



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.03.12

文章编号: 2095-1264(2023)03-0338-07

VEGFR2、p53 在非小细胞肺癌中的表达 及其与临床特征和化疗疗效的相关性^{*}

闫其星¹, 李永富², 王炳淑³, 方 草¹, 林海锋², 唐文军^{2*}

(海南医学院第二附属医院¹药学部,²肿瘤内科,³病理科, 海南 海口, 570311)

摘要: **目的** 观察血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)和 p53 在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达,并分析其与临床特征和化疗疗效的相关性。**方法** 应用免疫组化染色法检测 158 例 NSCLC 组织中 VEGFR2 和 p53 的表达情况。收集患者的性别、年龄、吸烟史、病理类型、肿瘤大小、区域淋巴结转移、远处转移、临床分期、肿瘤标志物和近期疗效等临床资料,分析其与 VEGFR2 和 p53 的相关性。**结果** VEGFR2 和 p53 在 NSCLC 中的高表达率分别为 38.6%、23.4%,两者在不同病理类型 NSCLC 中的表达差异无统计学意义($P>0.05$)。VEGFR2 在 II-VI 期患者中的高表达率显著高于 I 期患者($P=0.007$);p53 在有淋巴结转移、II-VI 期患者中的高表达率显著高于无淋巴结转移及 I 期患者($P=0.005, 0.002$)。VEGFR2 高表达患者中 p53 高表达率明显升高($P=0.000$),表明 VEGFR2 与 p53 的表达显著相关。接受 2 周期化疗后,疗效评估为疾病进展的患者 VEGFR2 高表达率显著高于部分缓解的患者($P=0.040$)。**结论** VEGFR2 和 p53 的高表达与 NSCLC 的恶性程度及化疗敏感性有关,VEGFR2、p53 联合检测可能有助于 NSCLC 患者的个体化治疗。

关键词: VEGFR2; p53; 非小细胞肺癌; 临床特征; 疗效

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Expressions of VEGFR2 and p53 and their relationship with clinical characteristics and chemotherapeutic response in non-small cell lung cancer^{*}

YAN Qixing¹, LI Yongfu², WANG Bingshu³, FANG Cao¹, LIN Haifeng², TANG Wenjun^{2*}

(¹Department of Pharmacy, ²Department of Medical Oncology, ³Department of pathology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, 570311, Hainan, China)

Abstract: **Objective** To observe the expressions of vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) and p53 in non-small cell lung cancer (NSCLC), and analyze their correlation with clinic-pathological factors and chemotherapeutic response. **Methods** The expressions of VEGFR2 and p53 in 158 cases of NSCLC were detected by immunohistochemical staining method. The information on clinical characteristics including gender, age, smoking status, pathological type, tumor size, regional lymph node metastasis, distant metastasis, clinical stage and treatment was collected, and the associations of VEGFR2 and p53 expressions with clinical characteristics were analyzed. **Results** The high expression rates of VEGFR2 and p53 in NSCLC tissue samples were 38.6% and 23.4%, respectively. There was no evidence indicating that VEGFR2 and p53 expressions were related to the pathological type. But the high expression rate of VEGFR2 in stage II-VI patients was significantly higher than in stage I patients ($P=0.007$), and the high

^{*}基金项目:海南省科技厅重点项目(ZDYF2017133);海南省卫生厅面上项目(19A200114)。

作者简介:闫其星,女,主管药师,研究方向:抗肿瘤药物的临床应用。

^{*}通信作者:唐文军,男,医学博士,主治医师,研究方向:肺癌的早期诊断及治疗。

expression rate of p53 in patients with lymph nodes metastases or in stage II–VI was significantly higher than that of patients with no lymph nodes metastases ($P=0.005$) or in stage I ($P=0.002$). VEGFR2 expression was associated with p53 expression, and the rate of patients with high expression of p53 was significantly higher in the group with high VEGFR2 expression than in the group with low VEGFR2 expression ($P=0.000$). Among the patients after 2 cycles of chemotherapy, the high VEGFR2 expression rate was significantly higher in patients of progressive disease than in those of partial response ($P=0.040$). **Conclusion** The high expressions of VEGFR2 and p53 were correlated with the malignant behavior and chemotherapeutic response of NSCLC. Combined detection of VEGFR2 and p53 expression may be helpful for individualized treatment of patients with NSCLC.

