

## D-二聚体水平与转移性乳腺癌化疗效果及预后的关系

林颖欣, 庞丹梅, 胡倩, 段海波, 陈秀云 (中山大学附属佛山医院乳腺肿瘤内科, 广东佛山 528000)

**摘要:** 目的 探讨化疗后D-二聚体(D-D)水平在判断转移性乳腺癌疗效和预后中价值。方法 检测87例转移性乳腺癌患者化疗前后血浆D-D水平, 比较化疗后病情进展(PD组,  $n=33$ )和疾病缓解或稳定(非PD组,  $n=54$ )者D-D水平, 并采用Cox回归评价无进展生存时间(PFS)的影响因素。结果 PD组化疗前后D-D水平均高于非PD组( $P<0.01$ ); PD组化疗后D-D升高, 而非PD组降低( $P<0.05$ )。Cox回归分析发现, 化疗后D-D高水平是影响非PD患者PFS的独立危险因素; 化疗后D-D高水平者中位PFS明显减少, 风险比为3.396(95%CI为1.431~8.059)。结论 血浆D-二聚体水平有助于预测转移性乳腺癌患者的化疗效果和预后。

**关键词:** D-二聚体; 转移性乳腺癌; 预后

中图分类号: R730.7

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)06-0700-04

### Relationship between plasma D-dimer level and chemotherapeutic efficacy and prognosis in metastatic breast cancer

LIN Ying-xin, PANG Dan-mei, HU Qian, DUAN Hai-bo, CHEN Xiu-yun (Department of Breast Oncology, Affiliated Foshan Hospital of Sun Yat-Sen University, Foshan 528000, China)

**Abstract:** Objective To investigate the clinical value of plasma D-dimer level on chemotherapeutic efficacy and prognosis in metastatic breast cancer. Methods Plasma D-dimer level in 87 female patients with metastatic breast cancer was detected before and after chemotherapy, and compared between those with progressive disease (PD group,  $n=33$ ) and stable disease (non-PD group,  $n=58$ ) post chemotherapy. The influence factors of progress free survival (PFS) were evaluated by Cox regression analysis. Results D-dimer level was higher in PD group than in non-PD group before and after chemotherapy ( $P<0.01$ ). After chemotherapy, D-dimer level was increased in PD group but decreased in non-PD group ( $P<0.05$ ). Cox regression analysis showed that post-chemotherapeutic D-dimer overexpression was the independent risk factor for PFS. The median PFS was significantly shorter in patients with post-chemotherapeutic D-dimer overexpression, with a hazard ratio of 3.396 (95% CI=1.431-8.059). Conclusion Plasma D-dimer level may be useful to predict chemotherapeutic efficacy and prognosis in metastatic breast cancer.

**Key words:** D-dimer; metastatic breast cancer; prognosis

恶性肿瘤的发生与发展过程常常伴随凝血功能的紊乱, 表现为患者凝血及纤溶功能异常激活和失衡。D-二聚体(D-dimer, D-D)是交联纤维蛋白的特异性降解产物, 其含量增高反映机体凝血和纤溶系统的双重激活。研究发现D-D水平与恶性肿瘤的疾病状态密切相关<sup>[1-2]</sup>。既往多数研究局限于回顾性分析化疗前D-D水平与疗效的相关性<sup>[1, 3-6]</sup>, 而对化疗后D-D水平与随访的结局转归较少涉及。化疗后无进展生存时间比缓解率更能体现恶性肿瘤患者接受治疗后的生存获益, 但常常缺乏特异性的预后指标来

预测。本研究旨在通过分析转移性乳腺癌患者中D-D血浆浓度变化与疾病状态及预后的关系, 探讨D-D水平在疗效观察和预后判断中的应用价值。

#### 1 资料和方法

##### 1.1 样本量估算

根据文献报道, 转移性乳腺癌治疗前D-D高水平(高于中位数)与低水平组的1年总生存率分别约为40%、82%<sup>[1]</sup>, 设把握度为0.8, 检验水准为0.05, 入组时间为2 a, 总研究时间为3 a, 每组失访率为5%, 用PASS软件估算样本量。

