

# 乳腺癌患者新辅助化疗后凝血相关指标变化与化疗疗效的关系

任林 齐晓伟 张帆

**【摘要】 目的** 评估乳腺癌患者新辅助化疗(NCT)前后凝血相关指标与化疗疗效的关系。**方法** 回顾性分析 2010 年 6 月至 2012 年 5 月在第三军医大学西南医院乳腺外科行 NCT 的 146 例乳腺癌患者临床资料。NCT 前后分别取患者静脉血 5 ml,检测凝血相关指标[凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活性(PT%)、凝血酶原时间国际标准化比例(PINR)、部分活化凝血活酶时间(APTT)、部分活化凝血活酶时间比值(APTT ratio)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、血小板(PLT)、D-二聚体(D-D)]。并按实体瘤治疗疗效评价标准评价化疗疗效。患者 NCT 前后凝血相关指标的比较采用配对 *t* 检验或配对秩和检验;患者 NCT 前或 NCT 后凝血相关指标与疗效关系的分析采用独立样本 *t* 检验或秩和检验;患者 NCT 后凝血相关指标的变化与疗效关系的分析采用秩和检验。**结果** (1)NCT 后,Fib 和 PLT 水平均较 NCT 前显著升高[(3.4±0.8) g/L 比 (2.8±0.6) g/L, *t*=9.012, *P*<0.001; (245.2±77.7)×10<sup>9</sup>/L 比 (193.1±55.2)×10<sup>9</sup>/L, *t*=8.624, *P*<0.001],而 D-D 水平较 NCT 前显著降低[*M*(*P*<sub>25</sub>~*P*<sub>75</sub>): 104.0 (74.5~162.3) ng/ml 比 112.5 (79.8~197.5) ng/ml, *Z*=-3.790, *P*<0.001],并且,NCT 前后 PT、PT%、PINR、APTT、APTT ratio 和 TT 水平的差异均无统计学意义(*t*=-0.223、0.524、0.347、0.134、0.348、-1.605, *P*均>0.050)。(2)NCT 前,化疗有效组(80 例)D-D 水平较无效组(66 例)高[*M*(*P*<sub>25</sub>~*P*<sub>75</sub>): 140.0 (90.3~215.8) ng/ml 比 94.5 (72.0~168.8) ng/ml, *Z*=-3.201, *P*=0.001],但 2 组间 PT、PT%、PINR、APTT、APTT ratio、Fib、TT 和 PLT 水平差异均无统计学意义(*t*=4.453、2.891、1.782、1.542、0.736、0.104、1.635、0.054, *P*均>0.050)。(3)NCT 后,化疗有效组与无效组间 PT、PT%、PINR、APTT、APTT ratio、Fib、TT、PLT 及 D-D 水平差异均无统计学意义(*t*=0.112、0.202、0.134、1.784、1.125、0.643、0.435、2.892 及 *Z*=-0.701, *P*均>0.050)。(4)NCT 后,D-D 降低组 92 例,其中化疗有效者 61 例,有效率为 66.3%,而 D-D 升高组 54 例,其中化疗有效者 19 例,有效率为 35.2%;NCT 后 D-D 降低组患者化疗有效率更高(*Z*=-3.642, *P*<0.001)。而 NCT 后,PT、PT%、PINR、APTT、APTT ratio、Fib、TT 及 PLT 的变化值在化疗有效组和无效组间差异均无统计学意义(*Z*=-0.311、-0.550、-0.214、-0.543、-0.672、-1.583、-0.286、-1.798, *P*均>0.050)。**结论** 乳腺癌患者容易出现凝血相关指标异常;化疗可能导致 Fib 升高,D-D 降低,PLT 变化,化疗期间有必要监测 Fib、D-D 和 PLT 水平。NCT 后 D-D 水平降低者化疗疗效更好。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 化学疗法,辅助; 血液凝固; 治疗结果

