

Küçük hücreli akciğer kanserinde anjiogenik faktörler (VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2)

Angiogenic factors in small cell lung cancer (VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2)

Hilal OĞUZ SOYDİNÇ,¹ Derya DURANYILDIZ,¹ Elif BİLGİN,¹ Faruk TAŞ,² Vildan YASASEVER¹

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, ¹Temel Onkoloji Anabilim Dalı, ²Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul

AMAÇ

Anjiogenez, metastazda önemli rol oynar. Anjiogenik faktörlerin en önemlisi vasküler endotelial büyüme faktörüdür. (VEGF). VEGF kapillerlerin geçirgenliğini artıran anjiogenik faktörlerden biridir. Endotel hücreler için mitojenik ve anjiogenik etkiye sahiptir. VEGF'nin pankreas kanseri, akciğer kanseri, malign melanom ve fibrosarkomlarda önemli olduğu bildirilmiştir. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hızlı büyüyen, çabuk metastaz yapan bir kanserdir. Çalışmamızda KHAK'li hastalarda, VEGF ve reseptörleri VEGFR-1 (fms-related tyrosine kinase/FLT-1) ve VEGFR-2'nin (kinase insert domain receptor/KDR) serum düzeyleri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubumuz 60 KHAK hastası ve 20 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Serum düzeyleri 'enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA) ile ölçüldü.

BULGULAR

VEGF ($p<0.001$) ve reseptörleri ($p<0.001$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

SONUÇ

Elde edilen veriler doğrultusunda anjiyogenik faktörlerin hastaya uygulanacak antianjiyogenik tedavinin kararının verilmesinde kullanılabileceği görüşüne varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Küçük hücreli akciğer kanseri; vasküler endotelial büyüme faktörü; VEGF reseptörleri.

OBJECTIVES

Angiogenesis has an important role in metastasis. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the angiogenic factors that has the ability to increase the permeability of capillary blood vessels. Its mitogenic and angiogenic activities are specific for endothelial cells. VEGF was secreted both from normal and tumor cells. Small cell lung cancer (SCLC) is one of the main types of lung cancer that grows and spreads quickly. In this study, we investigated VEGF and its receptors VEGFR-1 (fms-related tyrosine kinase/FLT-1) and VEGFR-2 (kinase insert domain receptor/KDR) in SCLC.

METHODS

Our study group consisted of 60 SCLC patients and 20 healthy subjects. The serum levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS

Serum levels of VEGF ($p<0.001$) and its receptors ($p<0.001$) were significantly higher in patients than controls before chemotherapy.

CONCLUSION

Our data indicate that coexpression of serum levels of VEGF and its receptors can be used for deciding the antiangiogenic therapy.

Key words: Small cell lung cancer; vascular endothelial growth factor; VEGF receptors.

Anjiogenez, çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda mevcut damar sisteminden yeni kan damarlarının oluşmasıdır.^[1] Anjiogenez organizmanın yaşam süresince öncelikle embriyonik gelişim, daha sonraları ise ovülasyon, endometrium rejenerasyonu, normal doku büyümesi, yara iyileşmesi gibi pek çok fizyolojik olaylarla birlikte birçok hastalıkta etkili olmaktadır.

Tümör anjiogenezi ise tümör büyümesi, metastazın saptanması ve izlenmesinde önemlidir.

1-2 mm'den küçük tümörler çevre dokudan beslenebilirlerken, daha büyük tümörler beslenemez ve bu nedenle yeni kapiller ağı oluştururlar. Tümör, daha sonra farklı başka faktörlerin de etkisi ile çevre dokuya ve/veya yakınındaki damar içine geçerek dolaşım ile uzak dokuya giderek yerleşir.

