

低分子肝素在直肠癌新辅助治疗中的应用价值研究

李国平¹, 焦丰叶², 衣晓丽³, 王军华³, 黄平³

1. 青岛市中心医院输血科, 山东 青岛 266072; 2. 青岛市卫生计生科技教育中心;
3. 青岛大学附属青岛市市立医院肿瘤科

摘要: 目的 观察低分子肝素联合新辅助放化疗治疗局部晚期直肠癌的近期疗效及不良反应。方法 选取2014年3月—2016年6月青岛市中心医院收治的58例局部晚期直肠癌患者, 随机分为两组, 治疗组(同步放化疗+低分子肝素)和对照组(单纯同步放化疗), 放疗采用外照射, DT45Gy/25F, 同步化疗采用口服卡培他滨850 mg/m², 每天两次, 治疗组低分子肝素皮下注射4 100 IU IH(放化疗前3天~放化疗后1周), 观察两组凝血指标、不良反应, 放化疗结束后8周手术进行疗效评价。结果 治疗组RR率86.7%, 对照组82.1%, 但差别无统计学意义($P > 0.05$); 对照组有2例发生下肢深静脉血栓, 抗凝组没有发现, 主要不良反应为I°~II°胃肠道反应、I°~II°手足综合征、II°~III°骨髓抑制, 两组间不良反应比较无统计学意义($P > 0.05$)。结论 局部晚期直肠癌新辅助放化疗并用低分子肝素是安全可行的, 可提高同步放化疗疗效, 并减少下肢深静脉血栓的发生率。

关键词: 低分子肝素; 直肠癌; 新辅助放化疗

中图分类号: R735.3 文献标识码: B 文章编号: 1672-3422(2018)07-0043-03

Study on short-term effects and side effects of low molecular weight heparin combined with neoadjuvant therapy on locally advanced rectal cancers

Li Guo-ping*, JIAO Feng-ye, YI Xiao-li, WANG Jun-hua, HUANG Ping

* Blood Transfusion Department, Central Hospital of Qingdao, Qingdao, Shandong 266072, China

Abstract: Objective To observe the short-term effects and side-effects of low molecular weight heparin combined with neoadjuvant therapy on locally advanced rectal cancers. **Methods** Totally 58 patients with locally advanced rectal cancer were divided into two groups randomly. The treatment group (concurrent radiochemotherapy combined with low molecular weight heparin) and control group (simply concurrent radiochemotherapy). Radiotherapy was external irradiation, DT45Gy/25F, combined with xeloda (850mg/m² bid po) concurrently, and with low molecular weight heparin subcutaneous injection 4100IU IH qd (from three days before radiochemotherapy to one week after radiochemotherapy). Observed their coagulation indicators and side-effects in two groups respectively. Surgeries were had 8 weeks later than radiochemotherapy to appraise the effects. **Results** The RR ratio in treatment group is 86.7%, the control group is 82.1%. The difference has not statistic magnificance. There were two patients companied by thrombus of lower extremity veins in control group, but not in treatment group. The main side-effects were gastrointestinal reactions in I°-II° levels, hand-foot syndromes in I°-II° levels, myelosuppression in II°-III° levels. There was not statistic magnificance between two groups too. **Conclusion** Low molecular weight heparin combined with neoadjuvant therapy on locally advanced rectal cancers is safe and practical. Low molecular weight heparin can improve the effects of radiochemotherapy and reduce the occurrence of thrombus of lower extremity veins.

Key words: Lowmolecular weight heparin; Rectal cancer; Neoadjuvant radiochemotherapy

低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 由普通肝素解聚而成, 目前在临床上被广泛用于预防术后血栓栓塞、防治深静脉血栓及肺动脉栓塞等。而在1992年, Prandoni 等就意外发

现了其除抗凝治疗外的另一重要作用, 就是直接的抗肿瘤作用, 但这一发现至今机制未明。后来在2001年, Smorenburg SM 等^[1]通过研究进一步显示 LMWH 能够抑制恶性肿瘤细胞的增殖、诱导

表 1 治疗组和对照组一般情况比较

组别	例数	年龄 (岁)	中位年龄 (岁)	男/女 (例)	TNM 分期(例)						病理分级(例)		
					IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC	低	中	高
治疗组	30	39~76	57	18/12	6	6	5	4	5	4	16	8	6
对照组	28	41~75	56.5	18/10	6	5	5	4	5	3	14	8	6

