

沙利度胺联合放化疗治疗食管癌 随机对照研究

孙志强 于静萍 王坚 汪建林 倪新初 孟庆红

胡莉钧 李栋庆 李毅 孙苏平

213003 常州, 江苏省常州市第二人民医院放疗科

通信作者: 于静萍, Email: yujingping700420@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.11.004

【摘要】 目的 评价沙利度胺联合放化疗治疗食管癌的安全性及疗效。方法 对 102 例食管鳞癌患者进行放化疗。放疗前 1 周内、放疗第 2~3 周、放疗结束后 1 周测定患者血清血管内皮生长因子(VEGF)水平。放疗中较放疗前血清 VEGF 水平不降低的患者随机抛硬币法分为沙利度胺组和对照组;另将血清 VEGF 下降患者设为阴性对照(VEGF 降低组)。沙利度胺组放化疗过程中给予沙利度胺治疗,对照组和 VEGF 降低组行常规放化疗。**结果** 95 例患者完成治疗且随访资料齐全,其中沙利度胺组 24 例,对照组 24 例,VEGF 降低组 47 例。沙利度胺不良反应主要表现为不同程度嗜睡。全组 1、3 年生存率分别为 68.4%、22.3%,1、3 年无进展生存率分别为 56.8%、19.5%,1、3 年局部控制率分别为 83.6%、51.6%;中位生存期和中位无进展生存期分别为 18.2 和 15.8 个月。对照组、沙利度胺组、VEGF 降低组患者生存曲线、无进展生存曲线比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。局部晚期患者(Ⅱ、Ⅲ期)亚组分析显示,对照组、沙利度胺组、VEGF 降低组患者 3 年生存率和 3 年无进展生存率分别为 0、31.3%、20.0% 和 0、31.3%、16.7%,沙利度胺组均高于对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。放疗后与放疗中血清 VEGF 水平比较,沙利度胺组和对照组降低、稳定、升高的病例数分别为 13、11、0 例和 4、15、5 例,差异有统计学意义($P < 0.05$)。沙利度胺组放疗后血清 VEGF 降低与稳定的患者 1 年生存率、1 年无进展生存率分别为 92.3%、84.6% 和 45.5%、27.3%,3 年生存率、3 年无进展生存率和 3 年局部控制率分别为 55.6%、55.6%、100% 和 0.0%、0.0%、0.0%,VEGF 降低的患者均高于 VEGF 稳定的患者,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。多因素分析显示,与 I 期患者相比,Ⅲ期患者死亡风险明显上升,差异有统计学意义($RR = 4.868, P < 0.05$);放疗后有病灶残留的患者死亡风险明显增加,差异有统计学意义($RR = 1.731, P < 0.05$)。**结论** 沙利度胺可能改善放疗中血清 VEGF 水平不降低的局部晚期食管癌患者预后,其治疗不良反应可耐受。

【关键词】 食管肿瘤; 放射疗法; 沙利度胺; 血管内皮生长因子; 预后

A randomized controlled study of thalidomide combined with radiochemotherapy in treating esophageal cancer Sun Zhiqiang, Yu Jingping, Wang Jian, Wang Jianlin, Ni Xinchu, Meng Qinghong, Hu Lijun, Li Dongqing, Li Yi, Sun Suping

Department of Radiotherapy, the Changzhou Second People's Hospital, Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Yu Jingping, Email: yujingping700420@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of using thalidomide combined with radiochemotherapy for the treatment of esophageal cancer. **Methods** A total of 102 patients with esophageal squamous cell carcinoma were treated with radiochemotherapy. The level of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) was evaluated at 1 week before radiotherapy, 2-3 weeks since the beginning of radiotherapy, and 1 week after radiotherapy completed. Patients who showed no change in the level of serum VEGF during radiotherapy, when compared with pre-radiotherapy, were randomly divided into two groups: control group and thalidomide group. Meanwhile, patients with reduced serum VEGF were assigned to the negative control group (reduced VEGF group). Thalidomide group patients were treated with thalidomide during radiochemotherapy, while those from the control group and reduced VEGF group