Tümörden salgılanan ve anjiogenezi uyardığı düşünülen faktörler arasında fibroblast büyüme faktörü (FGF), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sayılabilir.^[2]

Endotel hücreleri üzerinde etkili olan bu önemli büyüme faktörlerinden biri de vasküler endotelial growth faktör (VEGF) dür. Endotelial hücre çoğalmasını ve anjiogenezi uyararak, damarlanmayı düzenleyen VEGF, 45 kDaltonluk heparin bağlayıcı glikoprotein yapısında bir moleküldür; vasküler permeabiliteyi artırıcı, hücre migrasyonu ile apoptozisi uyarıcı özellikleri bilinmektedir. VEGF reseptörleri üç tiptir. Reseptörlerin genel özellikleri, Ig G benzeri ekstrasellüler bölgeye sahip olmaları ve tirozin kinaz aktivitesi göstermeleridir. VEGFR-1 (fms-related tyrosine kinase/FLT-1) ve VEGFR-2 (kinase insert domain receptor/KDR) damar formasyonunda rol oynarlar. VEGFR-3 ise lenfatik çoğalma ile ilişkilidir.^[3-6]

Çeşitli patolojik olaylarda önemli olan anjiogenez son yıllarda tümör tedavisinde de hedef olarak görülmektedir.^[1,7] Özellikle hematojen yayılım gösteren kanser tiplerinde anjiogenez daha da önemli role sahiptir. Tümör anjiogenezi, hastalığın prognozuna, progresyonuna ve metastazın gelişmesine yol açan önemli bir olaydır. Bu nedenle son yıllarda tümör izlenmesi ve tedavi çalışmaları bu

konuda yeni moleküllerin ve ilaçların gelişimine yönelmiştir.

Akciğer kanseri 50-80 yaş grubu arasında kanserden ölümlerde ilk sırayı alan bir tümör tipidir. Her yıl yeni kanser vakalarının %15'ini, tüm kanser ölümlerinin %18'ini oluşturmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki büyük grup altında tedavi edilmektedir. Bu iki tip kanserin tedavi protokolleri birbirinden farklıdır.^[8]

Bu çalışmadaki amacımız KHAK'li hastalarda VEGF ve reseptörlerinin tedavi öncesi ve sonrası serum düzeylerinin belirlemek, hastalığın tedavi takibinde kullanılabilecek yeni bir hedef olup, olmayacağını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu Ocak 2010 ile Ocak 2011 tarihleri arasında hastanemize başvuran 10'u sınırlı, 50'si yaygın evre olmak üzere 60 (52 erkek, 8 kadın) küçük hücreli akciğer kanseri tanısı konmuş hasta (yaş ortalaması: 51.2±9.8) ve 20 sağlıklı kişiden (yaş ortalaması: 45.6±3.6) oluşturuldu.

Hastalara 3 haftada bir toplam 4 kür sisplatin (1. günde 75 mg/m²) ve etoposide (1.-3. günlerde 120 mg/m²) uygulandı. Sınırlı evreli hastalara ayrıca radyoterapi (50.4 Gy) uygulandı.

Metabolik bozukluklar dışlama kriteri olarak alınmadı.

Hastalardan kemoterapi öncesi ve sonrasında alınan kanlardan ayrılan serumlar, gerekli test sayısı tamamlanıncaya kadar -20°C'de saklandı.

VEGF, VEGFR -1 ve VEGFR -2 (R&D Systems Inc. MN55413, U.S.A.) serum düzeyleri kantitatif sandviç immunoassay yöntemiyle belirlendi. Testlere özgü antikor kaplı mikrokuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlendi. Antijenin bağlı antikorla bağlanması beklendikten sonra yıkama yapıldı. Yıkamadan sonra VEGF için özel enzime bağlı poliklonal antikor; VEGFR -1 ve VEGFR -2'ye özgü ayrı ayrı monoklonal antikorlar eklendi. 2. yıkama işleminden sonra substrat ilave edilmiş ve reaksiyonun tamamlanması beklendi. Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan renk yoğunluğuna bağlı olarak antijen miktarları spektrofotometrede

Tablo 1

Parametrelere ait aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri

Parametreler	Hasta TÖ (n=60) m (min-maks)	Hasta TS (n=60) m (min-maks)	p
VEGF (ng/mL)	1.20 (0.15-3.81)	1.13 (0.04-3.0)	p=0.412
VEGF-R1 (ng/mL)	0.09 (0.02-0.34)	0.06 (0.02-0.19)	p=0.183
VEGF-R2 (ng/mL)	11.55 (6.45-25.5)	12.43 (4.5-30)	p=0.851

(Rayto, RT-1904C Chemistry Analyzer) absorbans olarak okundu.

Her üç test için konsantrasyonları bilinen standartlar yardımıyla ayrı ayrı standart eğriler çizildi ve her bir örnekteki antijen konsantrasyonları bu standart eğriler yardımıyla ng/ml olarak hesaplandı.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 16 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak verildi. Değişkenler gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılandı. $p < 0.05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. En uygun sınır değeri belirlenmesinde ROC eğrisi analizi yapıldı.

