

## 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对患者血清血管内皮生长因子水平的影响

温建军, 刘雪, 邱荣锋

### 背景资料

食管癌病情发展隐匿, 并且恶性程度高, 部分患者在确诊时, 病情已进展至中晚期, 丧失了手术的最佳时机。目前, 同步化放疗已经在中晚期食管癌治疗中广泛应用并且疗效较好, 值得在临床上进一步研究。

温建军, 刘雪, 邱荣锋, 赣州市人民医院消化科 江西省赣州市 341000

温建军, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的的临床治疗研究。

作者贡献分布: 课题由温建军设计; 研究过程由温建军、刘雪及邱荣锋共同完成; 数据测定和分析由刘雪完成; 论文写作由温建军完成。

通讯作者: 温建军, 副主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区红旗大道17号, 赣州市人民医院消化科。  
[wangggq1909@163.com](mailto:wangggq1909@163.com)  
电话: 0797-8356156

收稿日期: 2015-07-24  
修回日期: 2015-08-20  
接受日期: 2015-08-31  
在线出版日期: 2015-11-08

### Curative efficacy of thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for treatment of patients with middle and advanced-stage esophageal cancer and its effect on serum vascular endothelial growth factor

Jian-Jun Wen, Xue Liu, Rong-Feng Qiu

Jian-Jun Wen, Xue Liu, Rong-Feng Qiu, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Ganzhou, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Jian-Jun Wen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Ganzhou, 17 Hongqi Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. [wangggq1909@163.com](mailto:wangggq1909@163.com)

### 同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

Received: 2015-07-24

Revised: 2015-08-20

Accepted: 2015-08-31

Published online: 2015-11-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the clinical effects of thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for the treatment of patients with middle and advanced-stage esophageal cancer and its effect on serum vascular endothelial growth factor (VEGF).

**METHODS:** One hundred and four patients with middle and advanced-stage esophageal cancer who met the inclusion criteria were randomly divided into either a control group or an observation group. The control group was given 5-fluorouracil, cisplatin, irinotecan and concurrent radiotherapy, while the observation group was given thalidomide on the basis of the therapy for the control group. The short-term curative efficacy, incidence of toxic side effects, level of serum VEGF and survival rates at 3, 6 and 12 mo were compared for the two groups.

**RESULTS:** The observation group had a short-term curative rate of 78.8%, which was statistically similar to 71.2% in the control group ( $P > 0.05$ ). During the treatment, the incidence rates of grades I - II mucositis, myelosuppression and gastrointestinal reaction in the observation group were statistically lower than those in the control group ( $P < 0.05$  for all), while the incidence rates of grades

III-IV mucositis, myelosuppression, and gastrointestinal reaction as well as neutropenia was statistically same in the two groups ( $P > 0.05$  for all). In comparison with the control group after treatment, the level of serum VEGF in the observation group was statistically lower ( $P < 0.05$ ). The survival rate at 12 mo was significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for patients with medium and advanced-stage esophageal cancer is effective and can significantly reduce the incidence of toxic side effects and decrease the level of serum VEGF.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Thalidomide; Irinotecan; Radiotherapy; Middle and advanced-stage esophageal cancer; Vascular endothelial growth factor

Wen JJ, Liu X, Qiu RF. Curative efficacy of thalidomide in combination with irinotecan and concurrent radiotherapy for treatment of patients with middle and advanced-stage esophageal cancer and its effect on serum vascular endothelial growth factor. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5024-5028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5024.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5024>

## 摘要

**目的:** 探讨沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响。

**方法:** 将104例符合入选标准的中晚期食管癌患者采用随机数字表法分为对照组( $n = 52$ )和观察组( $n = 52$ )。所有患者均给予放疗, 对照组给予5-氟尿嘧啶+顺铂化疗+伊立替康治疗, 而观察组在对照组基础上同步给予沙利度胺化疗。观察比较两组患者近期疗效、不良反应、血清VEGF水平、3、6及12 mo生存状况。

**结果:** 观察组的近期总有效率为78.8%, 与对照组71.2%的近期总有效率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗过程中, 与对照组相比, 观察组 I - II 度黏膜炎、I - II 度骨髓抑制及 I - II 度胃肠道反应例数显著减少(均