were underwent regular radiochemotherapy. **Results** A total of 95 patients finished the treatment regimen with complete follow-up data (24 in thalidomide group, 24 in control group and 47 in reduced VEGF group). The main adverse reaction of thalidomide is varying degrees of lethargy. The 1-year and 3-year survival rates of all groups were 68.4% and 51.6%, progression-free survival time were 56.8% and 19.5%, local control rates were 83.6% and 21.3%, and median survival and progression-free survival time were 18.2 and 15.8 months, respectively. No significant differences were found in the survival and progression-free survival curramong control, thalidomide and reduced VEGF groups ($P > 0.05$). Analysis of the locally advanced (stage II and III) patient subgroup showed that the 3-year survival rates of control, thalidomide and reduced VEGF groups were 0.0%, 31.3%, 20.0%, respectively; the 3-year progression-free survival rates were 0.0%, 31.3%, 16.7% respectively. Both two survival rates were significantly higher in the thalidomide group compared to the control group ($P < 0.05$). The level of serum VEGF in all patients of control group and thalidomide group was measured after and during radiotherapy, and significant differences were found between the two groups ($P < 0.05$), which serum VEGF level reduced stable and rising cases were 13, 11, 0 and 4, 15, 5 in control groups and thalidomide group respectively. The 1-year survival rate, 1-year progression-free survival rate of thalidomide group patients who seserum VEGF level was reduced and stable after radiotherapy were 92.3%, 84.6% and 45.5%, 27.3% respectively. The 3-year survival rate, 3-year progression-free survival rate and 3-year local control rate of thalidomide group patients who seserum VEGF showed reduced and unchanged after radiotherapy were 55.6%, 55.6%, 100% and 0, 0, 0 respectively. The survival and local control rates of patients with reduced serum VEGF were significantly higher than those with stable serum VEGF ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that the death risk of stage III patients raise obviously compared to stage I patients ($RR = 4.868$, $P < 0.05$). Residual disease after radiotherapy is another death risk in esophageal cancer patients ($RR = 1.731$, $P < 0.05$). **Conclusions** Thalidomide may improve the prognosis of patients with locally advanced esophageal cancer who seserum VEGF level showed no change during radiotherapy, and its adverse reactions can be tolerated.

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

食管癌是消化系统常见恶性肿瘤,以放疗为主的综合治疗是较晚或其他医学原因丧失手术机会食管癌患者的重要治疗手段。近年来各种治疗技术都有长足发展,食管癌的疗效仍然较差,大多数文献报道有 60%~70% 的患者治疗失败,治疗失败主要表现为肿瘤局部复发和远处转移,5 年生存率仅维持在 20%~40%^[1-3]。食管癌放化疗失败的原因之一可能是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达增加,肿瘤细胞为减少放疗的血管毒性作用、增强生存能力的自我保护手段,导致了肿瘤的放射抗拒。VEGF 的表达是影响食管癌预后的独立因素^[4-5]。陆文斌等^[6]研究发现,食管癌放疗中 VEGF 的变化与患者预后密切相关,放疗中、放疗后血清 VEGF 较放疗前降低者预后较好,反之预后较差。对食管癌放疗中血清 VEGF 水平不降低的患者进行治疗干预促使其 VEGF 水平下降有可能提高患者长期生存率。有研究显示^[7],食管癌放疗过程中加用沙利度胺可降低患者 VEGF 表达水平,服用沙利度胺耐受性较好。本研究将食管癌放疗中血清 VEGF 不降低的患者进行随机分组,比较研究同期放化疗联合沙利度胺和单纯同期放化疗在食管癌治疗中疗效、预后以及不

良反应,为食管癌患者临床个体化治疗提供依据。

资料与方法

1. 临床资料:2011 年 2 月至 2014 年 12 月间南京医科大学附属常州市第二人民医院放疗科收治的经病理证实的食管鳞癌患者 102 例。入组标准:KPS \geq 80;年龄 \leq 75 岁;拒绝手术或其他原因不能手术患者;病灶 \leq 10 cm,无食管穿孔 X 射线征象;无心肝肾功能严重障碍,血常规基本正常;无严重恶液质及严重心脑血管疾病。放疗过程中血清 VEGF 水平与放疗前比较,稳定或升高的患者按随机抛硬币法分为两组,沙利度胺组和对照组(沙利度胺组放化疗过程中给予沙利度胺治疗,对照组行常规放化疗);另将血清 VEGF 下降患者设为阴性对照,即 VEGF 降低组(VEGF 降低组行常规放化疗)。患者按 2010 年非手术治疗食管癌分期标准分期。3 组患者临床基线资料见表 1。

