

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.007

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.007

## 术前纤维蛋白原与食管鳞状细胞癌患者预后的关系

郑燕<sup>1</sup>, 李印<sup>1,2</sup>, 秦建军<sup>1,2</sup>, 刘先本<sup>1</sup>, 张瑞祥<sup>1</sup>, 王总飞<sup>1</sup>, 陈先凯<sup>1,2</sup>, 邢文群<sup>1</sup>

(1. 郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院胸外科, 郑州 450000; 2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胸外科, 北京 100021)

**[摘要]** 目的: 评估血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)对预测可手术食管鳞状细胞癌患者预后的价值。方法: 回顾性分析郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院2015年6月至2016年4月334例接受手术治疗的食管鳞状细胞癌患者, 以FIB指标的最佳截点值2.90 g/L为界, 血浆FIB $\geq$ 2.90 g/L为高FIB组, 血浆FIB<2.90 g/L为低FIB组。分析FIB水平与患者临床病理特征的关系, 应用Kaplan-Meier生存分析及Cox比例风险回归模型分析术前FIB水平对患者总生存期(overall survival, OS)的影响。结果: 食管鳞状细胞癌患者低FIB组163例(48.8%), 高FIB组171例(51.2%)。食管鳞状细胞癌患者T分期与FIB水平相关( $W=10\ 817$ ,  $P=0.015$ )。高FIB组患者平均生存期为26.60个月, 低FIB组患者平均生存期为29.17个月, 低FIB组的平均生存期显著优于高FIB组, 差异有统计学意义( $\chi^2=6.5497$ ,  $P=0.011$ )。单因素分析显示血浆FIB水平( $HR=1.994$ , 95%CI: 1.163~3.418,  $P=0.012$ ), T分期( $HR=2.213$ , 95%CI: 1.196~4.097,  $P=0.011$ ), N分期( $HR=3.883$ , 95%CI: 2.278~6.621,  $P<0.001$ ), TNM分期( $HR=0.248$ , 95%CI: 0.139~0.443,  $P<0.001$ )与OS密切相关。在 $\alpha=0.1$ 的水平, 血浆FIB为食管鳞状细胞癌的独立预后因素( $HR=1.680$ , 95%CI: 1.062~2.805,  $P=0.062$ ), 对比低FIB组, 高FIB组患者的死亡风险高68%。结论: 术前血浆纤维蛋白原为食管鳞状细胞癌的不良生存预后因子。

**[关键词]** 食管肿瘤; 预后; 纤维蛋白

## Association of preoperative plasma levels of fibrinogen and the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma

ZHENG Yan<sup>1</sup>, LI Yin<sup>1,2</sup>, QIN Jianjun<sup>1,2</sup>, LIU Xianben<sup>1</sup>, ZHANG Ruixiang<sup>1</sup>, WANG Zongfei<sup>1</sup>, CHEN Xiankai<sup>1,2</sup>, XING Wenqun<sup>1</sup>

(1. Department of Thoracic Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450000;

2. Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the prognostic value of plasma fibrinogen (FIB) in operable esophageal squamous

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-31

通信作者 (Corresponding author): 邢文群, Email: 1294200325@qq.com

基金项目 (Foundation item): 河南省高等学校重点科研项目计划 (17A320048); 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6799.15062, 320.2730.1892); 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020497); 河南省青年人才托举工程 (2019HYTP018)。This work was supported by the Key Projects of Henan Province Ministry of Education (17A320048), the Clinical Research Fund of Wu Jieping Medical Foundation (320.6799.15062, 320.2730.1892), the Medical Science and Technology Research Project of Henan Province (grant number 2018020497), the Henan youth talent project (2019HYTP018), China.