Rapor taslakları STARD grubunun kriterlerine göre oluşturuldu.^[9]

BULGULAR

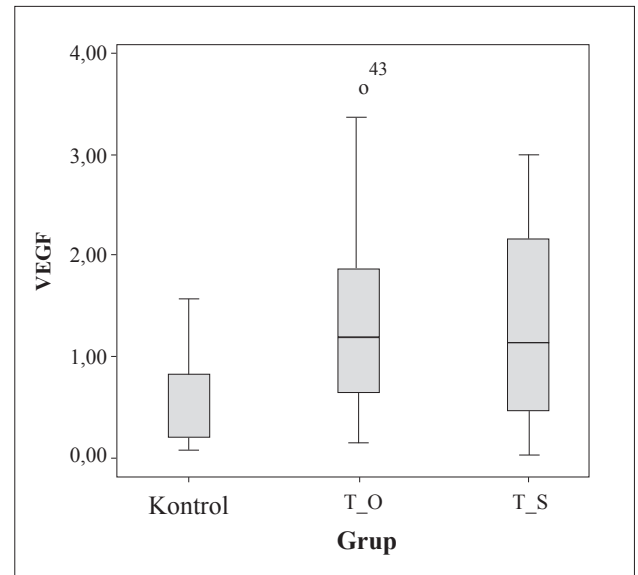
VEGF, VEGF - R1 ve VEGF - R2'nin kontrol grubu ve hasta gruplarına ait aritmetik ortalama, ortanca ve standart sapma düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

Kontrol grubunun (n=20) ortanca, minimum ve maksimum değerleri VEGF için 0.22 (0.09-1.6), VEGF-R1 için 0.02 (0.01-0.17), VEGF-R2 için 7.44 (0.4-15) olarak bulundu. Hasta grubunda tedavi öncesi VEGF, VEGF-R1 ve VEGF-R2 düzeyleri kontrol grubuna oranla ileri derecede yüksek ($p < 0.001$) bulunurken, kemoterapi sonrası her-

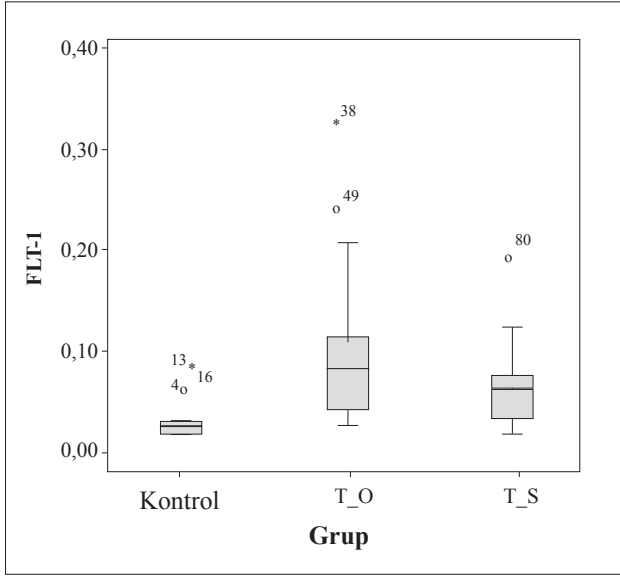
hangi bir değişiklik gözlenmedi (VEGF: $p=0.412$; VEGF-R1: $p=0.183$; VEGF-R2: $p=0.851$).

Gruplara göre serum VEGF, VEGFR-1 ve VEGF-R2 düzeyleri şekilde gösterilmiştir (Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3).