2. 治疗方案

(1) 放疗:102 例患者采用德国西门子公司 6 MV X 射线三维适形放疗或调强放疗,CT-SIM 设计放疗计划。其中大体肿瘤区(GTV)包括原发灶区和淋巴转移灶;临床靶区(CTV)包括原发灶前

表 1 3 组病例临床资料比较(例)

Table 1 Comparison of clinical information among the three groups(case)

因素	例数	VEGF 降低组	对照组	沙利度胺组	P 值
性别					0.344
男	75	35	22	18	
女	27	16	4	7	
年龄					0.557
<60 岁	18	11	3	4	
≥60 岁	84	40	23	21	
肿瘤部位					0.346
胸上段	22	11	8	3	
胸中段	36	15	9	12	
胸下段	44	25	9	10	
肿瘤分型					1.000
髓质型	97	48	25	24	
溃疡型	5	3	1	1	
T 分期					0.292
T ₁	2	0	2	0	
T ₂	10	6	1	3	
T ₃	75	37	21	17	
T ₄	15	8	2	5	
N 分期					0.129
N ₀	15	6	6	3	
N ₁	75	38	20	17	
N ₂	12	5	0	5	
TNM 分期					0.767
I	6	3	2	1	
II	80	39	22	19	
III	16	9	2	5	

注: VEGF 降低组 51 例;对照组 26 例;沙利度胺组 25 例

后、左右外放 0.5 cm、上下外放 3~5 cm 和可能受累淋巴结区;计划靶区(PTV)在 CTV 的基础上前后、左右、上下外放 0.5 cm;计划大体肿瘤区(PGTV)包括原发灶 GTV 前后、左右外放 0.5~1 cm、上下外放 3 cm 以及淋巴结 GTV 外放 0.5~1 cm。PGTV 处方剂量为 60~66 Gy, 2 Gy/次, 1 次/d, 每周 5 d。PTV 处方剂量为 50 Gy, 2 Gy/次, 1 次/d, 每周 5 d, 常规分割。脊髓最大剂量 <45 Gy;肺平均剂量 <13 Gy, 肺 V_{20} <28%, 心脏 V_{50} <45%。

(2) 化疗:采用脂质体紫杉醇和铂类的二联化疗方案, 21 d 为 1 个周期, 同期化疗 2 个周期, 巩固化疗 2 个周期。

(3) 沙利度胺治疗:沙利度胺组给予沙利度胺治疗, 初始剂量 200 mg/d, 1 周后无中度以上不良反应增加剂量至 300 mg/d, 服用至放疗结束, 均为晚上睡前服用;对照组和 VEGF 降低组行常规放化疗。

3. 血清 VEGF 检测:分别于放疗前 1 周内、放疗第 2、3 周及放疗结束后 1 周内抽取患者外周静脉血

2 ml, 混匀, 4℃、离心半径 10 cm, 3 000 r/min 离心 10 min。分离出的血清置于 -70℃ 冰箱。采用双抗体夹心生物素-亲和素-酶联免疫吸附实验(ABC-ELISA)进行检测, 按说明书操作。VEGF 试剂盒为上海维克特生物技术有限公司产品。检测标准差(SD)为 8.1 ng/L, 2 倍标准差(2SD)为 16.2 ng/L, 放疗中血清 VEGF 水平较放疗前升高、下降超过 2SD 视为血清 VEGF 水平增高、降低, 血清 VEGF 水平变化不超过 2SD 视为 VEGF 水平稳定。

4. 疗效及不良反应评价:根据美国放射肿瘤协作组放射性损伤评价标准评估放疗不良反应, 根据世界卫生组织化疗不良反应分级标准评价药物不良反应。放疗结束后 1 周内复查食管钡餐透视和胸部 CT 评估近期疗效, 采用食管钡餐造影评估食管原发灶疗效, 采用实体瘤的疗效评价标准(RECIST1.1)评估淋巴结转移灶疗效。