cell carcinoma (ESCC). **Methods:** In this project, there were 334 consecutive patients who underwent esophagectomy between June 2015 and April 2016 in our cancer center. The impact of fibrinogen on overall survival (OS) was analyzed by using the Kaplan-Meier method and Cox proportional hazard models. The correlation of patient characteristics and fibrinogen were explored by using Mann-Whitney *U* test, Chi-square test. **Results:** The patients with high level of plasma fibrinogen were significantly related with late T ( $W=10\ 817$ ,  $P=0.015$ ) stage. The average survival time of patients with high level of plasma fibrinogen was 26.60 months, while the average survival time of patients with low plasma fibrinogen was 29.17 months. The average survival time of patients in the low plasma fibrinogen group was significantly better than that in the high plasma fibrinogen group. The difference was statistically significant ( $\chi^2=6.5497$ ,  $P=0.011$ ). Patients with hyperfibrinogenemia showed poor OS (HR=1.994, 95%CI: 1.163 to 3.418,  $P=0.012$ ). In univariate analysis, except plasma fibrinogen, pathological T stage (HR=2.213, 95%CI: 1.196 to 4.097,  $P=0.011$ ), pathological N stage (HR=3.883, 95%CI: 2.278 to 6.621,  $P<0.001$ ) and pathological TNM stage (HR=0.248, 95%CI: 0.139 to 0.443,  $P<0.001$ ) significantly associated with OS. In multivariate analysis, the level of  $\alpha=0.1$ , plasma fibrin was an independent prognostic factor for ESCC (HR=1.680, 95%CI: 1.062 to 2.805,  $P=0.062$ ). **Conclusion:** This project indicated that preoperative plasma fibrinogen was a poor prognostic factor for overall survival in ESCC.

**Keywords** esophageal neoplasms; prognosis; fibrinogen

全球范围内食管癌的年发病约48万例, 年病死率位列恶性肿瘤第6位<sup>[1]</sup>。不同食管癌病理亚型呈现地域性分布的特点, 食管腺癌为西方国家的主要病理类型, 而全球50%的食管鳞状细胞癌发病于我国<sup>[2]</sup>, 在中国, 这些病例集中在经济相对落后的农村地区。食管癌恶性程度高, 单一手术治疗5年生存率约30%<sup>[3]</sup>。在日本, 依据术前分期, 如是淋巴结转移阳性的食管癌, 其标准治疗方式为手术联合新辅助化疗<sup>[4]</sup>, 然而胸部电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、超声胃镜判断术前分期有一定局限性。近年来, 许多学者致力于研究食管鳞状细胞癌的预后生物标志物, 如鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma, SCC)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等。血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)又称凝血因子, 前体由肝合成, 参与凝血反应<sup>[5]</sup>。恶性肿瘤患者往往存在凝血和纤溶系统的亚临床活化, 临床可观察到纤维蛋白溶解低下和高FIB聚集等凝血功能亢进的情况, 这些指标会随着疾病的发生发展呈现动态改变。研究<sup>[6]</sup>显示: 血液高凝状态可促进肿瘤的发生发展。既往FIB主要作为重要的凝血因子, 可指导凝血疾病的诊治。研究<sup>[7]</sup>报道: FIB水平与恶性肿瘤发生发展相关, 尤其是消化系统肿瘤如肠癌, FIB可提示淋巴结是否转移, 然而在食管鳞状细胞癌中的临床价值仍需进一步明确。本研究回顾性分析接受根治切除的食管鳞状细胞癌患者术前血浆FIB与临床病理特征及预

后的关系, 评价血浆FIB作为预测淋巴结转移和预后生物学指标的价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

纳入郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院2015年6月至2016年4月接受根治手术治疗的食管鳞状细胞癌患者334例, 其中男243例, 女91例。

纳入标准: 1)术后病理组织学诊断为鳞状细胞癌的食管癌; 2)2015年6月至2016年4月接受根治手术治疗(食管癌切除+二野/三野淋巴结清扫+食管胃吻合术)的首诊病例; 3)依据国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)第七版TNM分期, T分期、N分期、TNM分期均无缺失; 4)术前血浆FIB数据无缺失。排除标准: 1)颈段食管鳞状细胞癌; 2)随访缺失; 3)可能影响血液FIB的疾病, 如凝血系统疾病、肝功能障碍、严重高血压、血液检测前一个月内服用阿司匹林、华法林等抗凝药物; 4)合并第二原发癌。

本研究经郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院医学伦理委员会审批通过。

### 1.2 方法

查阅并记录患者术前3周内的FIB水平。以生存结局的存活或死亡为状态变量绘制ROC曲线, 选取

FIB指标的最佳截点值2.90 g/L, 血浆FIB $\geq$ 2.90 g/L为高FIB组, 血浆FIB $<$ 2.90 g/L为低FIB组。

### 1.3 随访及预后评估

术后1~2年, 患者每3个月返院于门诊进行复查; 术后3~5年, 每半年复查1次。复查项目包括胸部增强CT, 腹部、颈部超声, 如患者有其它主诉, 依据病情进行胃镜、磁共振成像、骨扫描或PET-CT检查。本研究中失访病例已经被排除, 故全部病例均在随访中。末次随访时间为2018年4月27日。