**【中图法分类号】** R737.9

**【文献标志码】** A

**Relationship between change of blood coagulation indexes and efficacy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients** Ren Lin, Qi Xiaowei, Zhang Fan. Department of Breast Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Zhang Fan, Email: zhangfan316@medmail.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the correlation between change of blood coagulation indexes and chemotherapy efficacy after neoadjuvant chemotherapy (NCT) in breast cancer patients. **Methods** Totally 146 patients in Department of Breast Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University from June 2010 to May 2012 were enrolled and their clinical data were retrospectively analyzed. The 5 ml venous blood was drawn from breast cancer patients before and after NCT to detect blood coagulation related indexes,

including prothrombin time (PT), prothrombin activity (PT%), prothrombin time international normalized ratio (PTINR), activated partial thromboplastin time (APTT), APTT ratio, fibrinogen (Fib), thrombin time (TT), platelet (PLT) and D-dimer (D-D). NCT efficacy was evaluated by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Paired *t*-test and rank sum test were used to compare the blood coagulation indexes before and after NCT. Independent sample *t*-test and rank sum test were used to analyze the correlation of NCT efficacy with pre-NCT and post-NCT levels of blood coagulation indexes. Rank sum test was used to analyze the correlation between change of blood coagulation indexes and chemotherapy efficacy after NCT in breast cancer patients. **Results** (1) The levels of Fib and PLT after NCT were significantly higher than pre-NCT values [ $(3.4 \pm 0.8)$  g/L vs  $(2.8 \pm 0.6)$  g/L,  $t=9.012$ ,  $P<0.001$ ;  $(245.2 \pm 77.7) \times 10^9/L$  vs  $(193.1 \pm 55.2) \times 10^9/L$ ,  $t=8.624$ ,  $P<0.001$ ]. D-D level after NCT was significantly lower than pre-NCT value [ $M(P_{25}-P_{75})$ : 104.0 (74.5-162.3) ng/ml vs 112.5 (79.8-197.5) ng/ml,  $Z=-3.790$ ,  $P<0.001$ ]. There were no significant differences in PT, PT%, PTINR, APTT, APTT ratio and TT before and after NCT ( $t=-0.223, 0.524, 0.347, 0.134, 0.348, -1.605$ , all  $P>0.050$ ). (2) Before NCT, D-D level in NCT effective group ( $n=80$ ) was significantly higher than that in non-effective group ( $n=66$ ) [ $M(P_{25}-P_{75})$ : 140.0 (90.3-215.8) ng/ml vs 94.5 (72.0-168.8) ng/ml,  $Z=-3.201$ ,  $P=0.001$ ], while there were no significant differences in PT, PT%, PTINR, APTT, APTT ratio, Fib, TT and PLT ( $t=4.453, 2.891, 1.782, 1.542, 0.736, 0.104, 1.635, 0.054$ , all  $P>0.050$ ). (3) After NCT, there were no significant differences in PT, PT%, PTINR, APTT, APTT ratio, Fib, TT, PLT and D-D level between NCT effective group and non-effective group ( $t=0.112, 0.202, 0.134, 1.784, 1.125, 0.643, 0.435, 2.892, Z=-0.701$ , all  $P>0.05$ ). (4) D-D level was decreased in 92 cases after NCT (61 showed improvement after chemotherapy, with the efficacy of 66.3%). D-D level was increased in 54 cases after NCT (19 showed improvement after chemotherapy, with the efficacy of 35.2%). There was a significant difference in chemotherapy efficacy between D-D-decreased patients and D-D-increased patients ( $Z=-3.642$ ,  $P<0.001$ ) after NCT. The changes of PT, PT%, PTINR, APTT, APTT ratio, Fib, TT and PLT were not significantly different between NCT effective group and non-effective group ( $Z=-0.311, -0.550, -0.214, -0.543, -0.672, -1.583, -0.286, -1.798$ , all  $P>0.050$ ). **Conclusions** Coagulation related indexes tend to be abnormal in breast cancer patients. Chemotherapy may lead to increased Fib, decreased D-D and change of PLT level, so it is necessary to monitor these three indexes during chemotherapy. The patients with decreased D-D after NCT are prone to obtain better chemotherapy response.