5. 随访:治疗结束后 2 年内每 3 月随访 1 次, 2 年后每 6 月随访 1 次;随访内容包括病史、体格检查、实验室检查、心电图、腹部 B 超、食管钡餐透视、胸部 CT 等;以总生存期(OS)、无疾病进展生存期(PFS)、局控率(LC)为评价指标。随访截至 2015 年 12 月 31 日, 随访时间 12~60 个月, 1 例失访, 随访率 99%。

6. 统计学处理:采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计量资料的比较采用方差分析, 计数资料的比较采用 Fisher 精确概率法, 两组等级资料比较用非参数统计, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log rank 检验, 多因素分析采用 Cox 比例风险模型。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. 疗效:全组患者中, 1 例患者放疗中发现肝转移终止放疗, 2 例因放射性肺炎终止放疗, 1 例放疗中因胆结石转外科治疗, 1 例因高热拒绝进一步治疗, 1 例拒绝完成 4 周期化疗, 1 例失访。随访期间死亡 64 例。可分析病例 95 例, 其中沙利度胺组 24 例, 对照组 24 例, VEGF 降低组 47 例。完全缓解(CR)率 64.2% (61/95), 部分缓解(PR)率 31.6% (30/95), 总有效率为 95.8% (91/95)。对照组、沙利度胺组、VEGF 降低组完全缓解率和部分缓解率分别为 50.0%、75.0%、66.0% 和 45.8%、20.8%、29.8%, 3 组近期疗效比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 不良反应:患者 1、2、3 级放射性食管损伤的发生率分别为 29.4%、62.7%、7.8%。1、2、3 级放射性肺炎的发生率分别为 45.1%、48.0%、6.9%。1、2、3、4 级血液学毒性反应的发生率分别为 47.1%、37.3%、9.8% 和 5.9%。沙利度胺不良反应主要表现为嗜睡,轻、中、重度嗜睡发生率分别为 15.4%、11.5%、11.5%,未发现深静脉血栓、低血压、心律缓慢等心血管系统不良反应。

3. 长期生存分析:对 95 例可分析患者进行分析,1、3 年生存率分别为 68.4%、22.3%;1、3 年无进展生存率分别为 56.8%、19.5%;1、3 年局部控制率分别为 83.6%、51.6%;2 年内复发 15 例,中位复发时间 6.8 个月,中位 OS 和中位 PFS 分别为 18.2 个月和 15.8 个月。

对照组 1、3 年生存率分别为 66.7%、5.0%、1、3 年无进展生存率分别为 50.0%、4.8%、1、3 年局部控制率分别为 70.0%、22.2%;沙利度胺组 1、3 年生存率分别为 70.8%、29.4%,1、3 年无进展生存率分别为 58.3%、29.4%,1、3 年局部控制率分别为 89.5%、71.4%;VEGF 降低组 1、3 年生存率分别为 68.1%、26.3%,1、3 年无进展生存率分别为 59.6%、23.1%,1、3 年局部控制率分别为 88.2%、60.0%;3 组比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),各组患者生存曲线和无进展生存曲线分别见图 1 和图 2。

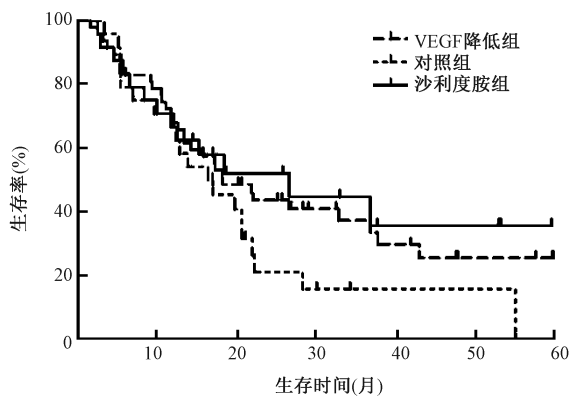


图 1 各组患者的生存曲线
Figure 1 OS curves of patients in three groups

4. 局部晚期(Ⅱ、Ⅲ期)患者长期生存分析:对局部分期较晚的Ⅱ、Ⅲ期患者(分别为 76 和 13 例)进行分析,对照组、沙利度胺组、VEGF 降低组 1 年生存率和无进展生存率分别为 63.6%、69.6%、65.9% 和 45.5%、56.5%、56.8%,3 组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);1 年和 3 年局部控制率分