$P < 0.05$ ), 而 III-IV 度黏膜炎、III-IV 度骨髓抑制、III-IV 度胃肠道反应及白细胞减少例数组间比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗后, 观察组 VEGF 水平较对照组显著降低( $P < 0.05$ )。观察组 12 mo 生存率显著高于对照组患者( $P < 0.05$ )。

**结论:** 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效可靠, 能够显著减少不良反应, 可能与降低血清的 VEGF 水平有关, 尚待进一步临床研究证实。

© 2015 年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 沙利度胺; 伊立替康; 放疗; 中晚期食管癌; 血管内皮生长因子

**核心提示:** 中晚期食管癌恶性程度高, 患者临床治疗效果和预后较差。本研究发现, 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌疗效可靠, 能够显著减少不良反应, 降低血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)的水平, 患者生存率显著提高, 临床上值得进一步研究。

温建军, 刘雪, 邱荣峰. 沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效及对患者血清血管内皮生长因子水平的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 5024-5028 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5024.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5024>

## 0 引言

食管癌是一种常见的消化系统肿瘤, 具有高度侵袭性, 恶性程度高, 预后不佳。超过 50% 的患者在确诊时, 病情已进展至中晚期, 丧失了手术的最佳时机<sup>[1,2]</sup>。目前, 同步化放疗已经在中晚期食管癌治疗中得到广泛应用, 但化疗方案较多, 其疗效及不良反应差异大。目前, 5-氟尿嘧啶+顺铂化疗方案是临床上常用的化疗方案, 但是其不良反应较大。因此, 探讨既能提高疗效, 又能减少不良反应的化疗方案一直是临床上的研究热点。近年来, 伊立替康与沙利度胺均在多种肿瘤治疗中取得较好疗效, 然而关于其作为联合化疗方案的报道较少。本研究旨在探讨沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌疗效及对患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响, 以期进一步提供相关临床证据。

## ■ 研究背景

尽管同步化放疗在中晚期食管癌治疗中取得较好疗效, 然而临床上却没有较为一致的治疗方案, 如何选择更为有效而不良反应较少的同步化放疗措施一直是中晚期食管癌治疗的热点问题。

## ■ 相关报道

中晚期食管癌病情进展快, 还具有高度侵袭性, 易发生转移。血管内皮生长因子在肿瘤血管生成中扮演重要角色, 对肿瘤生长与转移具有一定促进作用。同步化放疗是通过化疗药物与放疗相结合而抑制肿瘤发展的治疗方法, 然而在化疗药物方案选择上却无统一标准。

## ■ 创新亮点

沙利度胺与伊立替康均是较好的抗肿瘤化疗药物, 在肿瘤治疗中取得较好疗效。然而, 目前关于沙利度胺联合伊立替康同步放疗的治疗方案却尚无报道, 其对于中晚期食管癌疗效及对患者血清血管内皮生长因子的影响尚不清楚, 本研究以此为突破口展开相关研究。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集赣州市人民医院2012-05/2014-06收治的104例中晚期食管癌患者, 采用随机数字法分为对照组( $n = 52$ )和观察组( $n = 52$ )。纳入标准: (1)经病理学与细胞学检查确诊为中晚期食管癌; (2)初治患者, 病灶可测量; (3)KPS评分 $\geq 70$ 分, 预计生存期 $> 3$  mo; (4)排除放疗禁忌症、严重心肺、肝肾功能不全、恶病质、血液系统疾病等患者; (5)所有患者对治疗方案知情同意, 自愿参与本研究。对照组男32例, 女20例, 年龄41-75岁, 平均年龄 $59.1 \pm 10.4$ 岁; 部位: 胸上段12例、胸中段25例、胸下段15例; 髓质型46例、蕈伞型2例、溃疡型4例。观察组男34例, 女18例, 年龄40-74岁, 平均年龄 $59.8 \pm 11.3$ 岁; 胸上段11例、胸中段27例、胸下段14例; 髓质型48例、蕈伞型2例、溃疡型2例。两组患者在性别、年龄、部位及疾病类型等一般资料方面比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ), 具有可比性。药物: 5-氟尿嘧啶(西安海欣制药有限公司, 国药准字H20050511); 顺铂(齐鲁制药有限公司, 国药准字H20073653); 伊立替康(江苏恒瑞医药有限公司, 国药准字H20040177); 沙利度胺(常州制药厂有限公司, 国药准字H32026130)。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均接受放射治疗, 具体方案: 模拟机下进行定位设野, 然后采用直线加速器6MV-X线照射, 5次/wk, 1次/d, 2 Gy/次, 疗程为7 wk。其中设定的前后野包括整个食管病变, 照射野上下界为肿瘤上下边缘超出3-5 cm, 宽度根据计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查显示的侵犯范围确定。对照组同步给予5-氟尿嘧啶+顺铂化疗+伊立替康: 5-氟尿嘧啶 $500 \text{ mg}/(\text{d} \cdot \text{m}^2)$ , 顺铂 $20 \text{ mg}/(\text{d} \cdot \text{m}^2)$ 静滴, 连续静滴5 d为1个疗程, 总共2个疗程, 于放疗的第1周及第4周应用; 伊立替康 $65 \text{ mg}/(\text{d} \cdot \text{m}^2)$ 于第1、8天静滴, 21 d为1个周期, 共2个周期。观察组在对照组基础上给予沙利度胺联合化疗: 沙利度胺 $100 \text{ mg}/\text{d}$ 于第1周睡前服用, 第2周时逐渐增量至 $200 \text{ mg}/\text{d}$ , 睡前服用至放疗结束。