恶性肿瘤细胞的凋亡,从而可以影响恶性肿瘤的发展进程,另外,它还有强大的抗血管生成作用,可以抑制肿瘤发生周围浸润和远处转移。恶性肿瘤本身处于高凝状态^[2],而肿瘤的放化疗在一定程度上又可以加重这种高凝状态,目前局部晚期直肠癌的标准治疗模式为术前同步放化疗,研究发现放疗会造成靶区及周围小血管闭塞,使高凝状态加重进而造成放疗抗拒,而盆腔放疗由于体位关系,更容易造成下肢深静脉回流障碍、继发性深静脉血栓形成,加重患者病情。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2014 年 3 月—2016 年 6 月青岛市中心医院收治低位局部晚期直肠癌患者 58 例,其中男性 36 例,女性 22 例,所有病例均取活检经病理学证实为直肠腺癌,其中低分化腺癌 30 例,中分化腺癌 16 例,高分化腺癌 12 例,所有病例均行 MRI 检查并据 AJCC 7.0 进行临床分期,其中 IIA 期 12 例, IIB 期 12 例, IIC 期 10 例; IIIA 期 8 例, IIIB 期 10 例, IIIC 期 7 例。年龄 39~76 岁,中位年龄 57 岁, KPS 均大于 70 分。58 例病人随机分为治疗组和对照组,治疗组 30 例,对照组 28 例,两组一般情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 治疗方案 采用前瞻性方法将 58 例病人随机分为治疗组(低分子肝素+同步放化疗)和对照组(同步放化疗),低分子肝素采用皮下注射:4 100 IU iH qd(放化疗前 3 天~放化疗后 1 周),所有同步放疗均采用外照射 IMRT 技术,DT45Gy/25f,同步化疗方案为卡培他滨 850 mg/m²,口服,每天两次。放化疗结束后 4 周补充 1 次全身化疗,采用 XELOX 方案(奥沙利铂 130 mg/m² d1,卡培他滨 1 000 mg/m² d1~14,放疗结束后 8 周手术,均行规范性 TME 手术。

1.3 急性不良反应观察 放疗开始前 4 天检测 1 次血常规、凝血功能,放疗开始后每 7 天复查 1 次,一直到放疗结束后 2 周,放化疗期间观察患者胃肠道反应、骨髓抑制及手足综合征等情况,并根据美国放射肿瘤研究中心(RTOG)急性放射反应分级标准及 WHO 化疗毒副作用分级标准进行分级。

1.4 疗效观察 根据手术前直肠 MRI、相关辅助检查结果,术后病理结果,评价近期疗效。采用实体肿瘤 RECIST 1.1 评价标准: PCR: 病理完全缓解; PPR: 部分缓解,肿瘤消退 > 50%; PSD: 肿瘤无变化; PPD: 肿瘤进展。

2 结果

2.1 临床近期疗效 治疗组总有效率 RR 86.7%,对照组 81.6%。见表 2。

表 2 两组近期疗效比较 (例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	CR + PR (%)	P 值
治疗组	30	5	21	3	1	86.7	0.218
对照组	28	4	19	3	1	82.1	

2.2 不良反应 主要表现为胃肠道反应、骨髓抑制及手足综合征,但均无 IV 度毒副作用,经对症处理后均恢复正常,两组不良反应比较, $P > 0.05$,差别无统计学意义。治疗组中出现 3 例注射部位局部瘀斑,但没有发生与低分子肝素相关的血小板下降、出血等情况,凝血常规检查无异常改变。对照组治疗过程中发生 2 例下肢深静脉血栓形成,治疗组未发生。见表 3。

表 3 两组不良反应比较 [例(%)]

组别	例数	白细胞减少	血小板减少	血红蛋白减少	胃肠道反应	手足综合征
治疗组	30					
I 期		5(16.7)	9(30.0)	12(40.0)	5(16.7)	7(23.3)
II 期		12(40.0)	6(20.0)	5(16.7)	6(20.0)	4(13.3)
III 期		9(30.0)	3(10.0)	0	6(20.0)	2(6.78)
IV 期		0	0	0	0	0
对照组	28					
I 期		8(28.6)	6(21.4)	11(39.3)	7(25.0)	7(25.0)
II 期		9(32.1)	8(28.6)	6(21.4)	6(21.4)	5(17.9)
III 期		7(25.0)	3(10.7)	1(3.8)	6(21.4)	2(7.1)
IV 期		0	0	0	0	0
χ^2 值		1.29	0.86	1.11	0.22	0.06
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

术前新辅助放化疗已成为局部晚期中低位直肠癌的标准治疗,由于放疗前组织血供没有破坏,组织氧合高,放化疗疗效好,通过术前放化疗^[3-5],一方面可以提高直肠癌患者的手术治愈率,使原来不能完全手术切除的病人通过新辅助放化疗后达到降期的目的,为规范的TME手术提供机会,同时可以降低局部区域复发率,提高肛门括约肌保留率,改善患者生活质量,本研究治疗组病人经新辅助放化疗后,保肛率达90%以上。

