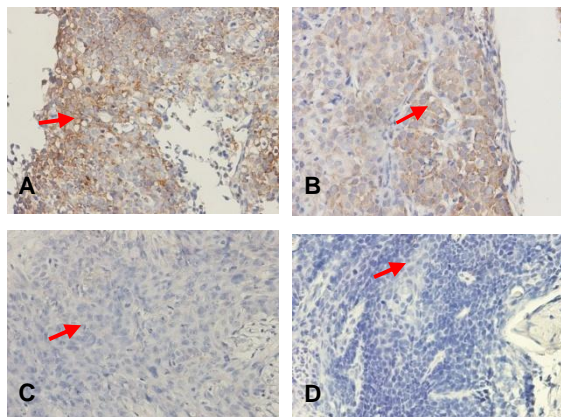
Tabel 2 memperlihatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF dengan usia (p=0,038). Kelompok usia >50 tahun memiliki kemungkinan tereksresi VEGF positif 8,6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok usia ≤50 tahun.

Tabel 2. Hubungan antara ekspresi VEGF dengan karakteristik klinikopatologis

Karakteristik Klinikopatologis	Ekspresi VEGF				Total		p	r	OR
	Positif		Negatif		n	%			
	n	%	n	%					
Rentang usia									
30-40	8	80	2	20	10	100	0,093	0,709 [#]	-
41-50	15	62,5	9	37,5	24	100			
51-60	14	93,3	1	6,7	15	100			
>60	4	100	0	100	4	100			
Kategori Usia									
≤ 50	23	67,6	11	32,4	34	100	0,038 [@]	0,31 [#]	8,609
> 50	18	94,7	1	5,3	19	100			
Stadium klinis									
IB	4	80	1	20	5	100	0,117 [*]	0,384 [#]	-
IIA	3	75	1	25	4	100			
IIB	4	44,4	5	55,6	9	100			
IIIB	27	84,4	5	15,6	32	100			
IVA	3	100	0	0	3	100			
Kelompok stadium									
Awal	7	77,8	2	22,2	9	100	1,000 [@]	0,005 [#]	
Lanjut	34	77,3	10	22,7	14	100			
Derajat keganasan histologi									
Baik	1	50	1	50	2	100	0,632 [*]	0,897 [#]	
Sedang	28	77,8	8	22,2	6	100			
Buruk	12	80	3	20	15	100			
Invasi limfovaskular									
Positif	24	77,4	7	22,6	31	100	1,000 [*]	0,002 [#]	
Negatif	17	77,3	5	22,7	22	100			
Status limfonodus									
Positif	3	60	2	40	5	100	1,000 [*]	0,098 [#]	
Negatif	4	50	4	50	8	100			
Kedalaman invasi									
1/3 bagian dalam	3	50	3	50	6	100	1,000 [*]	0,071 [#]	
2/3 bagian luar	4	51,7	3	42,9	7	100			
Keterlibatan parametrium									
Positif	1	25	3	75	4	100	0,266 [*]	0,386 [#]	
Negatif	6	66,7	3	33,3	9	100			

^{*}chi-square, [@]Fisher exact test, [#]Pearson correlation

Gambar berikut menunjukkan contoh kasus dengan ekspresi VEGF positif dan negatif, invasi limfovaskular dan status limfonodus positif.



Gambar 1. Ekspresi VEGF positif (A,B); ekspresi VEGF negatif (C,D); invasi limfovaskular (E); status limfonodus positif (F)

DISKUSI

Sebagian besar wanita yang didiagnosis sebagai karsinoma sel skuamosa berusia antara 40-50 tahun, namun keganasan ini dapat terjadi pada rentang usia antara 17-90 tahun. Dalam beberapa tahun terakhir, terjadi peningkatan insiden pada wanita di bawah 35 tahun, sebagaimana dilaporkan di Amerika Serikat

yaitu sebesar 22,1%.¹⁵ Pada penelitian ini didapatkan usia penderita KSS terbanyak antara 45-50 tahun. Tabel 1 di atas menunjukkan bahwa 64,2% KSS berusia ≤ 50 tahun, tidak jauh berbeda dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan 66,7%.¹⁰

Pada penelitian ini diperoleh hasil ekspresi VEGF positif sebanyak 41 kasus (77,4%) dan negatif pada 12 kasus (22,6%). Hasil ini lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian terdahulu, diduga sampel penelitian mereka lebih sedikit. Sementara itu peneliti lain melaporkan hasil yang lebih tinggi (89% dan 94%), hal ini diduga karena jumlah sampel yang lebih besar.^{10,16,22}