**【Key words】** Breast neoplasms; Chemotherapy, adjuvant; Blood coagulation; Treatment outcome

乳腺癌是女性发病率和病死率最高的恶性肿瘤,严重威胁女性的身心健康<sup>[1]</sup>。但由于乳腺癌综合治疗的普及和规范,使得乳腺癌的治疗效果得到明显改善<sup>[2]</sup>。化疗是乳腺癌综合治疗的一个重要组成部分。而新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)是指在局部区域治疗之前给予全身性的细胞毒性化学药物治疗。已有研究结果肯定了 NCT 在乳腺癌治疗中的意义,使 NCT 在临床上得到了广泛应用<sup>[3]</sup>。恶性肿瘤患者容易出现血液高凝状态已在多种实体瘤中得到证实,并与肿瘤的部分临床病理因素相关<sup>[4]</sup>。有关实体瘤的研究显示,化疗可能导致血液中凝血相关指标发生变化,并可能与化疗疗效相关<sup>[5]</sup>。一项针对乳腺癌静脉血栓的研究也发现,化疗可引起纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D-二聚体(D-dimer, D-D)和血小板(platelet, PLT)的改变<sup>[5]</sup>。化疗前凝血相关指标是否对乳腺癌 NCT 有预测作用,以及乳腺癌患者化疗后凝血相关指标的变化与化疗疗效的关系尚无明确结论<sup>[6]</sup>。本研究拟结合第三军医大学西南医院乳腺外科患者的情况就

上述问题进行总结分析。

## 资料与方法

### 一、一般资料

回顾性分析 2010 年 6 月至 2012 年 5 月共 146 例在本科行 NCT 的初治乳腺癌患者病例资料。患者均为女性,年龄为 29~68 岁,中位年龄为 48 岁。在 146 例患者中, T<sub>1</sub> 期 43 例(29.5%), T<sub>2</sub> 期 86 例(58.9%), T<sub>3</sub> 期 13 例(8.9%), T<sub>4</sub> 期 4 例(2.7%); N<sub>0</sub> 期 50 例(34.3%), N<sub>1</sub> 期 71 例(48.6%), N<sub>2</sub> 期 14 例(9.6%), N<sub>3</sub> 期 11 例(7.5%); TNM 分期: I 期 19 例(13.0%), II 期 95 例(65.1%), III 期 32 例(21.9%); 病理类型: 浸润性导管癌 139 例(95.2%), 浸润性小叶癌 1 例(0.7%), 其他类型乳腺癌 6 例(4.1%)。ER(-) 54 例(37.0%), ER(+) 92 例(63.0%); PR(-) 66 例(45.2%), PR(+) 80 例(54.8%); HER-2(-)/(+) 118 例(80.8%), HER-2(+++) 28 例(19.2%)。NCT 采用 T(D)E 方案: 紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> 或多西紫杉醇 75 mg/m<sup>2</sup> + 表柔比星

75 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天静脉滴注,21 d 为 1 个周期),治疗 2~4 个周期。本研究经第三军医大学西南医院伦理委员会审批通过(2012 年科研第 22 号)。

## 二、病例纳入标准

(1)经空芯针穿刺活组织检查证实为浸润性乳腺癌;(2)肿瘤为单侧、单发;(3)患者分期为 T<sub>1-4</sub> N<sub>0-3</sub> M<sub>0</sub>;(4)患者接受 NCT 前未行任何相关治疗;(5)患者无其他部位恶性肿瘤病史。

## 三、病例排除标准

(1)怀孕期或哺乳期女性患者;(2)院外已行肿块切除者;(3)既往有血栓病史者;(4)近 1 个月内有严重感染或创伤病史者;(5)既往有心律失常病史者;(6)近期使用过抗凝或止血药物者。

## 四、标本收集

患者签署知情同意后,采集其静脉血标本;于 NCT 初治前和完成 2~4 个周期 NCT 疗程后,分别留取乳腺癌患者健侧上肢浅静脉抗凝全血 5 ml。组织标本:化疗前经乳腺肿瘤穿刺获取的组织标本。

## 五、NCT 疗效评定标准

按实体瘤治疗疗效评价标准<sup>[7]</sup>分为:完全缓解(complete response, CR),目标病灶消失,无新发病灶;部分缓解(partial response, PR),病灶最长径之和与基线状态比较,缩小 30% 以上;疾病稳定(stable disease, SD),病灶最长径之和缩小但未达 PR 或增长但未达疾病进展(progressive disease, PD);PD,病灶最长径之和增加 20% 以上或出现新病灶。有效=CR+PR;无效=SD+PD。