主要研究终点为总生存期(overall survival, OS), 时间段定义为从根治手术日期到食管癌导致患者死亡的日期。

### 1.4 统计学处理

应用R语言3.4.1进行数据统计分析。血浆FIB浓度分别按照连续变量及分类变量进行分析。FIB连续变量不符合正态分布, 用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述, 行Mann-Whitney U检验。计数资料用例数和率表示, 行卡方检验。采用Kaplan-Meier行生存分析, 并进行log-rank检验; 多因素分析用Cox比例风险回归模型完成, 纳入模型标准为单因素分析 $P \leq 0.2$ 。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 FIB水平与临床病理特征的关系

FIB中位数为2.95 g/L。低FIB组163例(48.8%), 高FIB组171例(51.2%)。T分期与FIB水平相关( $W=10\ 817, P=0.015$ )。FIB水平与年龄、性别、吸烟史、饮酒史、体重指数(body mass index, BMI)均无关(表1)。

### 2.2 单因素分析

中位随访时间为22.5个月。高FIB组患者平均生存期为26.60个月, 低FIB组患者平均生存期为29.17个月, 低FIB组的总生存期显著优于高FIB组, 差异有统计学意义( $\chi^2=6.5497, P=0.011$ ; 图1)。

### 2.3 单因素及多因素分析

单因素分析显示: 血浆FIB水平、T分期、N分期、TNM分期与OS密切相关(均 $P < 0.05$ ), 而年龄、性别、吸烟史、饮酒史、BMI均与OS无关(均 $P > 0.05$ ; 表2)。

在 $\alpha=0.1$ 的水平, 血浆FIB为食管鳞状细胞癌的独立预后因素(HR=1.680, 95%CI: 1.062~2.805,  $P=0.062$ ; 表2)。对比低FIB组, 高FIB组的死亡风险高68%。

表1 334例食管鳞状细胞癌患者FIB水平与临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between FIB levels and clinicopathological characteristics in 334 patients with esophageal squamous cell carcinoma

临床病理特征	总计/ [例(%)]	FIB/[例(%)]		$\chi^2$	P	FIB/(gL <sup>-1</sup> )		$\chi^2/W$	P
		低FIB组(n=163)	高FIB组(n=171)			$M(P_{25}, P_{75})$			
年龄/岁				0.981	0.322		14 764	0.352	
≤63	169 (50.60)	87 (53.37)	82 (47.95)			2.96 (2.40, 3.38)			
>63	165 (49.40)	76 (46.63)	89 (52.05)			3.00 (2.55, 3.50)			
性别				1.176	0.278		12 301	0.113	
女	91 (27.25)	40 (24.54)	51 (29.82)			3.06 (2.64, 3.53)			
男	243 (72.75)	123 (75.46)	120 (70.18)			2.95 (2.42, 3.38)			
吸烟史				0.305	0.581		14 748	0.361	
无	165 (49.4)	78 (47.85)	87 (50.88)			2.99 (2.48, 3.50)			
有	169 (50.6)	85 (52.15)	84 (49.12)			2.90 (2.45, 3.38)			
饮酒史*				1.462	0.227		14 437	0.200	
无	199 (59.76)	92 (56.44)	107 (62.94)			3.01 (2.55, 3.44)			
有	134 (40.24)	71 (43.56)	63 (37.06)			2.94 (2.40, 3.38)			
BMI/(kgm <sup>-2</sup> )				0.801	0.371		0.569	0.570	
≤23	160 (47.90)	74 (45.40)	86 (50.29)			3.00 (2.45, 3.50)			
>23	174 (52.10)	89 (54.60)	85 (49.71)			2.96 (2.46, 3.38)			

续表1

临床病理特征	总计/ [例(%)]	FIB/[例(%)]		FIB/(g·L <sup>-1</sup> )				
		低FIB组(n=163)	高FIB组(n=171)	$\chi^2$	P	M( $P_{25}, P_{75}$ )	$\chi^2/W$	P
T分期				3.277	0.070		10.817	0.015
T <sub>1-2</sub>	121 (36.23)	67 (41.10)	54 (31.58)			2.88 (2.37, 3.33)		
T <sub>3-4</sub>	213 (63.77)	96 (58.90)	117 (68.42)			3.03 (2.58, 3.50)		
N分期				3.817	0.051		-1.377	0.169
N <sub>0</sub>	214 (64.07)	113 (69.33)	101 (59.06)			2.86 (2.40, 3.38)		
N <sub>1-3</sub>	120 (35.93)	50 (30.67)	70 (40.94)			3.13 (2.58, 3.44)		
TNM分期				2.183	0.140		1.3415	0.181
I~II	169 (50.60)	126 (77.30)	120 (70.18)			2.93 (2.40, 3.38)		
III~IV	165 (49.40)	37 (22.70)	51 (29.82)			3.03 (2.58, 3.48)		

\*缺失1例。

\*1 missing case.