Keywords: VEGFR2; p53; Non-small cell lung cancer; Clinical characteristics; chemotherapeutic response

前言

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占 85% 左右。由于缺乏特征性临床表现和早期诊断方法,多数患者发现时已为晚期,失去了最佳治疗机会。尽管过去几年来出现了包括免疫治疗在内的众多治疗手段,但肺癌的长期预后仍不乐观,5 年生存率不足 20%^[1]。血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 是肿瘤血管生成过程中最重要的细胞因子之一^[2],与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 结合后可释放多种细胞因子,不仅促进新生血管生成,还参与介导血管通透性的改变^[3]。VEGFR2 高表达是诱发肿瘤侵袭和转移的重要原因^[4]。p53 基因是最重要的抑癌基因之一,其编码的 p53 蛋白在调控细胞增殖、分化等多个方面具有重要的生物学作用^[5]。肺癌组织中广泛存在 p53 基因突变^[6],突变型 p53 蛋白不仅丧失了肿瘤抑制功能,还可上调 VEGFR2 和 VEGF 表达,诱导肿瘤血管生成,促进肿瘤进展^[7]。目前,有关 VEGFR2、p53 蛋白与肺癌发生发展的相关研究较多,但其与肺癌临床病理特征及化疗疗效的相关性报道却较为罕见。因此,本研究应用免疫组化检测 VEGFR2 和 p53 在 NSCLC 中的表达,分析其与临床病理特征的相关性以及含铂化疗方案的敏感性,旨在为肺癌的临床治疗决策提供一定的参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2014 年 1 月—2017 年 7 月在我院接受治疗并经病理确诊的 NSCLC 患者 158 例。所有患者均有完整的临床病理资料,其中男性 98 例,女性 60 例;年龄 32~82 岁,中位年龄 61 岁;腺癌 135 例,鳞

癌 12 例,其他类型 11 例。临床病理资料包括:年龄、性别、吸烟史、病理类型、肿瘤大小、区域淋巴结转移、远处转移、临床分期、肿瘤标志物及 Ki67 表达水平、化疗方案及近期疗效等。本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 免疫组化染色 将获得的标本用 10% 的福尔马林固定,石蜡包埋,切片,厚度为 4 μm ,按试剂盒说明书进行操作。试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.2.2 结果判断 由两位经验丰富的病理医师分别对染色结果进行评估。每张切片镜下随机选择 5 个高倍视野($\times 400$),每个视野计数 100 个细胞,以各个视野中阳性细胞的平均百分率作为该切片的阳性细胞百分率。无阳性细胞,计 0 分;阳性细胞 < 30%,计 1 分;阳性细胞为 30%~70%,计 2 分;阳性细胞 > 70%,计 3 分。染色强度以多数细胞呈现的染色特征为标准,无染色,计 0 分;淡黄色,计 1 分;棕黄色,计 2 分;棕褐色,计 3 分。以阳性细胞百分率和染色强度评分之和来判定结果,即 0 分为阴性、1~2 分为弱阳性(+),3~4 分为中度阳性(++),5~6 分为强阳性(+++), ≤ 2 分为低表达、> 2 分为高表达。

1.3 化疗方案和疗效评估 158 例患者中有 52 例为 III B–IV 期,其中 33 例接受至少 2 个周期的含铂方案(紫杉醇 $175\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\text{ d1}$ +顺铂 $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\text{ d1}$ 或卡铂 $\text{AUC}=5\text{ d1}$,吉西他滨 $1250\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\text{ d1}$ 、 d8 +顺铂 $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\text{ d1}$ 或卡铂 $\text{AUC}=5\text{ d1}$,培美曲塞 $500\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\text{ d1}$ +顺铂 $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\text{ d1}$ 或卡铂 $\text{AUC}=5\text{ d1}$)化疗,每 3 周为 1 个周期。所有患者治疗前完善常规检查和基线评估,每 2 个周期进行一次疗效评估。采用修订的实体瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)评估疗效。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2