1.2.2 疗效评价及观察指标: 6 wk结束后, 按照实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)对近期疗效进行评价<sup>[3]</sup>。完全缓解(complete remission, CR): 治疗后肿

瘤病变完全消失, 维持时间 $\geq 4$  wk; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤目标病灶最大直径总和减少 $\geq 50\%$ , 维持时间 $\geq 4$  wk, 且无新发病灶出现; 疾病稳定(stable disease, SD): 肿瘤目标病灶最大直径总和减少 $< 50\%$ , 无新病灶出现; 疾病恶化(progression disease, PD): 肿瘤目标病灶最大直径总和增大 $\geq 25\%$ 或者出现新病灶。CR和PR均为治疗有效。观察治疗过程中不良反应发生情况, 并于治疗前后检测比较两组患者血清VEGF水平, 其中VEGF检测采用双抗体夹心ELISA法, 试剂盒购于上海恒远生物科技有限公司。电话随访2组患者3、6和12 mo生存状况并比较。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 $t$ 检验比较分析, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验比较分析,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组近期疗效比较 观察组的治疗总有效率为78.8%, 对照组的总有效率为71.2%, 两组间比较无统计学差异( $P > 0.05$ )(表1)。

2.2 两组不良反应比较 与对照组相比, 观察组I-II度黏膜炎、I-II度骨髓抑制及I-II度胃肠道反应例数显著减少( $P < 0.05$ ), 而III-IV度黏膜炎、III-IV度骨髓抑制、III-IV度胃肠道反应及白细胞减少例数组间比较差异无统计意义( $P > 0.05$ )(表2)。

2.3 两组治疗前后VEGF水平比较 治疗前, 对照组与观察组患者VEGF水平比较差异无统计学意义( $541.2 \text{ ng/L} \pm 64.3 \text{ ng/L}$  vs  $538.7 \text{ ng/L} \pm 66.8 \text{ ng/L}$ )( $P > 0.05$ )。治疗后, 对照组与观察组患者VEGF水平差异有统计学意义( $461.5 \text{ ng/L} \pm 72.9 \text{ ng/L}$  vs  $405.3 \text{ ng/L} \pm 76.2 \text{ ng/L}$ )( $P < 0.05$ )。两组较治疗前均有不同程度降低(均 $P < 0.05$ )。

2.4 两组随访情况比较 对照组随访49例, 观察组随访51例, 两组患者3和6 mo生存率无显著统计学差异( $P > 0.05$ )。观察组12 mo生存率显著高于对照组患者( $P < 0.05$ )(表3)。

## 3 讨论

目前, 同步放化疗是中晚期食管癌的一种效果较好的综合治疗手段<sup>[4]</sup>。然而, 在多样的化疗方案中, 疗效不一, 且多数会产生不良反应, 影响患者的治疗依从性及生活质量<sup>[5]</sup>。因此, 探讨理

表 1 两组患者近期疗效比较 [ $n = 52, n(\%)$ ]

分组	CR	PR	SD	PD	有效率
对照组	17(32.7)	20(38.5)	9(17.3)	6(11.5)	37(71.2)
观察组	22(42.3)	19(36.5)	7(13.5)	4(7.7)	41(78.8)
$\chi^2$ 值					0.82
$P$ 值					0.36

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病恶化.