Pada penelitian ini ekspresi VEGF cenderung semakin meningkat pada usia yang semakin tua. Ekspresi VEGF juga lebih tinggi pada kelompok usia > 50 tahun (94,7%) dibandingkan kelompok usia ≤ 50 tahun. Perhitungan statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF dan usia namun kekuatan hubungan keduanya lemah. Hasil ini sesuai dengan penelitian Goncharuk IV et al yang menyatakan bahwa ekspresi VEGF lebih tinggi pada usia >50 tahun (60%) namun statistik tidak menunjukkan hubungan yang bermakna antara kedua variable tersebut.¹⁰

Stadium klinis terbanyak pada penelitian ini sedikit berbeda dengan penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa penderita KSS terbanyak pada stadium II sedangkan pada penelitian lain menunjuk pada stadium I.^{10,16} Stadium klinis IIIB dan IVA lebih mengekspresikan VEGF dibandingkan stadium lainnya yaitu sebesar 84,4% dan 100%. Hasil ini berbeda dengan literatur yang menyatakan ekspresi VEGF lebih banyak pada stadium II dan I yaitu antara 40-88,9%. Hasil perhitungan secara statistik menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF dan stadium klinis seperti terlihat pada tabel 2. Nilai r (koefisien korelasi) menyatakan kekuatan hubungan yang lemah antara ekspresi VEGF dan stadium klinis.^{10,16,21}

Pada tabel 2 dapat dilihat bahwa persentase ekspresi VEGF tinggi pada derajat keganasan buruk. Hasil ini serupa dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa VEGF positif pada 53,5% derajat keganasan sedang dan meningkat menjadi 65,4% pada derajat keganasan buruk.⁶ Nilai r ($r>0,6$) menunjukkan adanya korelasi yang sangat kuat

antara peningkatan ekspresi VEGF dan derajat keganasan. Hal ini sesuai dengan peneliti sebelumnya yang menyatakan bahwa sistem klasifikasi *grading* tidak memiliki nilai prognostik yang bermakna.^{10,15,22}

Invasi limfovaskular positif didapatkan pada 31 kasus (58,5%) dan negatif pada 22 kasus (41,5%) dan tidak jauh berbeda dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa dijumpai invasi limfovaskular positif pada 64,9%.²² Invasi limfovaskular positif mengekspresikan VEGF sedikit lebih tinggi dibandingkan yang negatif yaitu sebesar 77,4%. Perhitungan statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF dan invasi limfovaskular ($p=1,000$).

Positivitas status limfonodus penelitian ini bervariasi dibanding penelitian terdahulu.^{10,16,22} Hal ini diduga disebabkan sampel lebih banyak pada stadium awal sehingga diperoleh proporsi positivitas pada limfonodus yang lebih sedikit. Status limfonodus positif berkaitan dengan penurunan *5-years survival rates*.^{24,26}

Kedalaman invasi lebih banyak pada 2/3 bagian luar stroma serupa dengan penelitian terdahulu.²² Menurut literatur, kedalaman invasi ini berkaitan dengan peningkatan risiko metastasis ke limfonodus (4-5 kali).^{15,25} Sejauh ini belum ada literatur yang menunjukkan hubungan kemaknaan antara ekspresi VEGF dan kedalaman invasi stroma pada KSS.

Positivitas keterlibatan parametrium (30,8%) lebih rendah dari literatur sebelumnya (54,8%).¹⁶ Literatur sebelumnya menyebutkan bahwa perluasan tumor ke parametrium berhubungan dengan invasi limfovaskular, rekurensi tumor, penurunan *5-years survival rates* dan stadium klinis yang lebih tinggi.^{15,16}

KESIMPULAN DAN SARAN

Ekspresi VEGF positif pada karsinoma sel skuamosa serviks lebih banyak dijumpai pada kelompok usia > 50 tahun, stadium IIIB dan IVA, derajat keganasan buruk, invasi limfovaskular dan status limfonodus positif, kedalaman invasi stroma hingga 2/3 bagian luar dan tanpa keterlibatan parametrium. Tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi VEGF dan karakteristik klinikopatologis (stadium klinis, derajat keganasan histologi, invasi limfovaskular, status limfonodus, kedalaman invasi dan keterlibatan parametrium). Terdapat hubungan yang bermakna antara usia dengan

ekspresi VEGF dan korelasi yang kuat antara persentase positif ekspresi VEGF dengan usia dan derajat keganasan histologi.