检验,以比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示相对危险度。所有统计学检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

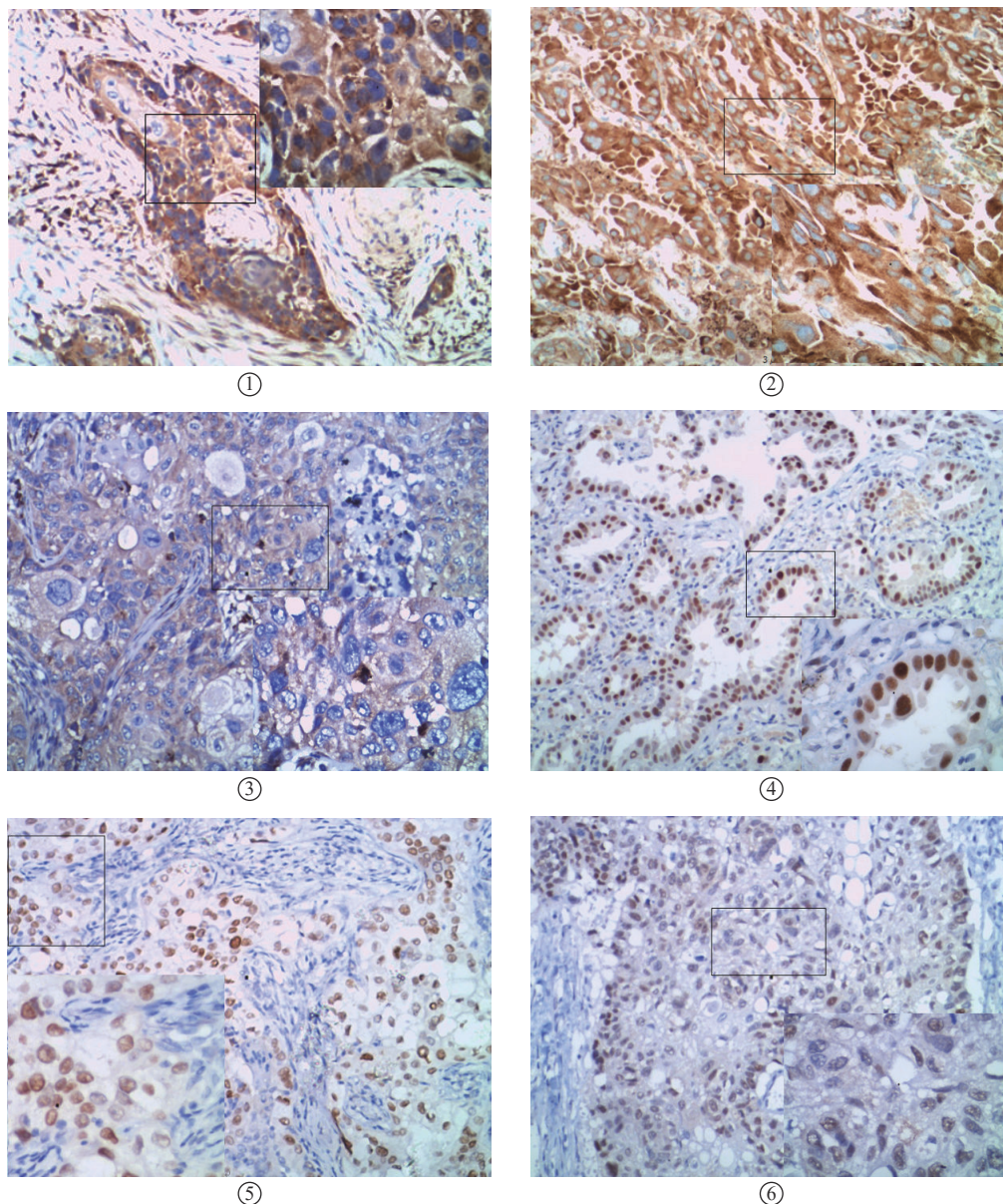
2 结果

2.1 VEGFR2 和 p53 在不同病理类型 NSCLC 中的表达

VEGFR2 在 NSCLC 中的阳性表达率高达

94.3%,其高表达率为 38.6%,而 p53 在 NSCLC 中的阳性表达率为 67.7%,其高表达率为 23.4%。两者在不同病理类型 NSCLC 中的表达比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(图 1、表 1)。