## 六、统计学分析

采用 SAS 9.4 统计软件进行分析。对计量资料行正态分布检验和方差齐性检验,其中,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活性(prothrombin activity, PT%)、凝血酶原时间国际标准化比例(prothrombin time international normalized ratio, PTINR)、部分活化凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、部分活化凝血活酶时间比值(APTT ratio)、Fib、凝血酶时间(thrombin time, TT)和 PLT 均符合正态分布,因此以  $\bar{x} \pm s$  表示;偏态

分布的计量资料 D-D 以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示。患者 NCT 前后凝血相关指标的比较采用配对  $t$  检验或配对秩和检验;患者 NCT 前或 NCT 后凝血相关指标与疗效关系的分析采用独立样本  $t$  检验或秩和检验;患者 NCT 后凝血相关指标的变化与疗效关系的分析采用秩和检验。以  $P < 0.050$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、乳腺癌患者 NCT 前后凝血相关指标比较

患者 NCT 后 Fib 和 PLT 水平均较 NCT 前高,而 D-D 水平较 NCT 前低,但是, NCT 前后 PT、PT%、PTINR、APTT、APTT ratio 和 TT 水平未见明显变化(表 1)。

### 二、乳腺癌患者 NCT 前或 NCT 后凝血相关指标与疗效的关系

在 146 例患者中, NCT 有效者 80 例,无效者 66 例。NCT 前,化疗有效组患者 D-D 水平较无效组高,但 2 组间 PT、PT%、PTINR、APTT、APTT ratio、Fib、TT 和 PLT 水平差异未见统计学意义(表 2)。NCT 后,化疗有效组与无效组之间凝血相关指标的差异也均无统计学意义(表 3)。

### 三、乳腺癌患者 NCT 后凝血相关指标的变化与疗效的关系

在 146 例患者中, NCT 后 Fib 降低 28 例(19.2%),不变 1 例(0.7%),升高 117 例(80.1%); D-D 降低 92 例(63.0%),升高 54 例(37.0%); PLT 降低 27 例(18.5%),升高 119 例(81.5%)。

NCT 后,在 92 例 D-D 降低组患者中,化疗有效者 61 例(66.3%),无效者 31 例(33.7%),而在 54 例 D-D 升高组患者中,化疗有效者 19 例(35.2%),无效者 35 例(64.8%);NCT 后 D-D 降低组患者化疗有效率更高,但是,化疗有效组与无效组间 PT、PT%、PTINR、APTT、APTT ratio、Fib、TT 和 PLT 水平差异均无统计学意义(表 4)。

表 1 146 例乳腺癌患者 NCT 前后凝血相关指标比较

组别	PT (s, $\bar{x} \pm s$ )	PT% ( $\bar{x} \pm s$ )	PTINR ( $\bar{x} \pm s$ )	APTT (s, $\bar{x} \pm s$ )	APTT ratio ( $\bar{x} \pm s$ )	Fib (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	D-D [ng/ml, $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]	TT (s, $\bar{x} \pm s$ )	PLT ( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )
NCT 前	10.8 $\pm$ 0.7	106.3 $\pm$ 13.4	0.9 $\pm$ 0.1	24.0 $\pm$ 3.4	0.9 $\pm$ 0.1	2.8 $\pm$ 0.6	112.5(79.8~197.5)	16.5 $\pm$ 1.2	193.1 $\pm$ 55.1
NCT 后	10.8 $\pm$ 0.6	106.9 $\pm$ 15.5	0.9 $\pm$ 0.1	24.1 $\pm$ 3.4	0.9 $\pm$ 0.1	3.4 $\pm$ 0.8	104.0(74.5~162.3)	16.3 $\pm$ 1.3	245.1 $\pm$ 77.7
检验值	$t = -0.223$	$t = 0.524$	$t = 0.347$	$t = 0.134$	$t = 0.348$	$t = 9.201$	$Z = -3.790$	$t = -1.605$	$t = 8.624$
P 值	0.861	0.633	0.801	0.924	0.773	<0.001	<0.001	0.121	<0.001

