

沙利度胺联合放疗治疗食管癌长期生存分析

张华 于静萍 倪新初 王坚 金建华 朱麒 邓玲慧 孙志强 孙苏平

【摘要】 目的 研究沙利度胺下调食管癌患者放疗中血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平对食管癌患者长期生存的影响。方法 根据 81 例食管癌患者放疗中血清 VEGF 水平分为用药组(沙利度胺)32 例和未用药组 49 例,通过随访观察分析其总生存率(OS)和无进展生存率(PFS),根据 32 例使用沙利度胺处理后的血清 VEGF 水平变化,又分降低组 20 例和升高组 12 例,分析其 OS 和 PFS。对预后因素进行单因素和多因素分析。结果 用药组和未用药组的中位生存期及 1、3 年生存率分别为 17.0 个月、59.4%、31.5% 和 18.7 个月、56.4%、28.6%;两组的 OS 和 PFS 分别比较,差异均无统计学意义。VEGF 水平降低组和升高组的中位生存期及 1、3 年生存率分别为 19.7 个月、65.0%、42.1% 和 10.7 个月、43.3%、8.3%;两组 OS 和 PFS 比较,差异均有统计学意义($\chi^2 = 4.345, 4.157, P < 0.05$)。多因素分析显示,临床分期是食管癌患者总生存率的独立预后因素,性别、病变部位对患者预后没有影响。结论 对于用药后 VEGF 水平降低患者,沙利度胺联合放疗能够增加食管癌患者远期疗效。

【关键词】 食管癌; 放疗; 血管内皮生长因子; 沙利度胺

Long-term survival analysis of thalidomide combined with radiotherapy for patients with esophageal carcinoma Zhang Hua, Yu Jingping, Ni Xinchu, Wang Jian, Jin Jianhua, Zhu Qi, Deng Linghui, Sun Zhiqiang, Sun Suping. Department of Radiotherapy, the Changzhou Second People's Hospital, Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China
Corresponding author: Sun Suping, Email: ssp56@126.com

【Abstract】 **Objective** To study effect of thalidomide on the long-term survival outcome of esophageal carcinoma with radiotherapy by reducing serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels. **Methods** A total of 81 inoperable esophageal cancer patients were divided into two groups according to serum VEGF levels during radiotherapy: treatment group (thalidomide) with 32 patients and untreated group with 49 patients. Overall survival (OS) and progression free survival (PFS) were analyzed for these two groups. Twenty patients whose VEGF level decreased after thalidomide were defined as decreased group, and the other 12 patients were defined as increased group. OS and PFS were compared between two groups. The prognostic factors were examined in the univariate and multivariate analysis, respectively. **Results** The median survival time, one-year survival rate and three-year survival rate of treatment group and untreated group were 17.0 months, 59.4%, 31.5% and 18.7 months, 56.4%, 28.6%, respectively; There was no significant difference between treated group and untreated group. The median survival time, one-year survival rate and three-year survival rate of decreased group and increased group were 19.7 months, 65.0%, 42.1% and 10.7 months, 43.3%, 8.3%, respectively; The decreased group had longer OS and PFS than increased group ($\chi^2 = 4.345, 4.157, P < 0.05$). Multivariate analysis demonstrated that clinical staging was prognostic factor on OS, not sex and tumor location. **Conclusions** Thalidomide combined with radiotherapy is associated with longer OS and PFS in patients with esophageal carcinoma, especially for patients with VEGF decreasing.

【Key words】 Esophageal cancer; Radiotherapy; Vascular endothelial growth factor; Thalidomide

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.06.008

基金项目:江苏省卫生厅指导性科研项目(Z201220);常州市卫生局重大项目(ZD201105);常州市科技支撑社会发展项目(CE20125021)

作者单位:213003 常州,南京医科大学附属常州第二人民医院放疗科(第一作者现在江苏大学附属武进医院肿瘤科)

通信作者:孙苏平,Email:ssp56@126.com

研究证实,沙利度胺可以抑制肿瘤血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和碱性纤维细胞生长因子(bFGF)的分泌,并具有免疫调节、抗肿瘤增生和转移的作用。本课题组在 2012 年的研究中发现沙利度胺能够降低食管癌患者放疗过程中血清 VEGF 的表达水平,联合治疗不仅能提高患者近期放疗的有效率,而且能改善患者的生活质量,增加治疗的顺应性^[1]。在前期研究的基础上,本研究对 81 例食管癌患者继续随访,进一步研究沙利度胺干预对食管癌患者放疗后的长期生存的影响。

