

· 临床研究 ·

血管内皮生长因子表达与肺癌预后的关系

张胜辉¹, 王轶灵¹, 王明松¹, 曹佳¹, 费苛¹, 校宏兵²

(同济大学附属上海市第十人民医院:1. 胸心外科;2. 普外科 200072)

摘要:目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)表达与肺癌增殖细胞核抗原(PCNA)、生长转移和预后的关系。方法 应用免疫组化技术检测 78 例肺癌组织 VEGF、PCNA 和 p53 表达,结合病理检查和随访资料进行统计分析。结果 78 例肺癌组织中 VEGF 总表达阳性率为 94.87%,与 PCNA 表达呈正相关($r_s=0.568, P<0.001$),与 p53 表达无相关性($r_s=0.217, P>0.05$)。53 例淋巴结转移者中 VEGF 高表达 32 例(60.38%),25 例无淋巴结转移者中 VEGF 高表达 6 例(24.00%, $\chi^2=8.997, P<0.005$)。VEGF 高表达者 5 年生存率为 5.3%;VEGF 低表达者 5 年生存率为 35.0%($\chi^2=10.569, P<0.005$)。COX 分析表明 VEGF 可作为独立的预后判断指标。结论 VEGF 在肺癌生长转移中发挥重要作用,是肺癌预后的重要指标。

关键词:肺癌;血管内皮生长因子;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.16.034

中图分类号:R734.1;R730.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)16-2157-02

Relationship between the expression of vascular endothelial growth factor and the prognosis of primary lung cancer patients

ZHANG Sheng-hui¹, WANG Yi-ling¹, WANG Ming-song¹, et al.

(1. The Department of Thoracic Surgery; 2. The Department of General Surgery,

Shanghai Tenth People's Hospital Affiliated with Tongji University, Shanghai 200072, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its relationship with proliferating cell nuclear antigen(PCNA) and the prognosis of primary lung cancer patients. **Methods** The VEGF and PCNA as well as p53 expression were examined using immunohistochemistry with monoclonal antibody in 78 surgical samples of primary lung cancer. **Results** VEGF expression was positive in 94.87% primary lung cancer patients. It had a positive relation with the PCNA expression ($r_s=0.568, P<0.001$), but no relation with the p53 expression ($r_s=0.217, P>0.05$). In patients with lymph node metastasis, VEGF high expression was 60.38% (32/53). While in no lymph node metastasis patients, VEGF high expression was 24.00% (6/25) ($\chi^2=8.997, P<0.005$). In high VEGF expression patients, the 5 year survival rate was 5.3%. But it was 35.0% in VEGF low expression patients ($\chi^2=10.569, P<0.005$). Cox analysis showed that the VEGF expression can work as an independent marker of prognosis. **Conclusion** The over-expression of VEGF plays an important role in the growth and metastasis of primary lung cancer and it can effect the patients' prognosis.

Key words: lung cancer; vascular endothelial growth factor (VEGF); prognosis

目前肺癌被认为是世界上最常见的恶性肿瘤之一,通常的治疗方式有手术、化疗、放疗、中医中药辅助治疗等,然而肺癌患者的预后往往较差。随着分子生物学的发展和人类基因组学的重大突破,人们已注意到肿瘤组织细胞某些基因结构的改变、表达的改变以及蛋白功能的改变是影响其生物学活性的最根本因素。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为一种高度特异和高效的血管调控因子,目前已在多种肿瘤组织中被证实呈高表达,并被证实与肿瘤的生长密切相关^[1]。为此作者应用免疫组化技术对 78 例肺癌组织中 VEGF 表达进行检测,探讨其表达水平与增殖细胞核抗原(PCNA)、p53 表达、淋巴结转移和患者预后的关系。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2001 年 1 月至 2004 年 12 月在本院确诊为原发性肺癌进行手术切除并得到随访的 78 例患者。其中男 56 例,女 22 例;年龄 45~71 岁,平均 58 岁。鳞癌 24 例,腺癌 38 例,大细胞癌 11 例,腺鳞癌 5 例。按 1997 年 UICC 的肺癌 TNM 分期,78 例患者术后病理分期为 I 期 18 例,II a 期及 II b 期 27 例,III a 期 33 例。患者术后均行 GP 化疗方案化疗 4