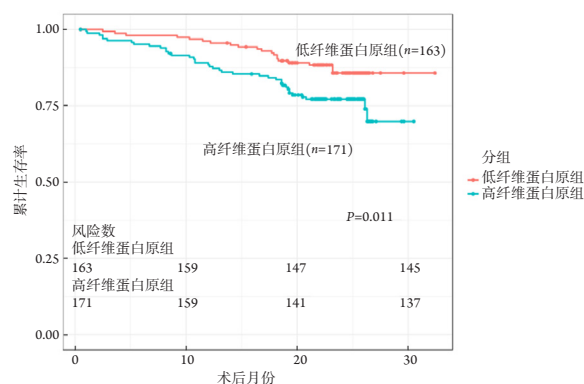


图1 生存曲线

Figure 1 Survival curve

表2 334例食管鳞状细胞癌患者总生存期的单因素及多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analysis of 334 patients with esophageal squamous cell carcinoma

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(≤63岁 vs >63岁)	0.963	0.578~1.607	0.886	—	—	—
性别(男 vs 女)	1.015	0.571~1.903	0.961	—	—	—
吸烟史(吸烟 vs 不吸烟)	0.888	0.533~1.481	0.649	—	—	—
饮酒史(饮酒 vs 不饮酒)*	0.019	0.606~1.713	0.945	—	—	—
BMI(≤23 kg/m <sup>2</sup> vs >23 kg/m <sup>2</sup> )	0.784	0.469~1.308	0.351	—	—	—
FIB(<2.90 g/L vs ≥2.90 g/L)	1.994	1.163~3.418	0.012	1.680	1.062~2.805	0.062
TNM分期 (I+II vs III+IV)	0.248	0.139~0.443	<0.001	—	—	—
T分期(T <sub>1-2</sub> vs T <sub>3-4</sub> )	2.213	1.196~4.097	0.011	1.824	0.980~3.394	0.058
N分期(N <sub>0</sub> vs N <sub>1-3</sub> )	3.883	2.278~6.621	<0.001	0.796	0.608~1.040	<0.001

\*缺失1例。

\*1 missing case.

### 3 讨论

报道<sup>[8-9]</sup>提示: FIB与恶性肿瘤不良预后相关, 尤其是消化道恶性肿瘤。FIB与食管癌关系的报道大部分为小样本回顾分析, 且纳入的病理类型混杂<sup>[10]</sup>。本研究采用lindoc前瞻性真实世界数据库, 针对我国高发的食管鳞状细胞癌, 样本量超过300, 结论具有说服力。

研究<sup>[11]</sup>报道: 高FIB水平与性别、年龄、吸烟和饮酒史相关, 本研究并未发现明显相关性。本研究证实FIB偏高与T分期相关, 这一结论与既往研究<sup>[10-11]</sup>一致。尽管N分期相关性检验未达到差异有统计学意义, 但非常接近0.05, 其对N分期的判断也有一定价值, 术前N分期主要依赖于胸部CT诊断, CT并不能准确判断纵隔淋巴结的性质。我国北方地区病例因慢性支气管炎、结核病史常合并纵隔良性肿大淋巴结, 判断N分期困难。术前淋巴结阳性食管鳞状细胞癌患者需接受术前化疗, 故术前N分期的判断尤为重要。PET-CT可提示淋巴结的性质<sup>[12]</sup>, 但费用较高, 难于在国内推广。研究<sup>[13]</sup>报道: PET-CT分辨淋巴结性质的敏感性为64%, 特异性为69%, 阳性预测价值依旧不能满足临床应用。本研究显示FIB的高低与T分期相关, 对N分期的协助判断有一定价值。FIB结合其他术前分期检查更能有效判断食管癌术前T、N分期。