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh maka VEGF belum dapat digunakan sebagai faktor prediktor progresivitas pada KSS. Diharapkan dapat dilakukan penelitian serupa dengan jumlah sampel penelitian yang lebih besar sehingga dapat memperoleh hubungan yang lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62: 10-29.
3. Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia Yayasan Kanker Indonesia. Kanker di Indonesia Tahun 2007 data histopatologik. 2007. Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI.
4. Long KC, Rustum NRA. Clinical approach to diagnosis and management of cancer of the cervix and vulva. *Surg Pathol.* 2011; 4:1-16.
5. El Sabaa B, Meleiss M, Zaki I. VEGF expression and microvascular density in relation to high-risk HPV infection in cervical carcinoma. An immunohistochemical study. *Alexandria J Med.* 2012;48:47-57.
6. Walker J, Smiley LC, Ingram D, Roman A. Expression of human papillomavirus type 16 E7 is sufficient to significantly increase expression of angiogenic factors but is not sufficient to induce endothelial cell migration. *Virol.* 2011;410:283-90.
7. Nagy VM, Buiga R, Brie I, Todor N, Tudoran O, Ordeanu C. Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in cervical carcinoma, in relation with the response to radio-chemotherapy. *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52:53-59.
8. Dvorak HF. How tumors make bad blood vessels and stroma. *AJP* 2003;162:1747-57.
9. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Oosterom ATV, DeBruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004;56:549-80.
10. Goncharuk IV, Vorobjova LI, Lukyanova, Chekhun VF. Vascular endothelial growth factor expression in uterine cervical cancer: correlation with clinicopathologic characteristics and survival. *Exp Oncol.* 2009;31: 179-81.
11. Tang X, Zhang Q, Nishitani J. Overexpression of human papillomavirus type 16 oncoproteins enhances hypoxia-inducible factor 1 α protein accumulation and vascular endothelial growth factor expression in human cervical carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2007;13:2568-76.
12. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci.* 2005;109:227-41.
13. Kerbel RS. Molecular origins of cancer, tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 2008; 358:2039-49.
14. Lindström A. Prognostic factors for squamous cell cervical cancer Tumor markers, hormones, smoking, and S-phase fraction. Medical Dissertations. Department of Radiation Sciences, Oncology Umeå University New Series (1350); 2010.
15. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female genital tract. 6th ed. New York. Springer 2011; 156-63, 194-207, 254-72.
16. 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: 693-7.
17. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita Cancer principles and practice of oncology. 8th ed. Vol 1. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins 2005; 103-14, 180-4.
18. Veeravagu A, Hsu AR, Cai W, Hou LC, Tse VCK, Chen X. Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor inhibitors as anti-angiogenic agents in cancer therapy. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discover* 2007;2:59-71.
19. Soufla G, Sifakis S, Baritaki S, Zafiropoulos A, Koumantakis E, Spandidos DA. VEGF, FGF2, TGFB1 and TGFBR1 mRNA expression levels correlate with the malignant transformation of the uterine cervix. *Cancer Letters* 2005;221:105-118.
20. Carpinì JD, Karam AK, Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment

- of breast, ovarian and cervical cancer. *Angiogenesis* 2010;13:43-58.
21. Choi CH, Song SY, Choi JJ, Park YA, Kang H, Kim TJ, et al. Prognostic significance of VEGF expression in patients with bulky cervical carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2008;295:1-7.
 22. Chittithaworn S, Hanprasertpong J, Tungsinmunkong K, Geater A. Association between prognostic factors and disease-free survival of cervical cancer stage IB1 patients undergoing radical hysterectomy. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2007;8:530-4.
 23. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russell P, Anderson MC. Robboy's pathology of the female reproductive tract. Churchill Livingstone. Elsevier 2009; 141-52, 173-85, 227-245.
 24. Park KJ, Soslow RA. Current concepts in cervical pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:729-38.
 25. Randall LM, Monk BJ, Darcy KM, Tian C, Burgera RA, Liao SY, et al. Markers of angiogenesis in high-risk, early-stage cervical cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2009;112:583-9.
 26. Heinzman JM, Brower SL, Bush JE. Comparison of angiogenesis-related factor expression in primary tumor cultures under normal and hypoxic growth conditions. *Cancer Cell Int.* 2008;8:1-9.