表 2 两组患者不良反应比较 [ $n = 52, n(\%)$ ]

不良反应	对照组		观察组	
	I - II度	III-IV度	I - II度	III-IV度
黏膜炎	21(40.4)	9(17.3)	10(19.2) <sup>a</sup>	5(9.6)
骨髓抑制	23(44.2)	8(15.4)	12(23.1) <sup>a</sup>	6(11.5)
胃肠道反应	25(48.1)	5(9.6)	6(11.5) <sup>a</sup>	2(3.8)
白细胞减少	8(15.4)	3(5.8)	6(11.5)	2(3.8)

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

表 3 两组生存率比较  $n(\%)$

分组	$n$	3 mo	6 mo	12 mo
对照组	49	47(95.9)	42(85.7)	32(65.3)
观察组	51	50(98.0)	48(94.1)	44(86.3)
$\chi^2$ 值		0.00	1.14	4.93
$P$ 值		0.97	0.29	0.03

想的辅助放疗的化疗方案是当前困扰食管癌治疗的一个难题.

5-氟尿嘧啶联合顺铂是临床上食管癌应用最广泛的化疗方案, 取得了公认的疗效. Markar等<sup>[6]</sup>研究显示, 放疗时联合5-氟尿嘧啶、顺铂可以提高晚期食管癌的近期疗效及局部控制率, 可能会提高患者生存率. 然而, 该化疗方案剂量强度较大, 胃肠道反应、黏膜炎及骨髓抑制等不良反应显著, 本身就存在进食困难、体能状态差的食管癌患者难以耐受, 影响治疗效果. 伊立替康是一种喜树碱衍生物, 可以抑制拓扑异构酶 I 诱导单链DNA损伤, 从而抑制DNA复制, 发挥抗肿瘤作用, 且抗癌谱广, 耐受性良好<sup>[7]</sup>. 另外, 伊立替康还是一种放疗增敏剂, 能够在一定程度上增加放疗效果<sup>[8]</sup>. Arimoto等<sup>[9]</sup>总结伊立替康在进展期食管癌的多项试验过程中表明, 伊立替康单药治疗或联合其他药物化疗或联合放疗对中晚期食管癌

■应用要点

沙利度胺联合伊立替康辅助同步放疗, 疗效可靠, 可以显著降低患者血管内皮生长因子水平, 在一定程度上抑制了肿瘤发展, 延长患者生存, 并且不良反应较轻, 值得临床上进一步研究.

患者均有益, 且耐受性好, 是中晚期胃癌治疗的新选择. 沙利度胺是一种谷氨酸衍生物, 可以通过抑制血管新生、减少肿瘤坏死因子- $\alpha$ 合成、DNA氧化损伤等多种途径发挥抗肿瘤作用<sup>[10]</sup>. 而且, 沙利度胺能够早期改变肿瘤微环境, 达到放疗增敏效果<sup>[11]</sup>. 然而, 目前关于伊立替康联合沙利度胺辅助放疗治疗中晚期食管癌的研究甚少. 本研究中, 伊立替康联合沙利度胺辅助放疗组能够取得与对照组一样高的近期有效率, 且黏膜炎、骨髓抑制及胃肠道反应等不良反应发生率显著降低, 结果表明该化疗方案可以通过不同机制共同发挥抗肿瘤、放疗增敏作用, 从而在中晚期食管癌中取得良好疗效. 此外, 本研究中还发现沙利度胺联合伊立替康治疗组患者 I - II度黏膜炎和 I - II度胃肠道反应等不良反应显著减少, 患者耐受性好. 这可能是因为沙利度胺对机体免疫具有重要调节作用与镇静止吐作用, 在一定程度上发挥抗炎与减少胃肠道反应.

