

小细胞肺癌肿瘤组织 VEGF 表达及其与预后的关系

卢红阳, 张 谷, 蔡菊芬, 陈 波, 王晓稼, 叶魏武, 雷 蕾,

楼彩金, 覃 晶, 毛伟敏

(浙江省肿瘤医院, 浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室,

浙江 杭州 310022)

摘 要: [目的] 探讨小细胞肺癌 (SCLC) 肿瘤组织中血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达水平及其与预后的相关性。[方法] 收集 1998~2010 年行手术治疗的 35 例 SCLC 患者, 采用免疫组化法检测肿瘤组织中 VEGF 蛋白的表达水平, 并分析其与预后的相关性。[结果] 全组患者 VEGF 阳性表达率为 45.7%, 且均为弱阳性表达; 在成功随访的 22 例患者中 VEGF 阳性表达与不表达患者的中位生存期差异无统计学意义 (13 个月 vs 20 个月, $P=0.784$)。[结论] 近半数 SCLC 患者肿瘤组织中存在 VEGF 弱表达, VEGF 表达与预后无明显相关性, 抗血管生成的治疗策略在 SCLC 中有待进一步研究。

关键词: 癌, 小细胞肺; 血管内皮生长因子; 预后

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)10-0768-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.10.B006

Expression of VEGF and Its Correlation with Prognosis of Small Cell Lung Cancer

LU Hong-yang, ZHANG Gu, CAI Ju-fen, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Diagnosis and Treatment Technology on Thoracic Oncology (Lung and Esophagus), Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its correlation with prognosis of small cell lung cancer (SCLC). [Methods] Immunohistochemistry technology was used to detect the expression of VEGF protein in 35 cases with SCLC who received surgical treatment from 1998 to 2010, and its correlation with prognosis of SCLC was evaluated. [Results] VEGF expression rate was 45.7% in all SCLC patients and all samples were mild expression. There was no difference in median survival time (MST) between positive and negative VEGF expressions (13 months vs 20 months, $P=0.784$) in 22 followed-up cases. [Conclusion] Near half SCLC patients show VEGF mild expression. VEGF expression does not correlate with prognosis. The strategy of antiangiogenesis in SCLC needs to be further studied.

Subject words: carcinoma, small cell lung; vascular endothelial growth factor; prognosis

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 恶性程度高, 肿瘤倍增时间短, 极易出现远处转移。虽然 SCLC 占肺癌的比例呈下降趋势^[1], 对放化疗敏感, 但易复发, 生存期短, 局限期患者的中位生存期为

15~20 个月, 广泛期患者为 8~10 个月。在非小细胞肺癌中吉非替尼等靶向药物已经得到广泛应用^[2,3], 尽管目前尚无明确疗效的靶向治疗药物被推荐用于 SCLC 的治疗, 但抗血管生成药物在 SCLC 的治疗中显示出了一定的应用前景^[4-9]。我们对浙江省肿瘤医院 1998~2010 年曾行手术治疗的 35 例 SCLC 患者进行了回顾性分析, 并用免疫组化法检测了肿瘤组织中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达情况, 并探讨其与预后的相关性。

基金项目: 国家自然科学基金 (81202806); 浙江省医药卫生一般研究计划 (2012KYB034); 浙江省医药卫生平台骨干人才计划 (2012RCB004)

通讯作者: 毛伟敏, 主任医师, 教授, 博士生导师, 硕士; 浙江省肿瘤医院胸外科, 浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室, 浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路 38 号 (310022); E-mail: maowm1218@163.com

收稿日期: 2013-02-14; **修回日期:** 2013-04-12

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 35 例患者均曾行手术治疗,术后经病理学确诊,且均为单纯型 SCLC。其中男性 31 例,女性 4 例;年龄 22~73 岁,中位年龄 53 岁;根据第 7 版 TNM 分期,术后病理分期 I a 3 例, I b 2 例, II a 6 例, II b 5 例, III a 17 例和 III b 2 例;左肺 16 例,右肺 19 例;中位吸烟指数为 30 包年。成功随访患者 22 例,其中男性 21 例,女性 1 例;年龄 38~73 岁,中位年龄 55 岁;根据第 7 版 TNM 分期,术后病理分期 I a 3 例, I b 2 例, II a 3 例, II b 2 例, III a 11 例和 III b 1 例;左肺 10 例,右肺 12 例;中位吸烟指数为 28 包年。