既往文献报道,多数肿瘤病人存在凝血机制异常,血液呈高凝状态^[2],小血管微血栓形成,加速肿瘤生长、扩散和转移,也使得化疗药物到达靶病灶区域困难,降低化疗疗效^[6];另一方面,高凝状态加重肿瘤组织缺氧,而放疗本身又会损伤肿瘤内部小血管的内皮细胞^[7],小血管内血栓形成,加重肿瘤细胞缺氧,进一步降低放疗疗效^[8],这也是临床上观察到的放疗一段时间后肿瘤退缩缓慢或无效的原因之一,缺氧也是以后肿瘤复发的主要危险因素之一。

放化疗同时给予适当的抗凝治疗,防止血栓形成,改善局部血供,就会提高放化疗的近期疗效和肿瘤的局部控制,低分子肝素由肝素酶解或化学解聚而成,是一种抗凝药物,通过激活抗凝血酶产生抗凝作用,与其他抗凝药物相比,具有抗血栓形成作用强、出血不良反应少、安全性高的特点。同时,既往研究也发现,它可以作用于恶性肿瘤发生发展的各个阶段,具有直接的抗肿瘤作用,其主要作用机制是抑制恶性肿瘤细胞的增殖^[9]、诱导恶性肿瘤细胞发生程序性细胞死亡^[10-11],并且还有强大的抗血管生成作用^[12-13],与肿瘤浸润、转移密切相关。低分子肝素与化疗联合,在抗凝基础上产生与化疗的协同作用,增加化疗疗效,延长生存^[14-16]。与放疗联合,也显示了疗效提高的趋势。本研究在中低位直肠癌放化疗基础上联用低分子肝素,有效率(RR)达86.7%,5例达PCR,21例达PPR,较对照组有疗效提高的趋势。低分子肝素联合同步新辅助放化疗提高了PCR率、局部控制率、保肛率,也减少了下肢静脉血栓的发生率,其远期

疗效及其对生存的影响有待进一步观察。

参考文献

- [1] Smorenburg SM, Van Noorden CJ. The complex effects of heparins on cancer progression and metastasis in experimental studies [J]. *Pharma2 col Rev*, 2001, 53 (1): 93-105.
- [2] Kawasski H, Toyoda M, Shinohara H, et al. Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis [J]. *Cancer*, 2001, 91 (11): 2026-2032.
- [3] 温本. 进展期直肠癌新辅助放化疗加热疗的疗效分析 [J]. *中华全科医学*, 2013, 11(3): 348-349, 468.
- [4] 陈纲, 李世拥, 于波, 等. 术前新辅助放化疗在低位进展期直肠癌治疗中的价值 [J]. *华北国防医药*, 2008, 20(3): 19-20.
- [5] XELOX 与 mFOLFOX6 在结直肠癌辅助化疗中依从性状的比较 [J]. *医药论坛杂志*, 2016, 37(6): 39-40.
- [6] 陈公英, 李敏伟, 陈智, 等. 低分子肝素抗肝癌细胞增殖及机制研究 [J]. *中国肿瘤*, 2006, 15(5): 343-345.
- [7] 王慧敏, 廖美琳, 顾爱琴, 等. 抗凝联合化疗治疗晚期 NSCLC 的临床研究 [J]. *肿瘤*, 2005, 25(3): 250-253.
- [8] 蒋国梁. 现代肿瘤放射治疗学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 100.
- [9] 刘晓滨, 郑淑香, 徐军, 等. 外照射加低分子肝素治疗头颈部恶性肿瘤近期疗效观察 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2006, 6: 445-449.
- [10] Chen X, Xiao W, Qu X, et al. The effect of dalteparin, a kind of low molecular weight heparin, on lung adenocarcinoma A549 cell line in vitro [J]. *Cancer Invest*, 2008, 26(7): 718-724.
- [11] Downward J. PI 3-kinase, Akt and cell survival [J]. *Sem in Cell Dev Biol*, 2004, 15(2): 177-182.
- [12] Ueda K, Inoue S, Zhang Y, et al. Heparin induces apoptosis through suppression of Akt in oral squamous cell carcinoma cells [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(4): 1079-1088.
- [13] Park K, Kim YS, Lee GY, et al. Tumor Endothelial Cell Targeted Cyclic RGD modified Heparin Derivative: Inhibition of Angiogenesis and Tumor Growth [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(12): 2786-2798.
- [14] Norrby K. Low-molecular-weight heparins and angiogenesis [J]. *APMIS*, 2006, 114(2): 79-102.
- [15] 王海存. 低分子肝素对肝癌患者栓塞化疗的增效作用 [J]. *医药论坛杂志*, 2010, 31(17): 126-127.
- [16] Seeholzer N, Thurlimann B, Kobold D, et al. Combining chemotherapy and low molecular weight heparin for the treatment of advanced breast cancer: results of a clinical response, transforming growth factor beta 1 and fibrin monomer in a phase II study [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, 18(5): 415-423.

收稿日期: 2018-02-16 修回日期: 2018-04-25 责任编辑: 李慧