资料与方法

1. 临床资料:2009 年 7 月至 2011 年 3 月间经病理证实的在南京大学附属常州市第二人民医院放疗科初治的经病理证实的食管癌患者 81 例, KPS 评分 ≥ 80 分,因医学原因,无法或拒绝手术。

2. 放疗方法:28 例患者放疗采用 X 射线模拟定位机定位,采用一前两后斜 3 野照射,放射野上下界分别上下各放 3 ~ 5 cm。前野宽 6 cm,后斜野宽 4.5 ~ 5.5 cm。53 例患者采用 CT 模拟定位,给予三维适形放疗,肿瘤体积(GTV)包括 CT 显示管壁增厚的食管(并参照食管片和食管镜检查),以及短径 ≥ 1 cm 的肿大淋巴结;临床靶体积(CTV)为 GTV 前后左右外放 0.5 ~ 0.8 cm,上下 2.5 ~ 3.0 cm 及相应的淋巴引流区;计划靶体积(PTV)为 CTV 外放 0.5 cm。处方剂量包括 95% PTV,脊髓最大剂量 < 45 Gy,双肺 $V_{20} < 30\%$ 。所有患者采用 6 MV X 射线,分次剂量为 1.8 ~ 2.0 Gy,每周 5 次,总剂量 60 ~ 72 Gy。

3. VEGF 的检测:患者分别于放射治疗前 1 周内、放疗中 3 ~ 4 周、放疗结束后 1 周内,抽取外周静脉血 2 ml,混匀后于 4℃,离心半径为 10 cm,3 000 r/min 离心 10 min。分离出的血清存放在 -70℃ 冰箱保存待测。检查方法采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法按说明书操作。VEGF 试剂盒为上海中金公司产品。

4. 沙利度胺的给药方式:根据 81 例食管癌患者放疗 3 ~ 4 周之间检测血清 VEGF 水平的结果,VEGF 水平较放疗前升高或不变的患者在放疗同时予口服沙利度胺,第 1 周 100 mg/d,如果无中度以上不良反应,第 2 周开始增加至 200 mg/d,服至放疗结束,均为晚上睡前服用。VEGF 水平较放疗前

降低的患者继续原方案放疗。

5. 患者情况及分组:81 例食管癌患者,年龄 40 ~ 79 岁,详细分组见表 1。根据放疗中血清 VEGF 水平,32 例患者的放疗中血清 VEGF 表达水平较放疗前高为用药组,另 49 例患者的放疗中血清 VEGF 表达水平较放疗前低为未用药组。用药组中,使用沙利度胺干预后患者放疗后血清 VEGF 水平较放疗中降低组共 20 例,较放疗中升高组 12 例。

6. 随访和统计学处理:随访时间至 2014 年 11 月 30 日,全部患者均满 3 年,随访率 100%。采用 SPSS 16.0 软件统计分析,生存率等的计算采用 Kaplan-Meier 法并 Log-rank 检验及单因素分析,多因素分析采用 Cox 比例风险模型并用 Forward:Wald 刷选法评估独立预后因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 沙利度胺联合放疗对食管癌患者长期生存的影响:用药组和未用药组的中位生存期分别为 17.0 个月和 18.7 个月。其 1、3 年生存率分别为 59.4%、31.5% 和 56.4%、28.6%;两组 OS 比较,差异无统计学意义;两组 PFS 比较,差异无统计学意义。

2. 下调血清 VEGF 表达后对食管癌患者长期生存的影响:用药组在放疗后血清 VEGF 水平较放疗中降低 20 例,升高 12 例。降低组与升高组的中位生存期分别为 19.7 个月和 10.7 个月,1、3 年生存率分别为 65.0%、42.1% 和 43.3%、8.3%;两组 OS 比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.345, P < 0.05$)。两组 PFS 比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.157, P < 0.05$),见图 1。

3. 81 例食管癌患者的预后分析:单因素分析显示,性别、病变部位及临床分期对患者总生存期的影响,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.960、6.613、5.340, P < 0.05$),见表 1。年龄、病理、原发灶、淋巴结转移及远处转移对患者总生存率的影响,差异无统计学意义。