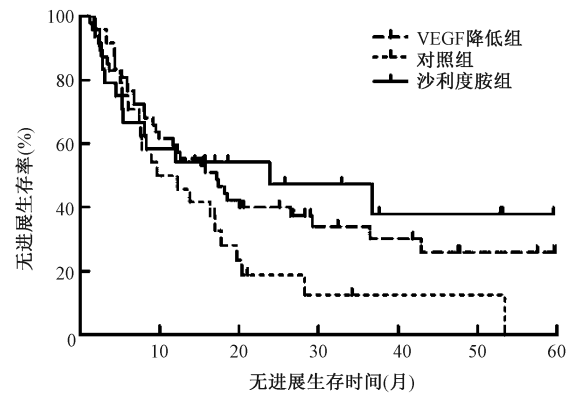


图 2 各组患者无进展生存曲线
Figure 2 PFS trend of patients in three groups

别为 66.7%、88.9%、87.1% 和 12.5%、71.4%、50.0%,3 组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);对照组、沙利度胺组、VEGF 降低组 3 年生存率和无进展生存率分别为 0.0%、31.3%、20.0% 和 0.0%、31.3%、16.7%,3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

5. 沙利度胺对血清 VEGF 水平变化的影响:与放疗中 VEGF 水平比较,对照组放疗后血清 VEGF 水平降低、稳定和升高的患者分别为 4、15 和 5 例,沙利度胺组降低、稳定和升高的分别为 13、11 和 0 例;两组 VEGF 变化比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

6. 服用沙利度胺后 VEGF 变化与预后的关系:在沙利度胺组中,放疗后血清 VEGF 降低患者为 13 例,稳定的为 11 例。VEGF 降低患者的 1 年生存率、1 年无进展生存率、3 年生存率、3 年无进展生存率和 3 年局部控制率,均高于 VEGF 稳定的患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

7. 预后因素分析:单因素分析显示,性别、年龄、KPS 评分、肿瘤部位、肿瘤分型、放疗 4 周病灶残存、化疗、放疗剂量对食管癌患者生存时间无影响($\chi^2 = 0.002 \sim 2.234, P$ 均 > 0.05),T 分期、N 分期、TNM 分期、放疗前原发灶长度、放疗后病灶残存与患者生存时间有关($\chi^2 = 4.250 \sim 9.209, P$ 均 > 0.05),见表 4。Cox 多因素分析显示,在调整了性别、年龄后,与 I 期患者相比,Ⅱ期患者死亡风险($RR = 3.837, 95\% CI: 0.916 \sim 16.071$),Ⅲ期患者死亡风险明显上升,差异有统计学意义($RR = 4.868, P < 0.05$);食管癌放疗后有病灶残留的患者死亡风险明显增加,差异有统计学意义($RR = 1.731, P < 0.05$),见表 5。

表 2 各组局部晚期患者生存率、无进展生存率和局部控制率(%)^a

Table 2 OS, PFS and LC rates of stage II and III patients in the control, thalidomide and reduced VEGF groups (%)^a

组别	例数	生存率		无进展生存率		局部控制率	
		1 年	3 年	1 年	3 年	1 年	3 年
对照组	22	63.6	0.0	45.5	0.0	66.7	12.5
沙利度胺组	23	69.6	31.3	56.5	31.3	88.9	71.4
VEGF 下降组	44	65.9	20.0	56.8	16.7	87.1	50.0
P 值		0.917	0.019	0.672	0.018	0.161	0.071

注: VEGF. 血管内皮生长因子。^a采用精确概率法统计

表 3 沙利度胺组血清 VEGF 变化与患者的生存率、无进展生存率、局部控制率(%)^a

Table 3 OS, PFS and LC rates (%) of test group patients with varied changes in serum VEGF (%)^a

VEGF 变化	例数	生存率		无进展生存率		局部控制率	
		1 年	3 年	1 年	3 年	1 年	3 年
降低	13	92.3	55.6	84.6	55.6	100	100
稳定	11	45.5	0	27.3	0	71.4	0
P 值		0.023	0.029	0.011	0.029	0.123	0.048