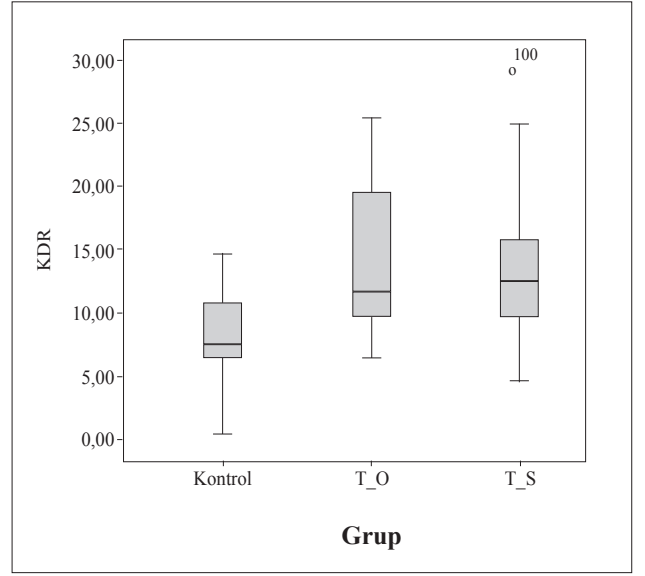
Çizilen ROC eğrisiyle belirlenen üst sınırlar VEGF için 0.84 ng/ml, VEGF-R1 için 0.03 ng/ml ve VEGF-R2 için 10.24 ng/ml'dir. Eğrinin altındaki alan (AUC) VEGF için %80.8 (%95 güvenirlilik aralığı: 69.1-92.4), VEGF-R1 için %86 (%95 güvenirlilik aralığı: 73.7-98.3) ve VEGF-R2 için %81.3 (%95 güvenirlilik aralığı: 69-93.6) olarak bulundu. Belirlenen üst sınır değerlerine göre özgüllük ve duyarlılıklar VEGF için %75 ve %71.8, VEGF-R1 için %75 ve %89.7, VEGF-R2 için %75 ve %64.1 olarak bulundu (Şekil 4).



Şekil 1. Gruplara göre serum VEGF düzeyleri.



Şekil 2. Gruplara göre serum VEGFR-2 düzeyleri.



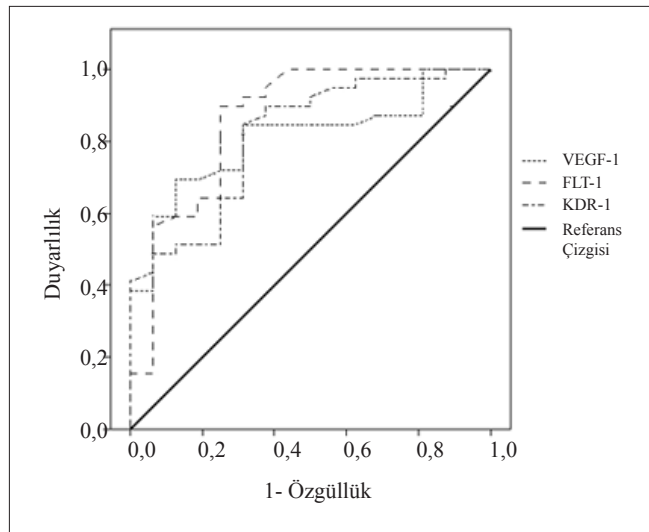
Şekil 3. Gruplara göre serum VEGFR-3 düzeyleri.

TARTIŞMA

En önemli anjiogenik faktörlerden olan VEGF'in ekspresyonu akciğer kanserini de içeren pek çok kanser tipinde gözlenmektedir.^[10] Anjiogenik faktörlerin anjiogenik aktiviteyi ve tümör büyümesini düzenlemesine rağmen pek çok kanser tipindeki önemi tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda dolaşımdaki VEGF seviyesinin, tümörün anjiogenik aktivitesinin önemli bir göstergesi olduğu düşünüldüğünden bu konuda çok fazla çalışma

yapılmaktadır. Yapılan çalışmaların pek çoğunda da serum VEGF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yüksek VEGF seviyelerinin de kötü prognoz ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur.^[11-18]

Otuz sekiz benign akciğer hastalığı olan hasta ile 45 KHAK'li hastanın tedavi öncesi serum VEGF düzeylerinin belirlenip 32 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada ise KHAK'li hasta-



Şekil 4. Gruplara göre çizilen ROC eğrisi.

larda serum VEGF düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^[19]

Ayrıca, yaygın hastalıkta sınırlı hastalığa göre daha yüksek VEGF düzeyleri olduğu belirlenmiştir. Artmış serum VEGF düzeyi olan hastaların hem progresyonsuz yaşam sürelerinin, hem de sağkalımlarının VEGF düzeyi normal olan hastalardan daha kısa olduğu da gözlenmiş ve serum VEGF düzeylerinin küçük hücreli akciğer kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.^[17]