将上述可能影响预后的因素进行 Cox 回归多因素分析,临床分期是总生存率的独立预后因素,性别、病变部位对患者预后没有影响,见表 2。

讨 论

放、化疗联合治疗是中晚期食管癌的主要治疗手段,然而对于那些难以耐受放、化疗结合的食管

表 1 单因素分析 81 例患者临床特征和总生存率的关系

因素	例数	1 年生存率 (%)	3 年生存率 (%)	中位生存期 (月)	χ^2 值	P 值
性别					3.960	0.047
男	58	51.7	25.2	12.3		
女	23	73.1	41.6	29.9		
年龄					3.766	0.052
<55 岁	66	62.1	33.7	19.6		
≥55 岁	15	36.5	13.3	8.5		
病变部位					6.613	0.037
颈 + 上段	21	63.2	40.2	24.4		
中段	34	59.7	37.4	19.6		
下段	26	46.2	11.5	10.7		
病理					0.395	0.530
鳞癌	78	57.7	31.0	17.0		
腺癌	3	66.7	0	19.8		
原发灶					1.910	0.167
T ₁ + T ₂	29	71.8	37.9	25.3		
T ₃ + T ₄	52	50.0	25.3	12.0		
淋巴结转移					0.800	0.371
N(-)	31	66.6	38.7	25.9		
N(+)	50	50.0	24.2	12.0		
远处转移					2.443	0.118
M ₀	62	63.9	33.9	19.7		
M ₁	19	36.8	15.2	10.3		
临床分期					5.340	0.021
I + II	58	68.4	36.2	21.1		
III + IV	23	30.4	12.6	8.7		

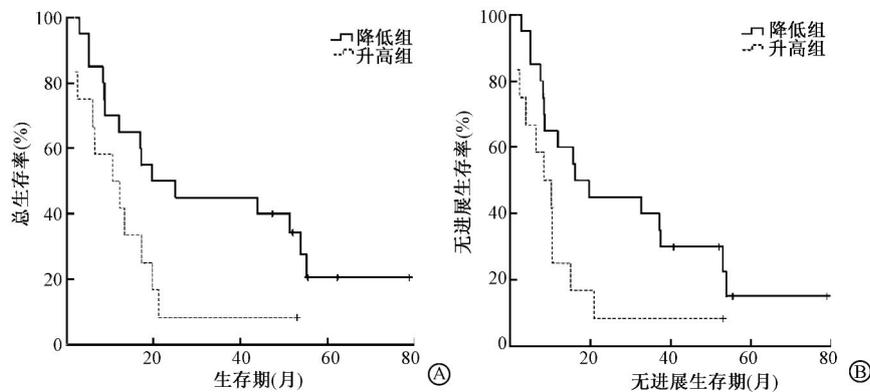


图 1 两组总生存率和无进展生存率的比较 A. 总生存率; B. 无进展生存率

表 2 Cox 回归多因素分析 81 例患者的各因素对总生存率的影响

因素	HR	95% CI	B	SE	Wald	P 值
性别	0.591	0.324 ~ 1.079	-0.525	0.307	2.932	0.087
部位	1.400	0.976 ~ 2.008	0.336	0.184	3.3360	0.068
临床分期	2.065	1.190 ~ 3.583	0.725	0.281	6.642	0.010

癌患者,耐受性较好的单纯放疗仍然是最佳的选择。目前如何提高放疗疗效,降低复发转移率,减轻不良反应,延长总生存率,是食管癌临床研究的重点。

VEGF 即血管内皮生长因子,在肿瘤的发生发展中起至关重要的作用。肿瘤放射治疗的敏感性

与肿瘤组织中的 VEGF 表达呈负相关^[2],肿瘤的持续增殖呈乏氧状态,从而对放疗产生抗拒。本课题在前期研究中也发现食管癌患者的血清 VEGF 水平高于健康人群,且放疗中 VEGF 水平高的食管癌患者放疗近期疗效较差^[3]。提示血清 VEGF 升高的肿瘤组织对放疗不敏感,导致放疗后复发的可能性增

高。食管癌治疗失败的主要原因是复发,80%的复发发生在治疗后的两年内^[4]。本研究认为沙利度胺是通过降低 VEGF 的表达,增加肿瘤的放疗敏感性,从而增加放疗疗效。另有学者根据多项 Meta 分析发现 VEGF 高表达的亚洲食管癌患者的生存期明显缩短^[5-6]。本研究发现,对于放疗中血清 VEGF 升高的食管癌患者使用沙利度胺干预后其 OS 及 PFS 与放疗中血清 VEGF 降低的患者比较,差异无统计学意义。结果进一步证实了前期对于沙利度胺可能通过降低血清 VEGF 水平,从而提高食管癌患者的生存期的假设。且在使用沙利度胺干预的用药组中,本研究结果显示,用药后 VEGF 水平降低的食管癌患者较继续升高的患者的总生存率及无进展生存率都高。这可能与一部分患者对沙利度胺耐药,用药后未能降低血清 VEGF 水平有关。