1.2 治疗方法

本组患者均曾行手术治疗。成功随访的 22 例中 18 例接受化疗,余 4 例患者未行化疗。化疗方案主要为足叶乙甙联合顺铂。

1.3 免疫组织化学

鼠抗人 VEGF 单克隆抗体,克隆号:VG1,购自北京中杉生物技术公司,抗体稀释度为 1:500,采用 polymer 免疫组化方法染色。以已知染色阳性的结肠癌作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。VEGF 的判定标准为^[10]:弱阳性 (+):11%~25%的细胞染色;中度阳性 (++) :26%~50%的细胞染色;强阳性(+++):51%~100%的细

胞染色;阴性:0~10%的细胞染色。

1.4 随访

生存时间从手术日开始计算,随访截止时间为 2012 年 8 月 2 日,未计算失访者生存期。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件,Kaplan-Meier 法进行生存分析,对 VEGF 不同表达情况下患者生存曲线比较采用 Log-Rank 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

全组 SCLC 患者 VEGF 蛋白阳性表达率为 45.7% (16/35),且均为弱阳性;随访率 62.9%,成功随访的 22 例患者中 VEGF 弱阳性表达率为 45.5% (10/22) (Table 1, Figure 1)。

单因素分析显示年龄、部位、分期、吸烟状态及 VEGF 表达与预后无明显相关性。VEGF 阳性表达患者与不表达患者的中位生存期 (median survival time, MST) 无统计学差异 (13 个月 vs 20 个月, $P=0.784$) (Table 2, Figure 2)。

Table 1 Clinical characteristics of all patients and follow-up patients with VEGF expression

Items	All patients		Follow-up patients	
	-	+	-	+
Cases	19	16	12	10
Median age (years)	56	52	57	53
Gender (female/male)	3/16	1/15	0/12	1/9
Smoking history (median pack-years)	30	30	28	28

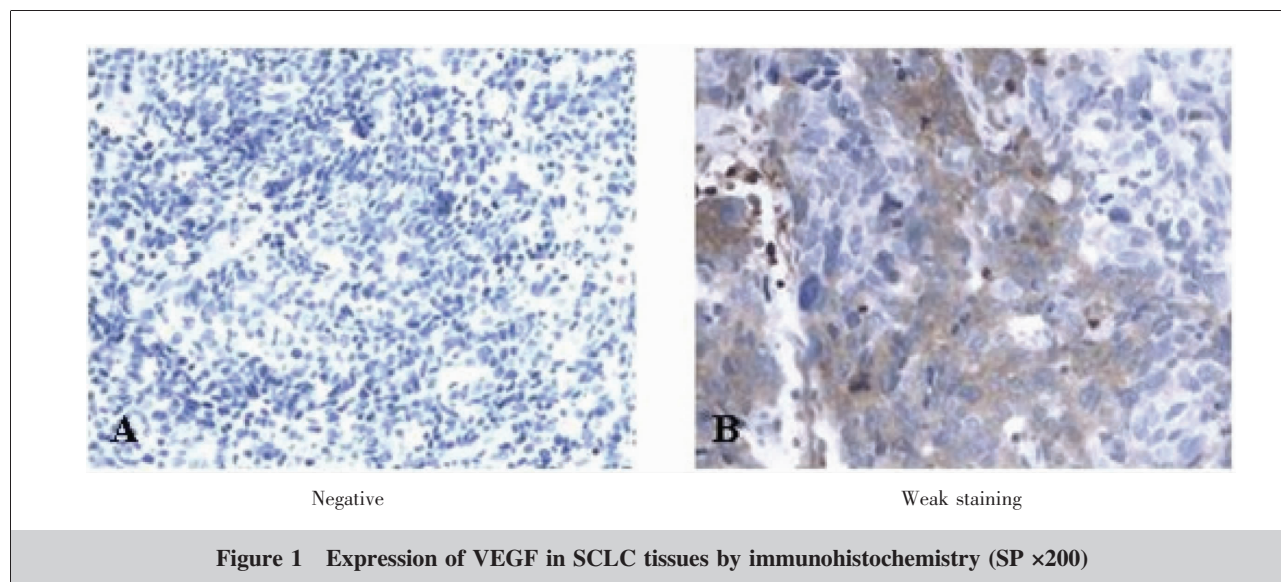
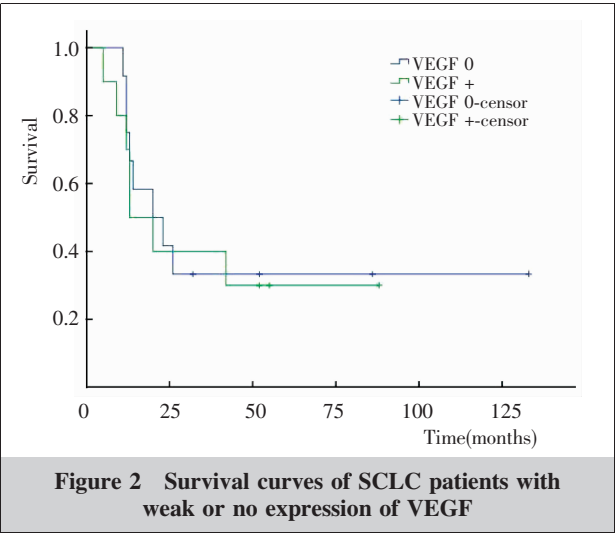