2.2 VEGFR2 和 p53 与 NSCLC 临床病理特征的相关性分析 VEGFR2 在 II-IV 期、伴肾上腺转移患者中的高表达率显著高于 I 期、无远处转移的患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。p53 在有淋巴结转



注:VEGFR2 主要表达于细胞膜和细胞质,p53 主要表达于细胞核。① VEGFR2 在肺鳞癌中高表达;② VEGFR2 在肺腺癌中高表达;③ VEGFR2 在肺鳞癌中低表达;④ p53 在肺腺癌中高表达;⑤ p53 在肺腺癌中低表达;⑥ p53 在肺鳞癌中低表达。

Note: VEGFR2 was mainly expressed in membrane and cytoplasm of tumor cell, and p53 was mainly expressed in nuclei. ① High expression of VEGFR2 in squamous carcinoma; ② High expression of VEGFR2 in adenocarcinoma; ③ Low expression of VEGFR2 in adenocarcinoma; ④ High expression of p53 in adenocarcinoma; ⑤ Low expression of p53 in adenocarcinoma; ⑥ Low expression of p53 in squamous carcinoma.

图 1 VEGFR2 和 p53 在不同病理类型 NSCLC 中的表达

Fig. 1 Expressions of VEGFR2 and p53 protein in different pathological types of NSCLC

表1 VEGFR2和p53在不同病理类型NSCLC中的表达[例(%)]
Tab. 1 Expressions of VEGFR2 and p53 in different pathological types of NSCLC [n (%)]

病理类型	VEGFR2				p53			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++
腺癌(n=135)	7(5.2)	74(54.8)	23(17.0)	31(23.0)	45(33.3)	67(49.6)	12(8.9)	11(8.1)
鳞癌(n=12)	1(8.3)	7(58.3)	1(8.3)	3(25.0)	4(33.3)	4(33.3)	2(16.7)	2(16.7)
其他(n=11)	1(9.1)	7(63.6)	2(18.2)	1(9.1)	2(18.2)	9(81.8)	0	0
χ^2	2.049				7.322			
P	0.915				0.292			

移、有肺内转移、Ⅱ-Ⅳ期患者中的高表达率显著高于无淋巴结转移、无远处转移、Ⅰ期患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。VEGFR2 和 p53 在不同性

别、年龄、吸烟史、病理类型、肿瘤大小、远处转移患者间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$) (表2、表3)。

表2 VEGFR2和p53的表达与NSCLC临床病理特征的关系[例(%)]
Tab. 2 Association of the expressions of VEGFR2 and p53 with the clinical characteristics [n (%)]

临床病理特征		VEGFR2		χ^2	P	p53		χ^2	P
		低表达	高表达			低表达	高表达		
性别	男	65(66.3)	33(33.7)	2.651	0.104	77(78.6)	21(21.4)	3.431	0.064
	女	32(53.3)	28(46.7)			54(90.0)	6(10.0)		
年龄/岁	≤60	42(59.2)	29(40.8)	0.272	0.602	55(78.6)	15(21.4)	1.671	0.196
	>60	55(63.2)	32(36.8)			76(86.4)	12(13.6)		
吸烟史	无	54(56.3)	42(43.7)	2.729	0.099	49(79.0)	13(21.0)	1.084	0.298
	有	43(69.4)	19(30.6)			82(85.4)	14(14.6)		
病理类型	腺癌	81(60.0)	54(40.0)	0.848	0.655	112(83.0)	23(17.0)	4.502	0.105
	鳞癌	8(66.7)	4(33.3)			8(66.7)	4(33.3)		
	其他	8(72.7)	3(27.3)			11(100.0)	0		
肿瘤大小	T1+T2	82(65.1)	44(34.9)	3.658	0.059	105(83.3)	21(16.7)	0.078	0.780
	T3+T4	15(46.9)	17(53.1)			26(81.3)	6(18.7)		
淋巴结转移	无	61(67.0)	30(33.0)	2.881	0.090	82(90.1)	9(9.9)	7.848	0.005
	有	36(53.7)	31(46.3)			49(73.1)	18(26.9)		
远处转移	无	70(62.5)	42(37.5)	0.199	0.655	97(86.6)	15(13.4)	3.709	0.054
	有	27(58.7)	19(41.3)			34(73.9)	12(26.1)		
临床分期	Ⅰ	48(73.8)	17(26.2)	7.226	0.007	61(93.8)	4(6.2)	9.319	0.002
	Ⅱ-Ⅳ	49(52.7)	44(47.3)			70(75.3)	23(24.7)		