注: NCT 为新辅助化疗; PT 为凝血酶原时间; PT% 为凝血酶原活性; PTINR 为凝血酶原时间国际标准化比例; APTT 为部分活化凝血活酶时间; APTT ratio 为部分活化凝血活酶时间比值; Fib 为纤维蛋白原; D-D 为 D-二聚体; TT 为凝血酶时间; PLT 为血小板



表 2 146 例乳腺癌患者化疗疗效与 NCT 前凝血相关指标的关系

组别	例数	PT (s, $\bar{x} \pm s$ )	PT% ( $\bar{x} \pm s$ )	PTINR ( $\bar{x} \pm s$ )	APTT (s, $\bar{x} \pm s$ )	APTT ratio ( $\bar{x} \pm s$ )	Fib (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	D-D [ng/ml, $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]	TT (s, $\bar{x} \pm s$ )	PLT ( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )
有效组	80	10.7 $\pm$ 0.6	106.7 $\pm$ 12.2	0.9 $\pm$ 0.1	24.0 $\pm$ 3.2	0.8 $\pm$ 0.1	2.8 $\pm$ 0.6	140.0(90.3 ~ 215.8)	16.6 $\pm$ 1.2	200.4 $\pm$ 54.3
无效组	66	10.8 $\pm$ 0.7	105.7 $\pm$ 14.9	0.9 $\pm$ 0.1	24.1 $\pm$ 3.6	0.9 $\pm$ 0.1	2.8 $\pm$ 0.6	94.5(72.0 ~ 168.8)	16.4 $\pm$ 1.3	184.3 $\pm$ 55.3
检验值		$t=4.453$	$t=2.891$	$t=1.782$	$t=1.542$	$t=0.736$	$t=0.104$	$Z=-3.201$	$t=1.635$	$t=0.054$
P 值		0.782	0.650	0.534	0.784	0.423	0.871	0.001	0.332	0.081

注: NCT 为新辅助化疗; PT 为凝血酶原时间; PT% 为凝血酶原活性; PTINR 为凝血酶原时间国际标准化比例; APTT 为部分活化凝血活酶时间; APTT ratio 为部分活化凝血活酶时间比值; Fib 为纤维蛋白原; D-D 为 D-二聚体; TT 为凝血酶时间; PLT 为血小板

表 3 146 例乳腺癌患者化疗疗效与 NCT 后凝血相关指标的关系

组别	例数	PT (s, $\bar{x} \pm s$ )	PT% ( $\bar{x} \pm s$ )	PTINR ( $\bar{x} \pm s$ )	APTT (s, $\bar{x} \pm s$ )	APTT ratio ( $\bar{x} \pm s$ )	Fib (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	D-D [ng/ml, $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]	TT (s, $\bar{x} \pm s$ )	PLT ( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )
有效组	80	10.7 $\pm$ 0.6	107.5 $\pm$ 14.8	0.9 $\pm$ 0.1	24.1 $\pm$ 3.7	0.9 $\pm$ 0.1	3.4 $\pm$ 0.8	109.5(75.3, 177.8)	16.4 $\pm$ 1.4	242.3 $\pm$ 65.9
无效组	66	10.8 $\pm$ 0.6	106.2 $\pm$ 16.3	0.9 $\pm$ 0.1	24.0 $\pm$ 3.0	0.9 $\pm$ 0.1	3.5 $\pm$ 0.8	99.5(72.3, 147.5)	16.1 $\pm$ 1.2	248.6 $\pm$ 90.4
检验值		$t=0.112$	$t=0.202$	$t=0.134$	$t=1.784$	$t=1.125$	$t=0.643$	$Z=-0.701$	$t=0.435$	$t=2.892$
P 值		0.281	0.620	0.153	0.924	0.583	0.711	0.461	0.150	0.632

注: NCT 为新辅助化疗; PT 为凝血酶原时间; PT% 为凝血酶原活性; PTINR 为凝血酶原时间国际标准化比例; APTT 为部分活化凝血活酶时间; APTT ratio 为部分活化凝血活酶时间比值; Fib 为纤维蛋白原; D-D 为 D-二聚体; TT 为凝血酶时间; PLT 为血小板