个疗程,并随访 5 年。

1.2 试剂 鼠抗人 VEGF、p53、PCNA 单抗和相应的二抗、三抗均为丹麦 DAKO 公司产品,一抗按 1:100 稀释。免疫组化染色采用链霉卵白素-辣根过氧化物酶法。

1.3 实验方法 肿瘤组织常规用 10% 甲醛固定,石蜡包埋,切片厚 5 μm 。以 PBS 代替一抗作阴性对照,以已知阳性肺癌组织为阳性对照。观察 5 个视野($\times 400$),计算细胞阳性率。阳性细胞数小于 10% 为阴性,阳性细胞数大于或等于 10% 为阳性。其中阳性细胞数小于 50% 为低表达, $\geq 50\%$ 为高表达。全部病例随访 5 年,统计生存期。

1.4 统计学方法 两样本率比较用 χ^2 检验。VEGF 和 PCNA、p53 表达作等级相关分析。用 Cox 模型作多因素分析。生存期用时序检验。

2 结果

2.1 VEGF、PCNA 和 p53 表达 VEGF 阳性信号为棕黄色,定位于细胞质(插图 II 图 1、2)。78 例肺癌中 VEGF 总表达阳性率为 94.87% (74/78),VEGF 高表达者为 48.72% (38/78)、低表达者为 51.28% (40/78)。不同组织学类型肺癌组织中

VEGF 表达阳性率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。PCNA 和 p53 阳性反应于细胞核内,为红棕色颗粒。78 例肺癌组织中 p53 表达阳性率为 44.87%(35/78),PCNA 表达阳性率为 96.15%(75/78)。

2.2 VEGF 表达与 PCNA 和 p53 的关系 VEGF 表达阳性肺癌组织中 98.65% PCNA 阳性(73/74),VEGF 表达阴性肺癌组织中 50.00% PCNA 阳性(2/4),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=24.955, P<0.005$)。VEGF 高表达肺癌组织中 p53 表达阳性率为 47.37%(18/38),VEGF 低表达肺癌组织中 p53 表达阳性率为 42.50%(17/40),两组比较,差异无统计学意义。等级相关分析显示,VEGF 表达水平与 PCNA 呈明显正相关($r_s=0.568, P<0.001$),与 p53 表达零相关($r_s=0.217, P>0.05$)。

2.3 VEGF 表达与肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移的关系 在 78 例患者中淋巴结转移 53 例,其中 VEGF 高表达 32 例,占 60.38%(32/53);无淋巴结转移 25 例,其中高表达 6 例,占 24.00%(6/25),差异有统计学意义($\chi^2=8.997, P<0.005$)。T₁+T₂ 共 32 例,其中 VEGF 高表达 10 例,占 31.25%(10/32);T₃ 46 例,高表达 28 例,占 60.87%(28/46),差异有统计学意义($\chi^2=6.627, P<0.05$)。表明 VEGF 与淋巴结转移和肿瘤体积密切相关。随肺癌组织 VEGF 表达增加,肺癌瘤体的体积明显增大,淋巴结转移明显增多。

2.4 VEGF 表达与肺癌患者生存率的关系 本组 78 例患者 5 年生存率为 20.5%,VEGF 高表达 38 例中 5 年生存率为 5.3%;VEGF 低表达 40 例中 5 年生存率为 35.0%。VEGF 高表达患者生存率比低表达者明显降低,差异有统计学意义($\chi^2=10.569, P<0.005$)。