表3 VEGFR2和p53的表达与NSCLC远处转移的关系[例(%)]
Tab. 3 Association of the expressions of VEGFR2 and p53 with distant metastasis [n (%)]

转移部位	VEGFR2		χ^2	P	p53		χ^2	P
	低表达	高表达			低表达	高表达		
M0	70(62.5)	42(37.5)	0.097	0.756	97(86.6)	15(13.4)	4.153	0.042
肺	16(59.3)	11(40.7)			19(70.4)	8(29.6)		
骨	13(68.4)	6(31.6)			16(84.2)	3(15.8)		
脑	2(50.0)	2(50.0)			3(75.0)	1(25.0)		
肾上腺	2(25.0)	6(75.0)			6(75.0)	2(25.0)		
其他	7(50.0)	7(50.0)			11(78.6)	3(21.4)		

2.3 VEGFR2 和 p53 与血清肿瘤标志物的相关性分析

血清 CEA、CA199、CA125、CA153、NSE、SCC

水平在 VEGFR2、p53 不同表达状态的 NSCLC 患者之间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

表4 VEGFR2和p53的表达与NSCLC肿瘤标志物的关系[例(%)]

Tab. 4 Association of the expressions of VEGFR2 and p53 with the tumor biomarkers [n (%)]

变量		VEGFR2		χ^2	P	p53		χ^2	P
		低表达	高表达			低表达	高表达		
CEA	升高	29(60.4)	19(39.6)	0.028	0.868	36(78.3)	10(21.7)	0.991	0.320
	正常	68(61.8)	42(38.2)			95(84.8)	17(15.2)		
CA199	升高	14(66.7)	7(33.3)	0.628	0.428	18(85.7)	3(14.3)	0.134	0.714
	正常	73(57.5)	54(42.5)			113(82.5)	24(17.5)		
CA125	升高	7(41.2)	10(58.8)	3.285	0.070	14(82.4)	3(17.6)	0.004	0.948
	正常	90(63.8)	51(36.2)			117(83.0)	24(17.0)		
CA153	升高	5(38.5)	8(61.5)	2.597	0.107	7(87.5)	1(12.5)	0.125	0.723
	正常	92(61.3)	58(38.7)			124(82.7)	26(17.3)		
NSE	升高	10(66.7)	5(33.3)	0.195	0.659	12(80.0)	3(20.0)	0.099	0.753
	正常	87(60.8)	56(39.2)			119(83.2)	24(16.8)		
SCC	升高	10(66.7)	5(33.3)	0.195	0.659	13(86.7)	2(13.3)	0.165	0.685
	正常	87(60.8)	56(39.2)			118(82.5)	25(17.5)		

2.4 VEGFR2 与 p53、Ki67 的相关性分析 p53 和 Ki67 高表达患者和低表达患者的 VEGFR2 表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。VEGFR2 高表达患者的 p53 高表达率显著高于 VEGFR2 低表达患者($P<0.05$)(表5)。

2.5 VEGFR2 和 p53 与化疗近期疗效的相关性分析 33 例ⅢB-Ⅳ期患者接受至少 2 个周期含铂方案一线化疗,部分缓解(partial remission PR) 10 例(30.3%),疾病稳定(stable disease, SD) 14 例(42.4%),疾病进展(progressive disease, PD) 9 例(27.3%),不同疗效患者的 VEGFR2 表达水平比较,差异有统计学意义($P=0.040$)(表6)。VEGFR2 低表达患者与高表达患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为 3.2 个月、5.1 个月,差异有统计学意义($P=0.010$; $OR=1.83$, 95% CI : 0.46~