##### 1.2 研究对象

2016年3月–2018年1月在中山大学附属佛山医

收稿日期: 2019-05-17; 修订日期: 2019-10-15

作者简介: 林颖欣(1982-), 女, 硕士, 主治医师

院乳腺肿瘤内科住院治疗的转移性乳腺癌患者共87例连续入组,进行队列观察。入组病例全部为女性,病理类型均为浸润性导管癌。入组人群中位年龄为52岁(17~75岁)。纳入标准:(1)经手术或组织活检病理学确诊;(2)未接受过一线挽救性化疗,有可按实体瘤疗效标准(RECIST 1.1)评价的病灶;(3)病历资料完整,患者配合随访复查。排除标准:(1)合并第二原发肿瘤;(2)有明显出凝血功能异常疾病家族史者(如血友病);(3)合并深静脉血栓、肺栓塞、主动脉夹层等容易导致D-D水平增高的疾病;(4)合并终末期肝肾功能不全;(5)合并妊娠;(6)2周内发生过急性感染。根据《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南》制定一线挽救性化疗方案,每2程评价疗效,有效者完成6程化疗,无效进展者出组。本研究经我院医学伦理委员会批准,入组患者均由其本人签署知情同意书。根据末程化疗结束后评价的疗效分为两组:33例病情进展(PD组),54例获得疾病缓解或稳定(非PD组)。

### 1.3 研究方法

测定每例患者接受化疗前后的D-D水平,分别记作D1、D2,并计算化疗前后的水平变化幅度( $\Delta D=D_2-D_1$ )。标本采集时间点:接受首次化疗前1周内、同方案末次化疗结束后2周内。血浆D-D测定采用酶联免疫荧光法,使用法国梅里埃VIDAS3\_1全自动凝血功能仪及其配套试剂,严格按照说明书操作。以D2中位数525.8 μg/L作为分界值,将获得缓解或稳定的54例患者分为高D2组与低D2组。

### 1.4 随访

非PD组的54例患者进入随访观察,每4周复查评价疾病状态。主要观察指标为无进展生存时间(progress free survival, PFS),定义为自入组开始计算至出现病情进展时为止。随访截止时间为2018年12月。中途无失访,随访率为100%,中位随访时间9个月(4~30个月)。

### 1.5 统计学处理

应用SPSS 22.0软件进行统计学处理。经Kolmogorov-Smirnov检验,D-D水平不符合正态分布,用中位数 $M(X_{25\%}, X_{75\%})$ 表示,治疗前后配对样本比较用Wilcoxon秩和检验,两组间独立样本比较用Mann-Whitney U检验。率的比较用 $\chi^2$ 检验,两组间生存差异风险比(Hazard Ratio, HR)用COX风险比例模型比较得出。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 不同疾病状态各时点的D-D水平

PD组D1、D2均高于非PD组,化疗后PD组D2较D1升高,非PD组则D2低于D1,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表1。

表1 不同疾病状态各时点D-D水平比较 (μg/L)

时点	PD组(n=33)	非PD组(n=54)	P值
D1	1586.0(616.4, 2633.0)	754.2(378.9, 1372.0) <sup>a</sup>	<0.01
D2	2511.0(1118.0, 3962.0)	525.8(361.2, 1002.0) <sup>a</sup>	<0.01
ΔD	1124.0(285.6, 1860.0) <sup>b</sup>	-153.3(-550.8, 70.4) <sup>ab</sup>	<0.01

与PD组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与D2比较:<sup>b</sup> $P<0.05$

### 2.2 不同D2水平组的PD率比较

将入组患者按D2水平以四分位数为分界分成4组,发现不同D2水平组的PD率差异有统计学意义( $P<0.01$ ),随着D2水平升高,PD的比例有增高趋势,见表2。

表2 不同D2水平组的PD率比较 例(%)

分组	n	PD
A(<Q1)	21	0
B(Q1~Q2)	22	5(22.7)
C(Q2~Q3)	23	9(39.1)
D(>Q3)	21	19(90.5)
合计	87	33(37.9)

Q1:下四分位数; Q2:中位数; Q3:上四分位数

### 2.3 非PD患者PFS的影响因素

以D2中位数525.8 μg/L作为分界值,将获得缓解或稳定的54例患者分为高D2组和低D2组(各27例),根据其PFS描绘生存曲线并行多因素Cox风险比例模型分析,列入危险因素包括:D2水平、年龄、肿瘤病理分级、激素受体状态、HER-2状态、转移器官受累数目、有无内脏转移、乳腺癌手术史、化疗方案。结果显示D2高水平、激素受体阴性是PFS的独立危险因素,年龄、肿瘤病理分级、HER-2状态、转移器官受累数目、有无内脏转移、乳腺癌手术史、化疗方案均与PFS无关,见表3。高D2组中位无进展生存时间(mPFS)明显短于低D2组(6.5个月 vs 12个月,  $P=0.01$ ),HR为3.396(95%CI为1.431~8.059)。见图1。