注: VEGF. 血管内皮生长因子。^a采用精确概率法统计

表 4 影响食管癌患者生存时间的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of factors that influence the survival of esophageal cancer patients

因素	β 值	SE	Wald 值	RR	95% CI	P 值
性别	0.013	0.280	0.002	1.013	0.586 ~ 1.753	0.963
年龄	-0.020	0.015	1.751	0.981	0.952 ~ 1.010	0.186
KPS	0.003	0.027	0.014	1.003	0.951 ~ 1.059	0.906
部位	0.148	0.164	0.813	1.159	0.841 ~ 1.599	0.367
分型	0.589	0.522	1.275	1.803	0.648 ~ 5.013	0.259
T 分期	0.598	0.218	7.521	1.819	1.186 ~ 2.789	0.006
N 分期	0.499	0.242	4.250	1.647	1.025 ~ 2.647	0.039
TNM 分期	0.656	0.255	6.631	1.928	1.170 ~ 3.177	0.010
放疗前原发灶长度	0.132	0.059	5.026	1.141	1.017 ~ 1.281	0.025
放疗 4 周病灶残存	0.139	0.093	2.234	1.149	0.958 ~ 1.377	0.135
放疗后病灶残存	0.812	0.268	9.209	2.252	1.333 ~ 3.805	0.002
是否化疗	-0.005	0.271	0	0.995	0.585 ~ 1.694	0.986
放疗剂量	-0.015	0.027	0.299	0.985	0.934 ~ 1.039	0.584

注: KPS. 功能状态评分标准; SE. 标准误; Wald. 卡方值; RR. 风险比

表 5 影响食管癌患者生存时间的多因素分析

Table 5 Multivariate analysis of factors that influence the survival of esophageal cancer patients

因素	RR	95% CI	P 值
性别			
男	1.000	-	
女	0.947	0.543 ~ 1.654	0.849
年龄(岁)	0.984	0.957 ~ 1.013	0.282
分期			
I 期	1.000	-	
II 期	3.837	0.916 ~ 16.071	0.066
III 期	4.868	1.027 ~ 23.085	0.046
放疗后肿瘤残存	1.731	1.158 ~ 2.587	0.007

注: RR. 风险比

讨 论

食管癌患者就诊时,有超过 60% 的患者因病期较晚或其他医学原因不能接受手术治疗^[6],以放疗

为主的综合治疗是食管癌非手术治疗的重要治疗手段。食管癌放疗失败的原因之一可能是放疗诱导 VEGF 表达增加。VEGF 主要是血管内皮细胞分泌的一种促进细胞分裂的因子,能特异性地促进血管内皮细胞分裂,增加毛细血管通透性,诱导内皮细胞迁移及血管的生成,与毛细血管密度呈正相关^[8-9]。VEGF 既可表达于血管内皮细胞、食管黏膜细胞、单核巨噬细胞等正常细胞中,也可表达于肿瘤细胞胞质、肿瘤血管内皮细胞中,并可从血清、渗出液中检测到^[10]。VEGF 在正常组织中含量较低,仅可维持正常血管密度和基本的渗透功能,以利于营养物质的运输^[11]。食管癌组织中的表达明显高于正常组织,这是因为食管癌与其他恶性肿瘤一样其生长是血管依赖性的,肿瘤生长所需的营养依赖于血管的运输。血管形成是复杂的多阶段过程,在

所有促进血管生成的因子中 VEGF 的作用最为重要,几乎参与血管形成全过程^[9,12]。目前已证明 VEGF 是食管癌的一个独立预后因素,在食管癌的复发、转移中起着决定性的作用。有研究表明,放化疗中 VEGF 变化与放疗敏感性和预后有关^[6]。放疗中、放疗后的 VEGF 水平较放疗前降低的食管癌患者预后较好,反之预后较差。对放疗中 VEGF 不下降的食管癌患者在现有放化疗基础上进行治疗干预有可能提高患者长期生存率。