表5 VEGFR2表达与p53、Ki67表达的相关性分析[例(%)]

Tab. 5 Relationship between the expressions of VEGFR2 and the expressions of p53 or Ki67 [n (%)]

变量	VEGFR2		χ^2	P
	低表达	高表达		
p53			13.861	0.000
低表达	89(67.9)	42(32.1)		
高表达	8(29.6)	19(70.4)		
Ki67			5.329	0.021
<30%	57(68.7)	26(31.3)		
≥30%	38(50.7)	37(49.3)		

3.21)。p53 低表达患者与高表达患者的中位 PFS 分别为 4.3 个月、3.9 个月,两组间近期疗效和中位 PFS 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表6 VEGFR2和P53的表达水平与化疗近期疗效的关系[例(%)]

Tab. 6 Association of the expressions of VEGFR2 and p53 with the chemotherapeutic responses [n (%)]

近期疗效	VEGFR2		χ^2	P	p53		χ^2	P
	低表达	高表达			低表达	高表达		
PR	8(80.0)	2(20.0)	6.444	0.040*	9(90.0)	1(10.0)	1.211	0.546
SD	8(57.1)	6(42.9)			10(71.4)	4(28.6)		
PD	2(22.2)	7(77.8)			7(77.8)	2(22.2)		

3 讨论

VEGF-VEGFR 信号通路是肿瘤血管生成过程中最重要的信号通路。VEGFR 家族成员包括 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3, 其中, VEGFR2 的生物学活性最强。VEGFR2 在肺癌组织中的高表达与肿瘤进展密切相关^[8-9]。本研究中, VEGFR2 在 NSCLC 患者中的高表达率为 38.6% (61/158), 其高表达与临床分期相关, 提示 VEGFR2 可能参与了 NSCLC 的发生发展, 与相关研究结果类似^[10-11]。另有研究显示, VEGFR2 在合并胸膜转移的 NSCLC 患者中高表达^[12]。由于本研究纳入的合并胸膜转移病例太少, 未能进一步统计分析, 但在 8 例合并肾上腺转移的 NSCLC 患者中, VEGFR2 高表达 6 例, 提示合并肾上腺转移的晚期 NSCLC 患者可能从抗血管生成药物治疗中获益更多。

p53 蛋白参与了细胞周期调控、DNA 损伤修复以及诱导细胞凋亡等众多生物学功能^[13], 野生型 p53 蛋白半衰期短、稳定性差, 不易检测, 临床可检测到的 p53 蛋白为突变型^[14-15]。王慧敏等^[16]研究发现, p53 在早期肺癌患者中的高表达率为 35.3%, 其中 I 期患者的高表达率为 27.7%, II 期患者的高表达率为 52.4%, 并认为 p53 高表达与早期肺癌患者的年龄、性别、病理类型及预后均无关。但也有研究表明, p53 高表达是 NSCLC 尤其是肺腺癌发生远处转移的重要预测因子^[17]。本研究中, p53 蛋白在 NSCLC 患者中的高表达率为 17.1% (27/158), 与淋巴结转移、临床分期相关, 提示 p53 蛋白高表达可能是 NSCLC 恶性程度的有效预测指标; 肺内转移患者的 p53 高表达率为 29.6% (8/27), 显著高于无远处转移患者 p53 高表达率 [13.4% (15/112)], 支持 Xu 等^[17]的研究结果。

VEGF-VEGFR 信号传导通路与 p53 关系密切^[18], 突变型 p53 蛋白可通过转录因子 SP1、E2F 上调 VEGFR2 表达, 促进新生血管生成^[19], 并激活 Ki67, 加速肿瘤细胞的增殖并抑制其凋亡^[20]。基于这些研究结果, 我们进一步评估了 VEGFR2 与 p53 和 Ki67 的相关性, 结果显示, VEGFR2 与 p53、Ki67 的表达均呈正相关, 其相互作用可能有助于促进肿瘤进展, 间接证实了上述研究的结论。血清肿瘤标志物是动态监测肺癌患者病情变化的重要指标, VEGFR2、p53 及血清肿瘤标志物联合检测可能有助于肺癌的诊断及治疗监测^[20]。本研究中, 6 个常见肺癌