研究<sup>[12]</sup>表明, 食管癌的生长、转移依赖于血管生成途径. 相关数据显示<sup>[13]</sup>, 30%-60%的食管癌患者高度表达VEGF, 且与总体生存预后不良有关. 而且, 肿瘤组织内VEGF表达与放射敏感性呈负相关<sup>[14]</sup>. 因此, 降低食管癌患者VEGF水平对治疗具有重要意义. 有研究<sup>[15]</sup>表明伊立替康具有降低晚期结肠癌患者VEGF水

# 同行评价

本文观察发现在5-氟尿嘧啶+顺铂化疗基础上,沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌的疗效可靠,可降低血清的血管内皮生长因子水平,能够显著减少不良反应,对进一步临床应用和研究有很好的借鉴作用。

平的作用。另外,于静萍等<sup>[16]</sup>研究显示沙利度胺可以降低食管癌患者VEGF水平,利用疾病预后。目前,关于二者联合辅助放疗治疗中晚期食管癌对VEGF影响的研究甚少。本研究中,与对照组相比,伊立替康联合沙利度胺放疗辅助放疗治疗组VEGF下降更显著,这主要与二者通过抗肿瘤作用减少肿瘤负荷及显著的抗肿瘤血管生成作用有关。通过电话随访,我们发现沙利度胺联合伊立替康治疗组患者12 mo生存率显著提高,表明该方案可以在一定程度上延长食管癌患者生存时间。

总之,沙利度胺联合伊立替康辅助放疗治疗中晚期食管癌疗效可靠,能够显著减少不良反应,降低血清VEGF的水平,患者生存率显著提高,临床上值得进一步研究。

## 参考文献

- 1 Veuille V, Rougier P, Seitz JF. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Multimodal treatment of oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 947-963 [PMID: 18070697 DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.005]
- 2 王纪煌, 肖纪南, 陈万泉. 中晚期食管癌同时放、化疗疗效观察. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 961-964
- 3 邓柑雀, 黄广优, 蒙以良, 黄升武. 同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效观察. *广西医学* 2012; 34: 1208-1209, 1212
- 4 王岚. 调强放疗同步化疗治疗老年中晚期食管癌的近期疗效. *中国老年学杂志* 2012; 32: 5285-5286
- 5 刘建伟. 147例食管癌手术后放疗与化疗的疗效观察. *中国肿瘤临床* 2009; 36: 859-861
- 6 Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, du Rieu MC, Lefevre JH, Turner K, Luc G, Mariette C. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of

- Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol* 2015 Jul 20. [Epub ahead of print] [PMID: 26195702]
- 7 汪晓洁, 寿涛, 李丽华, 缪堃, 陈庆, 陈雪丹. 洛铂联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床研究. *重庆医学* 2014; 43: 2294-2296
- 8 毛丽丽, 张晓东. 伊立替康在晚期食管癌治疗中的应用. *肿瘤研究与临床* 2010; 22: 290-292
- 9 Arimoto J, Hatada A, Kawago M, Nishimura O, Maebeya S, Okamura Y. Closure of esophagotracheal fistula after esophagectomy for esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015 Jul 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26189183]
- 10 顾爱琴, 韩宝惠, 张雪艳, 沈洁, 戚大江, 熊丽纹, 忻宇, 宋懿懿. 沙利度胺联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的随机研究. *中华肿瘤杂志* 2009; 31: 298-301
- 11 Ansiaux R, Baudalet C, Jordan BF, Beghein N, Sonveaux P, De Wever J, Martinive P, Grégoire V, Feron O, Gallez B. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 743-750 [PMID: 15701864]
- 12 陆文斌, 于静萍, 倪新初, 王坚, 金建华, 邓玲慧, 邓建忠, 孙志强, 孙苏平. 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. *中华放射医学与防护杂志* 2013; 33: 299-302
- 13 Kimura H, Kato H, Tanaka N, Inose T, Faried A, Sohda M, Nakajima M, Fukai Y, Miyazaki T, Masuda N, Manda R, Fukuchi M, Ojima H, Tsukada K, Kuwano H. Preoperative serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) levels predict recurrence in patients with esophageal cancer. *Anticancer Res* 2008; 28: 165-169 [PMID: 18383841]
- 14 Karar J, Maity A. Modulating the tumor microenvironment to increase radiation responsiveness. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 1994-2001 [PMID: 19823031 DOI: 10.4161/cbt.8.21.9988]
- 15 颜芳, 孟荣荣, 陈琳, 傅强. 替吉奥胶囊联合伊立替康治疗晚期结直肠癌的临床观察. *实用临床医药杂志* 2013; 17: 70-72, 75
- 16 于静萍, 孙志强, 倪新初, 王坚, 李毅, 胡莉钧, 李栋庆, 孙苏平. 沙利度胺联合放疗治疗食管癌的临床观察. *中华放射医学与防护杂志* 2012; 32: 369-373

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