基础研究显示,沙利度胺等抗血管生成药物可增加食管癌细胞的放射敏感性^[13-16]。Yu 等^[7]报道,食管癌患者放疗过程中加用沙利度胺有可能降低患者 VEGF 表达水平,服用沙利度胺耐受性较好。本研究参照王坚等^[17]研究结果,观察沙利度胺对本组患者血清 VEGF 变化和预后的影响。结果显示,沙利度胺主要不良反应表现为不同程度的嗜睡。3 组患者 1 年和 3 年的生存率、无进展生存率、局控率比较均无明显差异。分层分析显示,局部晚期患者的 3 年生存率、无进展生存率比较,沙利度胺组均好于对照组,差异有统计学意义,提示对放疗中 VEGF 稳定或升高的局部晚期食管癌患者常规放化疗同时加用沙利度胺有可能改善患者长期生存;1 年生存率、1 年无进展生存率、1 年和 3 年局部控制率比较,差异无统计学意义,可能与入组患者数量较少有关,需增加样本量进一步研究。对照组和沙利度胺组分别有 4 和 13 例患者放疗后血清 VEGF 水平较放疗中降低;对照组有 5 例患者放疗后血清 VEGF 升高,而沙利度胺组血清 VEGF 均未升高,差异有统计学意义;提示加用沙利度胺可使放疗后血清 VEGF 水平下降。沙利度胺组 VEGF 降低的患者 1 年和 3 年生存率、1 年和 3 年无进展生存率、3 年局部控制率均高于 VEGF 稳定的患者,差异有统计学意义,提示沙利度胺使患者生存获益,其机制可能是通过抑制肿瘤 VEGF 分泌、抑制肿瘤血管生长,从而使患者生存期延长。

综上所述,放疗中 VEGF 不降低的食管癌患者,在常规放化疗基础上加用沙利度胺,其治疗不良反应可接受;沙利度胺可使放疗后血清 VEGF 水平下降,对于局部晚期食管癌患者加用沙利度胺可能改善预后。本研究组将扩大样本量进行研究,继续观察沙利度胺的疗效、不良反应以及对远期生存的影响,为提高非手术食管癌治疗疗效提供新的策略。

利益冲突 本研究接受常州市科技支撑社会发展项目(CE20165024);常州市科技局应用基础研究项目(CJ20159050);江苏省卫生厅指导性科研项目(Z201220);常州市科技支撑社会发展项目(CE20125021);常州市卫生局重大项目(ZD201105);常州市卫生局指导性科技项目(WZ201020)项目赞助。作者与作者家属未因进行该研究而接受任何不正当的职务或财务利益,在此对研究的独立性和科学性予以保证

作者贡献 孙志强、王坚负责数据的整理和分析,论文起草和最终版本修订;于静萍提供研究思路和提供研究方案;汪建林、倪新初、孟庆红、胡莉钧、李栋庆、李毅提供符合入组病例和随访;孙苏平指导研究的实验设计、提供资料

参 考 文 献

- [1] Clavier JB, Antoni D, Atlani D, et al. Baseline nutritional status is prognostic factor after definitive radiochemotherapy for esophageal cancer[J]. *Dis Esophagus*, 2014, 27(6): 560-567. DOI:10.1111/j.1442-2050.2012.01441.x.
- [2] Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group*[J]. *JAMA*, 1999, 281(17):1623-1627.
- [3] Zhao KL, Liu G, Jiang GL, et al. Association of haemoglobin level with morbidity and mortality of patients with locally advanced oesophageal carcinoma undergoing radiotherapy - a secondary analysis of three consecutive clinical phase III trials [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006, 18(8): 621-627.
- [4] Cellini F, Valentini V. Targeted therapies in combination with radiotherapy in oesophageal and gastroesophageal carcinoma [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(8): 990-1004. DOI: 10.1274/09298673113209990236.
- [5] Wang W, Sun QK, He YF, et al. Overexpression of periostin is significantly correlated to the tumor angiogenesis and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2): 593-601.
- [6] 陆文斌, 于静萍, 倪新初, 等. 食管癌患者放化疗中病理反应与血清 VEGF 变化的关系及其对疗效和预后的影响[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2013, 33(3):299-302. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2013.03.020.
- [7] Lu WB, Yu JP, Ni XC, et al. Radiation between tumor pathologic response to concurrent chemo-radiotherapy and changes of serum VEGF level and its influence on the efficacy and prognosis in patients with esophageal carcinoma [J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2013, 33(3):299-302. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2013.03.020.
- [8] Yu JP, Sun SP, Sun ZQ, et al. Clinical trial of thalidomide combined with radiotherapy in patients with esophageal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(17): 5098-5103. DOI: 5010.3748/wjg.v5020.i5017.5098.
- [9] Qu W, Fu JD, Yang F, et al. Clinical implications of PTEN and