标志物的血清水平与 VEGFR2、p53 的表达均无相关性, 这可能与入组的早期患者较多有关, 有待于今后扩大样本量进一步探索。

目前, VEGFR2 与肺癌患者化疗敏感性的关系并未引起重视。有研究认为, VEGFR2 的基因多态性与 NSCLC 含铂一线化疗的疗效相关^[21], VEGFR2 过表达与铂类耐药可能相关, 并提示小细胞肺癌患者的预后不良^[22]。本研究结果显示, 接受含铂方案化疗的患者中, 疗效为 PR 的患者 VEGFR2 高表达率显著低于 SD 或 PD 的患者, 提示 VEGFR2 高表达患者可能对含铂方案的敏感性较低, 支持上述研究结果。目前, p53 与化疗的相关性存在较多争议。有研究认为, 存在 p53 突变的肺癌患者化疗敏感性较低, 且易发生远处转移, 提示突变型 p53 是预后不良的指标^[23]。但也有研究认为, p53 高表达与接受含铂双药化疗的晚期 NSCLC 患者的预后无关^[24]。还有研究显示, p53 高表达可能提示 NSCLC 患者对吉西他滨联合顺铂化疗方案较敏感^[25]。本研究结果显示, p53 蛋白的表达状态与含铂方案治疗 NSCLC 的近期疗效无关。

综上所述, VEGFR2 高表达与 NSCLC 患者的临床分期以及对含铂方案的敏感性较低相关, p53 高表达与 NSCLC 患者的淋巴结转移、临床分期相关, VEGFR2 和 p53 联合检测可能有助于 NSCLC 患者的个体化治疗。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2013 [J]. Cancer Lett, 2017, 401: 63-71. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.04.024.
- [2] AGUILAR-CAZARES D, CHAVEZ-DOMINGUEZ R, CARLOS-REYES A, et al. Contribution of angiogenesis to inflammation and cancer [J]. Front Oncol, 2019, 9: 1399. DOI: 10.3389/fonc.2019.01399.
- [3] COHEN B, TEMPELHOF H, RAZ T, et al. BACH family members regulate angiogenesis and lymphangiogenesis by modulating VEGFC expression [J]. Life Sci Alliance, 2020, 3(4): e202000666. DOI: 10.26508/lsa.202000666.
- [4] SADREMOMTAZ A, MANSOURI K, ALEMZADEH G, et al. Dual blockade of VEGFR1 and VEGFR2 by a novel peptide abrogates VEGF-driven angiogenesis, tumor growth, and metastasis through PI3K/AKT and MAPK/ERK1/2 pathway [J]. Biochim et Biophys Acta BBA Gen Subj, 2018, 1862(12): 2688-2700. DOI: 10.1016/j.bbagen.2018.08.013.
- [5] ZHOU X, HAO Q, LU H. Mutant p53 in cancer therapy: the barrier or the path [J]. J Mol Cell Biol, 2019, 11(4): 293-305. DOI: 10.1093/jmcb/mjy072.
- [6] MA X L, LE TEUFF G, LACAS B, et al. Prognostic and predictive effect of TP53 mutations in patients with non-small