表3 Cox回归评价各因素对PFS的影响

因素	n	P值	HR值	95%CI
D2水平				
高D2	27	0.006	3.396	1.431~8.059
低D2	27			
年龄				
<60岁	41	0.866	1.093	0.390~3.064
≥60岁	13			
激素受体状态				
-	21	0.028	2.710	1.116~6.581
+	33			
HER-2状态				
-	42	0.162	0.486	0.177~1.337
+	12			
肿瘤病理分级				
Ⅲ	21	0.382	1.538	0.585~4.042
I~II	33			
转移器官受累数目				
1	18	0.959	0.985	0.556~1.744
2~3	19			
>3	17			
内脏转移				
有	40	0.097	2.811	0.830~9.523
无	14			
乳腺癌手术史				
有	27	0.494	0.749	0.328~1.712
无	27			
化疗方案				
多西他赛+卡培他滨	15	0.849	1.044	0.670~1.628
吉西他滨+紫杉醇	14			
多西他赛+铂类	15			
其他	10			

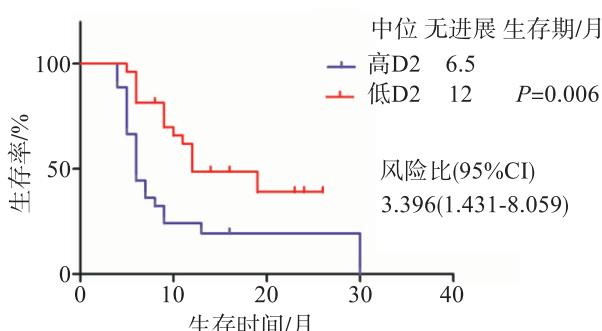


图1 不同D2水平非PD患者的无进展生存曲线

### 3 讨论

疗效观察与预后判断是转移性乳腺癌治疗过程的重要环节。除了体格检查和影像学，临幊上常使用某些肿瘤标志物(如CA153、癌胚抗原等)水平的波动作为辅助判断疾病状态的指标。然而这些标志物不仅存在敏感性与特异性的限制，也不能预测患者经挽救化疔后能否获得缓解、无进展生存时间等预后，有必要探讨简单易行的替代预测指标。

D-二聚体(D-D)是纤维蛋白单体经过XIII因子交联作用后被纤溶酶水解所产生的特异性降解产物，其水平升高标志机体凝血和继发性纤溶系统的双重激活。恶性肿瘤患者均存在不同程度的凝血与纤溶功能异常。肿瘤细胞与凝血系统相互作用，随着肿瘤细胞的生长扩散，患者体内凝血异常状态逐渐加重，同时激活的凝血系统又可以促进肿瘤的播散和转移<sup>[3-4]</sup>。伴有高凝状态的恶性肿瘤常表现出巨大的肿瘤负荷、肿瘤进展迅速、化疗反应率低以及预后结局差的临床特点<sup>[4-5]</sup>。在乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、白血病等多种恶性肿瘤中均发现，化疗前D-D水平增高者生存期短，是独立的预后不良因素，不受年龄、静脉血栓栓塞症(VTE)等因素影响<sup>[5-6]</sup>。Chiara等<sup>[7]</sup>报道了早期乳腺癌治疗前基线D-D水平高低与总生存期(OS)相关。对于转移性乳腺癌，既往研究多局限于回顾性分析化疗前D-D水平与临床病理特征的相关性，而对化疗后D-D水平变化与随访的结局转归较少涉及。本研究正是对这一方面进行初步探讨。

关于转移性乳腺癌、肺癌等肿瘤的多项研究发现，血浆D-D水平的变化在一定程度上反映肿瘤活躍程度，随病情变化波动。D-D水平升高往往预示肿瘤进展，D-D水平降低则反映肿瘤得到一定程度的控制<sup>[8-9]</sup>。在本研究中，化疗前基线D-D水平(D1)、化疗后D-D的下降程度( $\Delta D$ )、化疗后D-D水平(D2)均与晚期乳腺癌患者的病情转归有一定的关系，PD组化疗前后D-D均高于非PD组，化疗后PD组D2较D1升高，非PD组则D2低于D1。同时，随着D2的升高，其PD率也有增高趋势。这意味着若化疗后D-D水平较基线不降反升，或者经化疗后D-D水平仍处于较高水平，则该晚期乳腺癌患者病情进展的可能性较大，预后不良，通过动态监测D-D水平变化有助于辅助判断疗效。