Table 2 Correlation of clinical characteristics with prognosis of SCLC

Clinical characteristics	n	MST	P
Age(years)			
< 65	4	20	0.474
≥65	18	11	
Location			
Left lung	10	26	0.113
Right lung	12	13	
Smoking history			
Non-smoker+light smoker	4	14	0.253
Moderate smoker+heavy smoker	18	20	
Stage			
I + II	10	42	0.161
III	12	13	
VEGF			
-	12	20	0.608
+	10	13	



3 讨 论

SCLC 约占所有肺癌的 15%^[1]，其生长迅速,预后差。近年来 SCLC 的靶向治疗受到人们的日益关注,但是许多临床研究结果却不尽人意。Moore 等^[11]进行吉非替尼治疗复发 SCLC 的临床研究未显示出疗效,这可能与 SCLC 肿瘤组织中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR) 外显子 19 及 21 突变率非常低有关^[12-14]。SCLC 肿瘤组织中存在 c-kit 高表达,但是在胃肠间质瘤等治疗中取得较好疗效的伊马替尼在 SCLC 治疗中未显示出疗效^[15-17],

国外研究显示 SCLC 肿瘤组织中 c-kit 外显子 9 和 11 突变率非常低^[18],笔者研究显示国内 SCLC 患者肿瘤组织中未见有 c-kit 外显子 9 和 11 突变^[19]。