近年来,对于放疗联合 VEGF 抑制剂及放疗治疗食管癌的研究已有报道,但研究使用的 VEGF 抑制剂主要是传统抗血管生成药物,如贝伐单抗(Avastin)及恩度(Endontain)等。如樊锐太等^[7]发现,恩度联合放化疗治疗局部中晚期食管癌疗效显著。Stewart^[8]报道沙利度胺的抗肿瘤作用与一种名为 cereblon 的蛋白质有关,当沙利度胺与该蛋白结合后能够泛素化和降解 B 细胞和 T 细胞发育所必需的转录调控因子 Ikaros 与 Aiolos,从而激活免疫系统(T 细胞所产生的 IL-2 增加,从而刺激免疫应答反应)的同时,又减弱 B 细胞功能。而近期研究发现 VEGF 在肿瘤中有免疫抑制的作用,因其与 IL-12 低表达,抑制树突状细胞(DC)的成熟及降低自然杀伤性细胞,增加调节性 T 细胞有关。自然杀伤性 T 细胞在抗肿瘤中起着极其重要的作用^[9-12]。因此,在联合治疗中,沙利度胺可能与传统的 VEGF 抑制剂不同,它不仅能通过降低血清 VEGF 从而增加放疗敏感性的作用,而且在刺激自然杀伤性 T 细胞抗肿瘤中也起着重要作用。

在对食管癌患者的预后分析中显示,临床分期是总生存率的独立预后因素,性别、病变部位、病理对患者预后没有统计学意义。这与 Shirai 等^[13]的研究结果一致。

综上所述,沙利度胺能够降低放疗中食管癌患者的血清 VEGF 水平,联合放疗能够增加其远期疗效,且对于用药后 VEGF 水平降低患者效果更好。

且与传统的贝伐单抗及恩度相比,沙利度胺更经济实惠。然而,对于联合治疗的适用人群,以及沙利度胺的耐药机制,仍需进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 于静萍,孙志强,倪新初,等. 沙利度胺联合放疗治疗食管癌的临床观察[J]. 中华放射医学与防护杂志,2012, 32(4): 369-373.
- [2] Sekis I, Gerner W, Willmann M, et al. Effect of radiation on vascular endothelial growth factor expression in the C2 canine mastocytoma cell [J]. Am J Vet Res, 2009, 70(9): 1141-1150.
- [3] 于静萍,孙志强,倪新初,等. 食管癌患者放疗前后血清血管内皮生长因子变化的临床意义[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2011, 31(6):671-674.
- [4] Nieman DR, Peters JH. Treatment strategies for esophageal cancer[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2013, 42(1): 187-197.
- [5] Peng J, Shao N, Peng H, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in esophageal carcinoma: a meta-analysis [J]. BUON, 2013, 18(2): 398-406.
- [6] Xu XL, Ling ZQ, Chen W, et al. The overexpression of VEGF in esophageal cancer is associated with a more advanced TMN stage: a meta-analysis[J]. Cancer Biomark, 2013, 13(2):105-113.
- [7] 樊锐太,刘云,王鑫,等. 恩度联合放化疗治疗中晚期食管癌的临床观察[J]. 中国实用医刊,2014, 41(6):13-15.
- [8] Stewart AK. How thalidomide works against cancer [J]. Science, 2014, 43(6168):256-257.
- [9] Ohm JE, Gabrilovich DI, SemPowski GD, et al. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression[J]. Blood, 2003, 101(12):4878-4886.
- [10] Bellati F, NaPoletano C, GasParri ML, et al. Current knowledge and open issues regarding bevacizumab in gynaecological neoplasms[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 83(1):35-46.
- [11] Papamichail M, Perez SA, Gritzapis AD, et al. Natural killer lymphocytes: biology, development and function [J]. Cancer Immunol Immunother, 2004, 53(3):176-186.
- [12] Dikov MM, Ohm JE, Ray N, et al. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in dendritic cell differentiation[J]. J Immunol, 2005, 174(1):215-222.
- [13] Shirai K, Tamaki Y, Kitamoto Y, et al. Prognosis was not deteriorated by multiple primary cancers in esophageal cancer patients treated by radiotherapy [J]. J Radiat Res, 2013, 54(4):706-711.

(收稿日期:2015-02-26)