根据文献报道及我院实验室数据，血浆D-D水平在健康人群的参考上限为500 μg/L，但60%以上的

肿瘤患者即使凝血功能检测正常,其D-D水平仍然会高于500 μg/L<sup>[10]</sup>。本研究的前期数据也发现,对于带瘤状态下的晚期肿瘤人群,D-D与肿瘤状态密切相关,不受年龄影响<sup>[11]</sup>。在本研究中,非PD组化疗后D-D中位数降至525.8 μg/L,接近正常参考值;并且高于该水平的患者PFS也相应缩短。多因素Cox回归分析也显示,除激素受体阴性为预后不良因素外,高D2水平也是影响乳腺癌化疗后PFS的独立危险因素,而年龄、肿瘤病理分级、HER-2状态、转移器官受累数目、有无内脏转移、乳腺癌手术史、化疗方案均与PFS无关。由此我们推断,排除VTE、感染、创伤、血栓等其他干扰因素后,化疗后D-D高水平是PFS缩短的危险预测因子。若经一线化疗后D-D水平可降至接近正常上限,其获得病情缓解的可能性较大,无进展生存期也相对较长,生存获益较大,并且无需根据年龄调整界值。反之,如果化疗后D-D仍处于较高水平,即使经一线化疗能获得病情控制,其PFS可能也显著短于低D-D水平者,HR为3.396。上述结果提示化疗后D-D水平不仅能辅助疗效判断,也对PFS和预后均有一定预测意义。Go等<sup>[12]</sup>报道,一线化疗后首次评估时测定的D-D水平比化疗前的D-D对晚期胃癌患者OS具有更高的预测价值,化疗后D-D高于1.0 mg/L者OS明显短于D-D较低者(22.0个月 vs 7.0个月,P=0.009),HR为3.128(95%CI为1.072~9.129),我们的结果与其相似。

综上所述,转移性乳腺癌患者的血浆D-D水平随病情转归而波动,化疗后D-D水平不仅能辅助疗效判断,对PFS和预后也有一定预测作用,化疗后高D-D水平者PFS更短。本研究受入组样本量限制,可能存在偏倚,尚需要大规模多中心的前瞻性研究和更长时间的随访以评价D-D在肿瘤患者中的预后价值,并结合临床实践确定最佳的诊断分界点。

#### 参考文献:

- [1] DIRIX L Y, SALGADO R, WEYJENS R, et al. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer[J]. Br J Cancer, 2002, 86(3): 389-95.
- [2] FALANGA A, MARCHETTI M, RUSSO L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis [J]. Thromb Res, 2015, 135 (Suppl. 1): s8-s11.
- [3] WANG Y, WANG Z. Predictive value of plasma D-dimer levels in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Onco Targets Ther, 2015, 8:805-808.
- [4] LI W, TANG Y, SONG Y, et al. Prognostic role of pretreatment plasma D-dimer in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(4): 1663-1676.
- [5] AY C, DUNKLER D, PIRKER R, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients[J]. Haematologica, 2012, 97(8): 1158-1164.
- [6] CHEN Y, YU H, WU C, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with small-cell lung cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016(81): 210-217.
- [7] CHIARA M, LAURA P, DOMENICO S, et al. Observational study of coagulation activation in early breast cancer: development of a prognostic model based on data from the real world setting[J]. J Transl Med, 2018, 16(1):129.
- [8] 冯红蕾,崔林,李泽,等.乳腺癌患者血浆D-二聚体水平与临床病理特征的关系[J].山东医药,2014,54(42): 8-10.
- [9] ZHANG X, RAN Y. Prognostic role of elevated platelet count in patients with lung cancer:a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5379-5387.
- [10] YU J, LI D, LEI D, et al. Tumor-specific D-dimer concentration ranges and influencing factors: a cross-sectional study[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0165390.
- [11] 林颖欣,庞丹梅,段海波,等.D-二聚体在女性恶性肿瘤病情监测中的应用价值[J].广州医药,2019,50(2): 29-34.
- [12] GO S I, LEE M J, LEE W S, et al. D-Dimer can serve as a prognostic and predictive biomarker for metastatic gastric cancer treated by chemotherapy[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(30): e951.