- cell lung cancer from adjuvant cisplatin-based therapy randomized trials: a LACE-Bio pooled analysis [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(6): 850–861. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.02.002.
- [7] LIU X, LIN X J, WANG C P, et al. Association between smoking and p53 mutation in lung cancer: a meta-analysis [J]. *Clin Oncol*, 2014, 26(1): 18–24. DOI: 10.1016/j.clon.2013.09.003.
- [8] BONNESEN B, PAPPOT H, HOLMSTAV J, et al. Vascular endothelial growth factor A and vascular endothelial growth factor receptor 2 expression in non-small cell lung cancer patients: relation to prognosis [J]. *Lung Cancer*, 2009, 66(3): 314–318. DOI:10.1016/j.lungcan.2009.02.013.
- [9] DENG L L, DENG H B, LU C L, et al. Differential molecular markers of primary lung tumors and metastatic sites indicate different possible treatment selections in patients with metastatic lung adenocarcinoma [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(2): 197–205. DOI: 10.1007/s12094-018-1906-4.
- [10] YUAN X H, YANG J, WANG X Y, et al. Association between *EGFR/KRAS* mutation and expression of VEGFA, VEGFR and VEGFR2 in lung adenocarcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2105–2112. DOI: 10.3892/ol.2018.8901.
- [11] IMAI H, SHIMIZU K, KAWASHIMA O, et al. Clinical significance of various drug-sensitivity markers in patients with surgically resected pulmonary pleomorphic carcinoma [J]. *Cancers*, 2019, 11(11): 1636. DOI: 10.3390/cancers11111636.
- [12] SI X Y, ZHANG L, WANG H P, et al. Quality of life results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center phase III trial of anlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 122: 32–37. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.05.013.
- [13] ZAROGOULIDIS K, ELEFTHERIADOU E, KONTAKIOTIS T, et al. Long acting somatostatin analogues in combination to antineoplastic agents in the treatment of small cell lung cancer patients [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(1): 84–88. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.09.014.
- [14] TANG Q S, SU Z Y, GU W, et al. Mutant p53 on the path to metastasis [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(1): 62–73. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.11.004.
- [15] WU M, ZHANG Z H, MA F X, et al. Association between TAp73, p53 and VASH1 expression in lung adenocarcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5175–5180. DOI: 10.3892/ol.2018.7912.
- [16] 王慧敏, 冯久贤, 张雪艳, 等. ERCC1、RRM1 和 p53 表达与 I–II 期肺癌术后预后相关性分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(5): 387–395. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2009.05.003.
- [17] XU F, LIN H Y, HE P, et al. A *TP53*-associated gene signature for prediction of prognosis and therapeutic responses in lung squamous cell carcinoma [J]. *OncoImmunology*, 2020, 9(1): 1731943. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1731943.
- [18] WHELER J J, JANKU F, NAING A, et al. *TP53* alterations correlate with response to VEGF/VEGFR inhibitors: implications for targeted therapeutics [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(10): 2475–2485. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-16-0196.
- [19] SCHWAEDERLÉ M, LAZAR V, VALIDIRE P, et al. VEGF-A expression correlates with *TP53* mutations in non-small cell lung cancer: implications for antiangiogenesis therapy [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(7): 1187–1190. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-2305.
- [20] FU S, HOU M M, NAING A, et al. Phase I study of pazopanib and vorinostat: a therapeutic approach for inhibiting mutant p53-mediated angiogenesis and facilitating mutant p53 degradation [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5): 1012–1018. DOI: 10.1093/annonc/mdv066.
- [21] SULLIVAN I, RIERA P, ANDRÉS M, et al. Prognostic effect of VEGF gene variants in metastatic non-small-cell lung cancer patients [J]. *Angiogenesis*, 2019, 22(3): 433–440. DOI: 10.1007/s10456-019-09668-y.
- [22] ZAROGOULIDIS K, ELEFTHERIADOU E, KONTAKIOTIS T, et al. Long acting somatostatin analogues in combination to antineoplastic agents in the treatment of small cell lung cancer patients [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(1): 84–88. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.09.014.
- [23] TOMASINI P, MASCAUX C, JAO K, et al. Effect of coexisting *KRAS* and *TP53* mutations in patients treated with chemotherapy for non-small cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(3): e338–e345. DOI: 10.1016/j.clc.2018.12.009.
- [24] LEE H W, CHOI Y W, HAN J H, et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 protein predicts poor outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based doublet chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(3): 377–382. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.12.005.
- [25] CORTINOVIS D L, ANDRIANI F, LIVIO A, et al. FHIT and p53 status and response to platinum-based treatment in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(5): 342–348. DOI: 10.2174/156800908785133204.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 闫其星, 李永富, 王炳淑, 等. VEGFR2、p53 在非小细胞肺癌中的表达及其与临床特征和化疗疗效的相关性[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(3): 338–344. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.03.12.

Cite this article as: YAN Qixing, LI Yongfu, WANG Bingshu, et al. Expressions of VEGFR2 and p53 and their relationship with clinical characteristics and chemotherapeutic response in non-small cell lung cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(3): 338–344. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.03.12.