Yirmi dört küçük hücreli dışı, 13 küçük hücreli akciğer kanserli hastada ve 10 sağlıklı kontrolde serum VEGF ve VEGF-R1 düzeylerinin ELISA yöntemi ile belirlendiği bir çalışmada serum VEGF düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuşken, VEGF-R1 düzeylerinde istatistiksel anlamlılık belirlenmemiştir. Hastalığın histolojik tipine göre bakıldığında da istatistiksel anlamlılık yokken, çapı 7.5 cm'den büyük tümörlerde VEGF düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu verilere göre VEGF, reseptörlerine göre klinikte kullanılması daha yararlı bir belirleyici olarak düşünülmüştür.^[20] Bizim çalışmamızda ise hem VEGF hem de reseptörleri hastalarda kontrollere göre yüksek bulunmuştur.

Kırk dört küçük hücreli dışı, 36 küçük hücreli akciğer kanserli hastada VEGF-R2 düzeylerinin ELISA yöntemi ile belirlendiği bir çalışmada kemoterapi sonrası serum VEGF-R2 düzeyinin progresyon gösteren hastalarda kısmi remisyon gösteren hastalara göre daha yüksek olduğu, sağlıklı kontrollere göre her iki grubun da serum VEGF-R2 düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre kemoterapi sırasında serum VEGF-R2 düzeyinin yükselmesinin hastalığın progresyonuyla ilgili belirleyici olabileceği düşünülmüştür.^[21] Ancak bizim çalışmamızda bu çalışmanın aksine VEGF-R2 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Anjiogenez, aktivatör ve inhibitörlerin arasındaki dengeye bağlı olarak düzenlenmektedir. Tümör dokusu gibi hızla çoğalan hücre ortamında bu denge anjiogenez lehine bozulmaktadır. Bu noktada antianjiogenik ajanlar tedavi seçeneği olarak

devreye girer (İbrahim Güllü'nün sunumundan değiştirerek yazdım, literatür bulamadım).

Antianjiogenik tedavinin tek başına veya sitotoksik tedavi ile birlikte uygulama çalışmaları devam etmektedir. Bazı deneysel çalışmalarda sitotoksik tedavi ile beraber uygulandığında tam yanıt sağladığı gözlemlenmiştir.^[22,23]

Yüz iki KHAK hastasıyla yapılan randomize faz II çalışmasında bir anti-VEGF ajan olan bevacizumab'ın cisplatin veya carboplatin+etoposid ile birlikte verildiğinde progresyonsuz sağkalımı arttırdığı belirtilmiştir.^[24]

Yedi yüz yirmi dört KHAK'li ve 722 KHDAK'li hastayla yapılan faz III çalışmada antianjiogenik etkinliği olduğu düşünülen thalidomid'in kemoterapiyle kombine verildiğinde KHAK'li ve KHDAK'li hastaların serum VEGF ve diğer anjiogenik faktör düzeylerinde yalnızca kemoterapi alan hastalara göre anlamlı bir değişiklik sağlandığı gözlemlenmiştir.^[25]

Başta bevacizumab olmak üzere diğer antianjiogenik ajanlar üzerinde birçok faz II ve faz III çalışma devam etmektedir. Çalışmaların bazılarının sonuçları hayal kırıklığı yaratsa da^[26,27] bazı biyobelirteçler ve radyolojik teknikler gelecekte anti-anjiyogenik tedavilerin kullanımını yönlendirmek için yararlı olabilir.^[28]

Çalışmamızda VEGF ve reseptörlerinin serum düzeylerinin ileri evre akciğer kanserli hastalarda yüksek düzeyde bulunması, kanser hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunda önemli olduğunu, özgüllük ve duyarlılıklarının yüksek olması, hastaya uygulanacak antianjiogenik tedavinin kararının verilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Fakat bu parametreler kemoterapi ile değişiklik göstermediğinden tedavi takibinde faydalanılabilecek belirleyicilerdir.

KAYNAKLAR

1. Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med* 1998;49:407-24.
2. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1207-25.
3. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18(1):4-25.