1971 年 Folkman 提出肿瘤生长依赖血管形成的观点,开创了一个新的研究领域。VEGF 是一种重要的血管生长因子,在控制内皮细胞生长、微转移的分子信号调控上起到重要作用,可以促进肿瘤新生血管形成,抑制 VEGF 可以抑制肿瘤的生长。近年来 SCLC 的抗血管生成治疗引起了国内外学者的高度关注,Lucchi 等^[20]研究发现血管生成对 SCLC 的转移有重要作用,高表达 VEGF 的 SCLC 患者生存期短于低表达者,并认为抗血管生成药物在 SCLC 治疗中有应用前景。Horn 等^[5]进行了在常规足叶乙甙联合顺铂基础上加用抗血管生成药物贝伐单抗治疗初治广泛期 SCLC 的临床研究,共 63 例患者入组,中位无进展生存期为 4.7 个月,中位生存期为 10.9 个月,有效率为 63.5%,仅有 1 例患者发生 3 级的肺出血,足叶乙甙联合顺铂基础上加用贝伐单抗与常规足叶乙甙联合顺铂方案的历史数据相比,提高了初治广泛期 SCLC 的中位无进展生存期和中位生存期。恩度(endostar)是一通过抑制肿瘤血管内皮细胞生长和肿瘤组织新生血管形成的人源化广谱抗血管生成药物,Lu 等^[21]进行足叶乙甙联合卡铂(EC)基础上加或不加恩度治疗初治广泛期 SCLC 的 II 临床实验(NCT00912392),共 140 例患者入组,137 例患者进行了最终分析,68 例患者为恩度组,69 例患者为对照组,结果显示 EC 联合恩度组和对照组的中位无进展生存期(PFS)分别为 6.2 个月和 5.9 个月($P=0.163$),MST 分别为 12.4 个月和 12.3 个月($P=0.475$),有效率分别为 76.5%和 68.1%($P=0.275$)。该研究提示国内 SCLC 患者在化疗基础上加用抗血管生成药物恩度未能提高疗效。王阿曼等^[22]研究 42 例 SCLC 发现,肿瘤组织中 VEGF 的阳性表达率为 66.7%,VEGF 阳性表达提示预后不良。我们的研究显示 VEGF 蛋白在 SCLC 表达率为 45.7%,且均为弱阳性表达,VEGF 的表达情况与预后无明显的相关性。Dowell 等^[10]研究同样显示 VEGF 的表达情况与预后无明显相关性。本研究显示分期及年龄等与预后无明显相关性,可能主要与患者例数较少有关。因此抗血管生成治疗在国内 SCLC 患者中的研究尚需探索,其特异性的分子靶点等有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(28): 4539-4544.
- [2] Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 744-752.
- [3] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [4] Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25): 3945-3951.
- [5] Horn L, Dahlberg SE, Sandler AB, et al. Phase II study of cisplatin plus etoposide and bevacizumab for previously untreated, extensive-stage small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3501 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 6006-6011.
- [6] Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, et al. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16): 2215-2222.
- [7] Spigel DR, Greco FA, Zubkus JD, et al. Phase II trial of irinotecan, carboplatin, and bevacizumab in the treatment of patients with extensive-stage small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(12): 1555-1560.
- [8] Ready NE, Dudek AZ, Pang HH, et al. Cisplatin, irinotecan, and bevacizumab for untreated extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30306, a phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33): 4436-4441.
- [9] Jalal S, Bedano P, Einhorn L, et al. Paclitaxel plus bevacizumab in patients with chemosensitive relapsed small cell lung cancer: a safety, feasibility, and efficacy study from the Hoosier Oncology Group[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(12): 2008-2011.
- [10] Dowell JE, Amirkhan RH, Lai WS, et al. Survival in small cell lung cancer is independent of tumor expression of VEGF and COX-2 [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(4): 2367-2373.
- [11] Moore AM, Einhorn LH, Estes D, et al. Gefitinib in patients with chemo-sensitive and chemo-refractory relapsed small cell cancers: a Hoosier Oncology Group phase II trial [J]. *Lung Cancer*, 2006, 52(1): 93-97.
- [12] Lu HY, Sun WY, Chen B, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer patients who received surgical resection in China[J]. *Neoplasma*, 2012, 59(1): 100-104.
- [13] Tatematsu A, Shimizu J, Murakami Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(19): 6093-6096.
- [14] Shiao TH, Chang YL, Yu CJ, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer: a brief report [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 5(1): 195-198.
- [15] Johnson BE, Fischer T, Fischer B, et al. Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(16 Pt 1): 5880-5887.
- [16] Schneider BJ, Kalemkerian GP, Ramnath N, et al. Phase II trial of imatinib maintenance therapy after irinotecan and cisplatin in patients with c-Kit-positive, extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2010, 11(4): 223-227.
- [17] Dy GK, Miller AA, Mandrekar SJ, et al. A phase II trial of imatinib (ST1571) in patients with c-kit expressing relapsed small-cell lung cancer: a CALGB and NCCTG study [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(11): 1811-1816.
- [18] Boldrini L, Ursino S, Gisfredi S, et al. Expression and mutational status of c-kit in small-cell lung cancer: prognostic relevance[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(12 Pt 1): 4101-4108.
- [19] Lu HY, Zhang G, Cheng QY, et al. Expression and mutation of the c-kit gene and correlation with prognosis of small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(1): 89-93.
- [20] Lucchi M, Mussi A, Fontanini G, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): the angiogenic phenomenon[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21(6): 1105-1110.
- [21] Lu S, Li L, Luo Y, et al. Randomized phase II study of recombinant human endostatin in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer (NCT00912392) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl): 7091.
- [22] Wang AM, Cai X, Zhou T, et al. Correlation between the expression of MMP-2, VEGF, CD105 and Ki-67 in small cell lung cancer and their prognostic value[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2012, 17(11): 993-998. [王阿曼, 蔡欣, 周涛, 等. MMP-2、VEGF、CD105 和 Ki-67 在小细胞肺癌中的表达及预后相关性研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(11): 993-998.]