## 讨 论

血栓形成是乳腺癌化疗后常见的一种并发症。化疗可能导致凝血相关指标紊乱。有研究显示:化疗前血栓发生率约为 1%,而化疗后可高达 5%~17%<sup>[8]</sup>,原因尚不明确。有学者对肺癌患者进行研究后发现:化疗后与化疗前相比,PT、APTT 和 TT 明显缩短,血浆 Fib、D-D 和 PLT 水平降低,提示化疗可进一步加剧肺癌患者的凝血功能紊乱<sup>[9]</sup>。但不同研究结果存在一定差异。本研究发现 NCT 后 Fib 水平升高,D-D 水平降低,与其他同类研究略有差异,考虑与化疗方案及周期数差异有关。有研究发现:化疗后 PLT 会降低,但从第 2 周开始 PLT 逐渐恢复,到第 3 周时 PLT 水平达高峰,最高时可达化疗前 5.2 倍,升高的程度可能与化疗方案相关<sup>[10]</sup>。还有研究发现,化疗后第 8~11 天是 PLT 水平的低谷时期,此后逐渐升高,甚至可高于化疗前水平,若化疗期间出现 PLT 显著升高,需警惕血栓形成的风险<sup>[11-12]</sup>。本研究发现化疗后 PLT 升高,考虑患者 NCT 疗程为 2~4 个周期不等,可能导致 PLT 结果偏差。故本研究提示:若要比对化疗期间 PLT 的变化,应注意检测时机。

目前,患者化疗前的凝血指标是否可以作为化疗疗效预测指标尚有争论。本研究发现化疗后 D-D 降低者化疗疗效更显著。Yamamoto 等<sup>[13]</sup>对晚期或复发性结直肠癌进行研究后发现:NCT 初治前 D-D 水平与化疗疗效相关,D-D 低水平组与 D-D 高水平组患者相比,其化疗疗效更显著。目前,有关乳

腺癌患者 NCT 前凝血相关指标与疗效关系分析的研究较少。本研究发现化疗有效组患者 D-D 水平在 NCT 前比化疗无效组高,2 组间差异有统计学意义。本研究结果与 Yamamoto 等的研究结果相反,分析原因:本研究入组病例均为 I~III 期乳腺癌,而 Yamamoto 等的研究中入组的 40 例患者均为晚期或复发结直肠癌,可能与 2 组病例选择和数量的差异有关,可在后续研究中进一步增大乳腺癌病例数进行分析。Gadducci 等<sup>[14]</sup>回顾性分析 140 例宫颈癌患者化疗疗效与化疗前 PLT 数目的关系后发现:化疗前 PLT 数目并不能作为化疗疗效预测和预后判断的因子,而本研究亦发现 NCT 疗效与化疗前 PLT 水平无关,同时与其他凝血相关指标亦无关系。Zhao 等<sup>[15]</sup>研究了非小细胞肺癌患者化疗后 Fib 水平的变化与化疗疗效的关系,结果显示:化疗后 Fib 水平明显降低,疾病进展组患者 Fib 水平明显高于肿瘤缓解组和稳定组。并且,放化疗后 Fib 仍高的肿瘤患者提示其 DFS 较短<sup>[16]</sup>。而本研究发现化疗后 Fib 的变化与化疗疗效无关。

总之,本研究发现:乳腺癌患者容易出现凝血相关指标的异常;化疗后可能导致 Fib 升高,D-D 降低,PLT 变化,化疗期间有必要监测 Fib、D-D 和 PLT 水平。化疗有效者 NCT 前 D-D 水平较无效者高;NCT 后 D-D 水平降低者化疗疗效更显著。目前,国内外有关凝血因子预测化疗疗效的临床研究病例数均较少,多为单中心小样本研究,其结果是否可以作为化疗疗效预测和监测指标,仍有待进一步大样本量多中心临床研究证实。