- VEGF expression status, as well as microvessel density in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(3):1409-1415. DOI: 10.3892/ol.2015.3431.
- [9] Wang HL, Zhang ZL. Analysis of the relationship between ultrasound of breast cancer DOT-SDI and the expression of MVD, VEGF and HIF-1 α [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(1):205-208. DOI: 10.1007/s12013-014-9883-x.
- [10] Lu JJ, Ma J, Miao R, et al. Expression of vascular endothelial growth factor D in human esophageal squamous cell carcinoma tissue and its significance [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2013, 16(12): 1191-1194.
- [11] Bedoya F, Meneu JC, Macias MI, et al. Mutation in CNR1 gene and VEGF expression in esophageal cancer [J]. *Tumori*, 2009, 95(1): 68-75.
- [12] Anannamcharoen S, Nimmanon T. Study of the vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and microvascular density (MVD) in primary colorectal cancer specimens [J]. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95(8): 1041-1047.
- [13] Yoon MS, Nam TK, Chung WK, et al. Metabolic response of pelvic and para-aortic lymph nodes during radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix: using positron emission tomography/computed tomography [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(4): 699-705. DOI: 610.1111/IGC.1110b1013e3181e94349.
- [14] You Y, Liu J, Wang Z, et al. The enhancement of radiosensitivity in human esophageal squamous cell carcinoma cells by zoledronic acid and its potential mechanism [J]. *Cytotechnology*, 2014, 66(1):17-25. DOI: 10.1007/s10616-012-9532-4.
- [15] Yu J, Liu F, Sun M, et al. Enhancement of radiosensitivity and the potential mechanism on human esophageal carcinoma cells by tetrandrine [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011, 26(4): 437-442. DOI:410.1089/cbr.2011.0964.
- [16] Yoon MS, Nam TK, Lee JS, et al. VEGF as a predictor for response to definitive chemoradiotherapy and COX-2 as a prognosticator for survival in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(4): 513-520. DOI:10.3346/jkms.2011.3326.3344.3513.
- [17] 王坚, 汪建林, 于静萍, 等. 食管癌放疗中血清血管内皮生长因子连续检测及其临床意义 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2016, 36(4): 278-282. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.04.009.
- Wang J, Wang JL, Yu JP, et al. Clinical significance of continuous detection of VEGF in patients undergoing chemoradiotherapy for esophageal carcinoma [J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2016, 36(4): 278-282. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2016.04.009.

(收稿日期:2016-08-18)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊可直接使用缩写形式的常用词汇

本刊对于以下放射医学工作者组比较熟悉的一些常用词汇,将允许在论文撰写和发表文章中直接使用其缩写,可以不标注中文。

红细胞(RBC)	四甲基偶氮唑盐(MTT)
血红蛋白(Hb)	胎牛血清(FBS)
白细胞(WBC)	一氧化氮(NO)
血小板(PLT)	三维适形放疗(3D-CRT)
丙氨酸转氨酶(ALT)	调强适形放疗(IMRT)
天冬氨酸转氨酶(AST)	均匀性指数(HI)
干扰素(IFN)	适形指数(CI)
白介素(IL)	危及器官(OAR)
转化生长因子- β (TGF- β)	磁共振成像(MRI)
重组人白细胞介素-11(rhIL-11)	计算机断层摄影术(CT)
重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)	放射增敏比(SER)
肿瘤坏死因子(TNF)	传能线密度(LET)
磷酸盐缓冲液(PBS)	肿瘤靶区体积(GTV)
聚合酶链反应(PCR)	临床靶区体积(CTV)
反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)	计划靶区体积(PTV)
苏木精-伊红染色(HE)	剂量体积直方图(DVH)
碘化丙啶(PI)	剂量时间长度乘积(DLP)
二甲基亚砜(DMSO)	

(本刊编辑部)