本研究证实高FIB组的总生存期显著低于低FIB组患者, 这与既往研究一致。Zhang等<sup>[14]</sup>报道血浆FIB水平、术后病理淋巴结性质与OS有关。然而多因素分析中, 在 $\alpha=0.1$ 的水平上为独立预后因素, 在 $\alpha=0.05$ 的水平FIB并非独立预后因素。因FIB的高低与T分期相关, 故而FIB可能与T分期产生共线效应。但FIB在临床中是完全不同于N、T分期的诊断指标, 且 $P<0.1$ , 这仍旧能提示FIB的临床应用价值。FIB与各种恶性肿瘤的进展存在相关性, 有研究<sup>[15]</sup>应用FIB缺陷小鼠接种恶性肿瘤细胞, 对比非缺陷小鼠, 缺陷小鼠肿瘤进展更慢。研究<sup>[16]</sup>提示: FIB可在肿瘤细胞周围环绕, 进而阻止免疫细胞的浸润, 从而导致肿瘤有更强的侵袭性。

本研究存在一定局限性: 首先, 本研究选择接受根治切除的患者, 无法判断FIB是否与肿瘤转移及M分期的关系; 其次, 本研究仍旧是单中心的回顾性分析, 回顾分析本身的固有偏倚无法避免; 再次, lindoc数据库无复发信息, FIB对于肿瘤复发的预测价值尚未知; 最后, 该研究纳入病例仍需进行长期随访。

本研究显示FIB偏高提示食管鳞状细胞癌患者

较差的预后, 在 $\alpha=0.1$ 水平上为独立预后因子。术前FIB结合术前常规分期检查判断T、N分期为较有意义的研究方向。FIB为临床术前常规检测项目, 方法成熟、结果容易获取、费用低。该研究结论容易得到临床验证及推广。

### 参考文献

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
2. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012[J]. *Gut*, 2015, 64(3): 381-387.
3. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma[J]. *Lancet*, 2013, 381(9864): 400-412.
4. Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907)[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1): 68-74.
5. Zhang F, Wang Y, Sun P, et al. Fibrinogen promotes malignant biological tumor behavior involving epithelial-mesenchymal transition via the p-AKT/p-mTOR pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(12): 2413-2424.
6. He SS, Wang Y, Yang L, et al. Plasma fibrinogen correlates with metastasis and is associated with prognosis in human nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cancer*, 2017, 8(3): 403-409.
7. Adams GN, Rosenfeldt L, Frederick M, et al. Colon cancer growth and dissemination relies upon thrombin, stromal PAR-1, and fibrinogen. *Cancer Res*, 2015, 75(19): 4235-4243.
8. Sun ZQ, Han XN, Wang HJ, et al. Prognostic significance of preoperative fibrinogen in patients with colon cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(26): 8583-8591.
9. Liu FT, Gao H, Wu CW, et al. The association of plasma fibrinogen with clinicopathological features and prognosis in esophageal cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 93029-93038.
10. Zhang SS, Lei YY, Cai XL, et al. Preoperative serum fibrinogen is an independent prognostic factor in operable esophageal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 25461-25469.
11. Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, et al. Preoperative plasma fibrinogen is associated with lymph node metastasis and predicts prognosis in resectable esophageal cancer[J]. *World J Surg*, 2017, 41(8): 2068-2077.
12. Cha J, Kim S, Wang J, et al. Evaluation of 18F-FDG PET/CT parameters for detection of lymph node metastasis in cutaneous

- melanoma[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2018, 52(1): 39-45.
13. Anner P, Mayerhöfer M, Wadsak W, et al. [18F]FDG-PET/CT and MRI for initial pelvic lymph node staging in patients with cervical carcinoma: the potential usefulness of [18F]FDG-PET/MRI[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3): 3951-3956.
  14. Zhang D, Zhou X, Bao W, et al. Plasma fibrinogen levels are correlated with postoperative distant metastasis and prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(35): 38410-38420.
  15. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells[J]. Blood, 2005, 105(1): 178-185.
  16. Simpson-Haidaris PJ, Rybarczyk B. Tumors and fibrinogen. The role of fibrinogen as an extracellular matrix protein[J]. Ann N Y Acad Sci, 2001, 936: 406-425.

**本文引用:** 郑燕, 李印, 秦建军, 刘先本, 张瑞祥, 王总飞, 陈先凯, 邢文群. 术前纤维蛋白原与食管鳞状细胞癌患者预后的关系[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(9): 2264-2269. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.007

**Cite this article as:** ZHENG Yan, LI Yin, QIN Jianjun, LIU Xianben, ZHANG Ruixiang, WANG Zongfei, CHEN Xiankai, XING Wenqun. Association of preoperative plasma levels of fibrinogen and the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(9): 2264-2269. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.007