2.5 Cox 回归分析 对患者性别、年龄、瘤体大小(≤ 3 cm、 > 3 cm)、淋巴结转移(N₀、N₁、N₂)、TNM 分期(1997 年 UICC 分期法)、PCNA 和 VEGF 表达的 Cox 比例风险模型分析(后退法),VEGF 和 PCNA 可作为独立判断患者预后的指标。

3 讨论

本研究结果显示,肺癌组织中 VEGF 表达总阳性率为 94.87%,其中高表达者占 48.72%;VEGF 表达水平与 PCNA 表达呈明显正相关,提示 VEGF 可能作为肺癌的一种“自分泌”生长因子直接促进肿瘤细胞的增殖。

生存期随访结果表明,VEGF 低表达的肺癌患者总生存期明显优于 VEGF 高表达患者;VEGF 表达水平越高,患者预后越差。VEGF 的过度表达提示肺癌患者的预后较差^[2-3]。因此 VEGF 表达水平可作为评判肺癌预后的指标之一。目前有研究表明,肺癌患者外周血清中 VEGF 表达水平明显高于正常患者,因此外周血清 VEGF 表达水平有助于判断肺癌患者预后^[4]。有研究表明,不仅 VEGF 过度表达与肺癌预后密切相关,VEGF 受体也对肺癌预后起重要作用^[5-6],说明 VEGF 在促进肿瘤血管生成和 PCNA 时可能还存在“外分泌”等其他调控机制,提示 VEGF 可能成为肺癌治疗的新的生物靶点^[7]。

本研究结果亦证实,VEGF 高表达患者发生淋巴结转移明显增加。有研究表明,在淋巴结转移的癌组织中 VEGF 表达水平明显高于原发灶;在对肺癌组织切片进行免疫组化染色时也见 VEGF 的表达在整个病灶并不均一^[8]。提示在肺癌组织

中可能存在 VEGF 表达水平不同的细胞亚群,VEGF 表达水平高的细胞亚群具有更大的侵袭力和转移倾向,可以发生选择性转移,使得淋巴结转移灶更多是由 VEGF 表达水平高的癌细胞构成,因此转移灶中 VEGF 表达水平比原发灶高。此外 VEGF 促进肿瘤淋巴结转移还可能存在着不依赖于肿瘤血管形成的其他机制^[9]。

总之,本研究结果显示,VEGF 能促进肺癌生长和转移,VEGF 表达水平可以作为判断肺癌预后指标之一。

参考文献:

- [1] Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease[J]. *Nature Med*,1995,1:27.
- [2] Zhan P, Wang J, Lv XJ, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with lung cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. *J Thorac Oncol*,2009,4(9):1094.
- [3] Yilmaz A, Ernam D, Unsal E, et al. Vascular endothelial growth factor immunostaining correlates with postoperative relapse and survival in non-small cell lung cancer[J]. *Arch Med Res*,2007,38(7):764.
- [4] Jin Y, Xiong X, Su Y, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in patients with non-small cell lung cancer and its relations to the micrometastasis in peripheral blood[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2009,29(4):462.
- [5] Decaussin M, Sartelet H, Robert C, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-Flk1/KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival[J]. *J Pathol*,1999,188:369.
- [6] Carrillo de Santa Pau E, Arias FC, Caso Peláez E, et al. Prognostic significance of the expression of vascular endothelial growth factors A, B, C, and D and their receptors R1, R2, and R3 in patients with nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer*,2009,115(8):1701.
- [7] Rowe DH, Huang J, Kayton ML, et al. Anti-VEGF antibody suppresses primary tumor growth and metastasis in an experimental model of Wilms' tumor [J]. *J Pediatr Surg*,2000,35:30.
- [8] Volm M, Koomagi R, Mattern J. PD-ECGF, bFGF, and VEGF expression in non-small cell lung carcinomas and their association with lymph node metastasis[J]. *Anticancer Res*,1999,19:651.
- [9] Donala K, Senger D, Livingston V, et al. Vascular permeability factor (VEGF, VPF) in tumor biology[J]. *Cancer Metastasis Rev*,1993,12:303.