4. Ogawa S, Oku A, Sawano A, Yamaguchi S, Yazaki Y, Shibuya M. A novel type of vascular endothelial growth factor, VEGF-E (NZ-7 VEGF), preferentially utilizes KDR/Flk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain. *J Biol Chem* 1998;273(47):31273-82.
5. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;237:1-30.
6. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res* 2000;60(2):203-12.
7. Rhee J, Hoff PM. Angiogenesis inhibitors in the treatment of cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(10):1701-11.
8. Topuz E, Aydın A. Akciğer kanseri. İçinde: Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN, editörler. *Klinik onkoloji. İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları* (06); 2000. s. 82-9.
9. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Fam Pract* 2004;21(1):4-10.
10. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology* 2005;69:4-10.
11. Mall JW, Schwenk W, Philipp AW, Meyer-Kipker C, Mall W, Müller J, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels correlate better with tumour stage in small cell lung cancer than albumin, neuron-specific enolase or lactate dehydrogenase. *Respirology* 2002;7(2):99-102.
12. Salven P, Ruotsalainen T, Mattson K, Joensuu H. High pre-treatment serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) is associated with poor outcome in small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 1998;79(2):144-6.
13. Ma PC, Blaszkowsky L, Bharti A, Ladanyi A, Kraeft SK, Bruno A, et al. Circulating tumor cells and serum tumor biomarkers in small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2003;23(1A):49-62.
14. Takigawa N, Segawa Y, Fujimoto N, Hotta K, Eguchi K. Elevated vascular endothelial growth factor levels in sera of patients with lung cancer. *Anticancer Res* 1998;18(2B):1251-4.
15. Matsuyama W, Hashiguchi T, Mizoguchi A, Iwami F, Kawabata M, Arimura K, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor dependent on the stage progression of lung cancer. *Chest* 2000;118(4):948-51.
16. Lucchi M, Mussi A, Fontanini G, Faviana P, Ribecchini A, Angeletti CA. Small cell lung carcinoma (SCLC): the angiogenic phenomenon. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(6):1105-10.
17. Hasegawa Y, Takanashi S, Okudera K, Kumagai M, Hayashi A, Morimoto T, et al. Vascular endothelial growth factor level as a prognostic determinant of small cell lung cancer in Japanese patients. *Intern Med* 2005;44(1):26-34.
18. Tanno S, Ohsaki Y, Nakanishi K, Toyoshima E, Kikuchi K. Human small cell lung cancer cells express functional VEGF receptors, VEGFR-2 and VEGFR-3. *Lung Cancer* 2004;46(1):11-9.
19. Kishiro I, Kato S, Fuse D, Yoshida T, Machida S, Kaneko N. Clinical significance of vascular endothelial growth factor in patients with primary lung cancer. *Respirology* 2002;7(2):93-8.
20. Swidzińska E, Ossolińska M, Naumnik W, Izycki T, Kucejko W, Chyczewska E. Circulating VEGF and its soluble receptor sVEGFR-1 in patients with lung cancer. [Article in Polish] *Pneumonol Alergol Pol* 2004;72(9-10):389-94. [Abstract]
21. Naumnik W, Izycki T, Swidzińska E, Ossolińska M, Chyczewska E. Serum levels of VEGF-C, VEGF-D, and sVEGF-R2 in patients with lung cancer during chemotherapy. *Oncol Res* 2007;16(9):445-51.
22. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997;88(2):277-85.
23. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1995;1(2):149-53.
24. Spigel DR, Townley PM, Waterhouse DM, Fang L, Adiguzel I, Huang JE, 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 Clin Oncol* 2011;29(16):2215-22.
25. Young RJ, Tin AW, Brown NJ, Jitlal M, Lee SM, Woll PJ. Analysis of circulating angiogenic biomarkers from patients in two phase III trials in lung cancer of chemotherapy alone or chemotherapy and thalidomide. *Br J Cancer* 2012;106(6):1153-9.
26. Jalal S, Bedano P, Einhorn L, Bhatia S, Ansari R, Bechar N, 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 Thorac Oncol* 2010;5(12):2008-11.
27. Ramalingam SS, Belani CP, Mack PC, Vokes EE, Longmate J, Govindan R, et al. Phase II study of Cediranib

(AZD 2171), an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor, for second-line therapy of small cell lung cancer (National Cancer Institute #7097). *J Thorac Oncol* 2010;5(8):1279-84.

28.Marco S, Tomasini P, Greillier L, Barlesi F. Anti-angiogenic factors in thoracic oncology: successes, failures and prospects. [Article in French] *Rev Mal Respir* 2011;28(10):1216-29.[Abstract]