表 4 146 例乳腺癌患者 NCT 后凝血相关指标的变化与化疗疗效的关系

凝血相关 指标变化	例数	NCT(例)		Z 值	P 值
		有效	无效		
PT					
减少	68	38	30	-0.311	0.746
不变	14	8	6		
增加	64	34	30		
PT%					
减少	70	40	30	-0.550	0.590
增加	76	40	36		
PTINR					
减少	69	37	32	-0.214	0.843
不变	12	7	5		
增加	65	36	29		
APTT					
减少	73	38	35	-0.543	0.591
不变	4	3	1		
增加	69	39	30		
APTT ratio					
减少	66	34	32	-0.672	0.496
不变	12	7	5		
增加	68	39	29		
Fib					
降低	28	12	16	-1.583	0.113
不变	1	0	1		
升高	117	68	49		
D-D					
降低	92	61	31	-3.642	<0.001
升高	54	19	35		
TT					
降低	80	42	38	-0.286	0.774
不变	5	5	0		
升高	61	33	28		
PLT					
降低	27	19	8	-1.798	0.073
升高	119	61	58		

注: NCT 为新辅助化疗; PT 为凝血酶原时间; PT% 为凝血酶原活性; PTINR 为凝血酶原时间国际标准化比例; APTT 为部分活化凝血活酶时间; APTT ratio 为部分活化凝血活酶时间比值; Fib 为纤维蛋白原; D-D 为 D-二聚体; TT 为凝血酶时间; PLT 为血小板

## 参 考 文 献

[1] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(4):

252-271.

[2] Yip CH, Buccimazza I, Hartman M, et al. Improving outcomes in breast cancer for low and middle income countries [J]. World J Surg, 2015, 39(3):686-692.

[3] Untch M, Konecny GE, Paepke S, et al. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer [J]. Breast, 2014, 23(5):526-537.

[4] Vitale C, D'Amato M, Calabrò P, et al. Venous thromboembolism and lung cancer: a review [J]. Multidiscip Respir Med, 2015, 10(1):28.

[5] Kirwan CC, McDowell G, McCollum CN, et al. Early changes in the haemostatic and procoagulant systems after chemotherapy for breast cancer [J]. Br J Cancer, 2008, 99(7):1000-1006.

[6] Bottsford-Miller J, Choi HJ, Dalton HJ, et al. Differential platelet levels affect response to taxane-based therapy in ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(3):602-610.

[7] Tsuchida Y, Therasse P. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST): new guidelines [J]. Med Pediatr Oncol, 2001, 37(1):1-3.

[8] Mellema WW, van der Hoek D, Postmus PE, et al. Retrospective evaluation of thromboembolic events in patients with non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy [J]. Lung Cancer, 2014, 86(1):73-77.

[9] 毛德奎, 秦海峰, 于爱平, 等. 肺癌患者化疗前后凝血、纤溶功能与血小板参数的变化及其临床意义 [J]. 军事医学, 2012, 36(2):141-146.

[10] Zecchina G, Ghio P, Bosio S, et al. Reactive thrombocytosis might contribute to chemotherapy-related thrombophilia in patients with lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2007, 8(4):264-267.

[11] Ferroni P, Guadagni F, Riondino S, et al. Evaluation of mean platelet volume as a predictive marker for cancer-associated venous thromboembolism during chemotherapy [J]. Haematologica, 2014, 99(10):1638-1644.

[12] Woo S, Krzyzanski W, Jusko WJ. Pharmacodynamic model for chemotherapy-induced anemia in rats [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(1):123-133.

[13] Yamamoto M, Yoshinaga K, Matsuyama A, et al. Plasma D-dimer level as a mortality predictor in patients with advanced or recurrent colorectal cancer [J]. Oncology, 2012, 83(1):10-15.

[14] Gadducci A, Cosio S, Zola P, et al. Pretreatment platelet and hemoglobin levels are neither predictive nor prognostic variables for patients with locally advanced cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy: a retrospective Italian study [J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(8):1399-1404.

[15] Zhao J, Zhao M, Jin B, et al. Tumor response and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer: the predictive value of chemotherapy-induced changes in fibrinogen [J]. BMC Cancer, 2012, 12:330.

[16] Kawai K, Kitayama J, Tsuno NH, et al. Hyperfibrinogenemia after preoperative chemoradiotherapy predicts poor response and poor prognosis in rectal cancer [J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 26(1):45-51.

(收稿日期:2015-10-29)

(本文编辑:罗承丽)

任林, 齐晓伟, 张帆. 乳腺癌患者新辅助化疗后凝血相关指标变化与化疗疗效的关系 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(2):92-96.