

纤维蛋白原与三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效及预后相关性分析

王晨宇, 王佳玉, 罗扬, 马飞, 李青, 张频, 李俏, 樊英*, 徐兵河*

(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 肿瘤内科, 北京 100021)

【摘要】 目的: 评价三阴性乳腺癌新辅助化疗中纤维蛋白原 (fibrinogen, FBG) 与病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 及预后的关系。**方法:** 收集2000年1月至2017年10月于中国医学科学院肿瘤医院进行新辅助化疗的三阴性乳腺癌患者临床资料、血液检查结果及预后信息, 分析基线FBG及其变化与临床病理特征、疗效及预后的关系。**结果:** 共101名具有新辅助化疗前后FBG结果的三阴性乳腺癌纳入研究, 获得pCR的患者基线FBG水平显著升高 [$(3.38 \pm 1.16) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ vs $(2.92 \pm 0.75) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$]。基线FBG为pCR的独立预测因素 ($OR = 1.713$, $95\% CI: 1.004 \sim 2.935$)。基线FBG及变化和RFS、OS无关 ($P > 0.05$)。**结论:** 基线FBG是有效预测三阴性乳腺癌新辅助化疗pCR的生物标志物。

【关键词】 三阴性乳腺癌; 新辅助化疗; 纤维蛋白原

【中图分类号】 R730.23

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)07-0017-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.004

The value of fibrinogen in therapeutic efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer

WANG Chen-yu, WANG Jia-yu, LUO Yang, MA Fei, LI Qing, ZHANG Pin, LI Qiao, FAN Ying*, XU Bing-he*

(Department of Medical Oncology, 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: In the present study, we evaluated the association between FBG and pathologic complete response (pCR), prognosis in triple negative breast cancer (TNBC). **Methods:** This was a retrospective study of TNBC patients who underwent neoadjuvant chemotherapy in Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences institution between January 2000 and October 2017. Clinicopathological data, fibrinogen before and after NAC and follow-up information were collected. The association of baseline FBG, FBG change with treatment efficacy and prognosis were analyzed. **Results:** Totally 101 TNBC were enrolled in this study. The patients who achieved pCR had higher level of FBG than nonp CR [$(3.38 \pm 1.16) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ vs $(2.92 \pm 0.75) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$]. Baseline FBG was the independent predictive factor of pCR ($OR = 1.713$, $95\% CI: 1.004 \sim 2.935$). However, baseline FBG and FBG change were not associated with RFS and OS ($P > 0.05$). **Conclusion:** Baseline FBG was a useful predictive biomarker of pCR in TNBC.

【Key words】 triple negative breast cancer; neoadjuvant; fibrinogen

乳腺癌新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 可以帮助初始无法手术的患者完成乳腺癌根治术, 对于局部晚期乳腺癌是一种标准的治疗方式, 还可以使肿瘤缩小、增加保乳率^[1]。同时, 通过新辅助化疗可以达到消除远处微转移灶、降低复发风险、评估化疗疗效以及延长患者生存等目

的^[2]。因此, 新辅助治疗在临床上得到广泛应用。侵袭性较强的三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 新辅助化疗后病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 率更高^[3-5], 获得pCR的患者生存获益明显^[6], 因此确定TNBC新辅助化疗pCR的标志物极为重要。纤维蛋白原 (fi-

[收稿日期] 2018-02-26

[作者简介] 王晨宇, 男, 医学博士; 研究方向: 乳腺癌临床及基础研究; Tel: (010)87788826; E-mail: 18809892792@163.com

[通讯作者] * 徐兵河, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师; 研究方向: 乳腺癌临床及基础研究; Tel: (010)87788826; E-mail: xubinghe@medmail.com.cn;

* 樊英, 女, 副主任医师, 副教授, 研究生导师; 研究方向: 乳腺癌临床及基础研究; Tel: (010)87788826; E-mail: fanyingf@medmail.com.cn

brinogen, FBG) 是一种主要由肝细胞产生的 340kDa 可溶性糖蛋白^[7]。生理条件下, FBG 的正常范围是 $2 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 纤维蛋白原作为一种急性反应蛋白在创伤、炎症、感染等疾病可以升高数倍^[8]。肿瘤是一种“从未修复的创伤”, 包括乳腺癌在内的多种肿瘤患者外周血 FBG 水平显著高于正常对照组^[9-10]。目前 FBG 在肿瘤新辅助化疗领域对患者疗效及预后的研究较少, 一些研究显示出其对于预后及疗效有一定的预测价值, 但尚无 FBG 在 TNBC 新辅助化疗的研究, 本研究将探索基线 FBG 及其变化与 pCR 及预后的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究选择 2000 年 1 月至 2017 年 10 月于中国医学科学院肿瘤医院(以下简称我院)接受新辅助化疗的三阴性乳腺癌作为研究对象。纳入标准: ①年龄 18~80 岁女性乳腺癌患者; ②新辅助化疗前空芯针穿刺病理证实为浸润性乳腺癌, 根据免疫组化确定为 TNBC; ③新辅助化疗前临床分期为 IIa~IIIc 期的乳腺癌患者, 经临床判断以及影像学检查排除远处转移。排除标准: ①患者临床资料或新辅助化疗前后 FBG 结果缺失; ②治疗前发生细菌、病毒感染或不明原因体温 $> 37.3^\circ\text{C}$; ③伴随肝脏疾病、终末期肾病、凝血异常疾病及自身免疫性疾病等; ④男性乳腺癌、双侧乳腺癌、炎性乳腺癌以及妊娠期乳腺癌。

1.2 方法

1.2.1 判定标准 ①分子分型: 新辅助化疗前经空芯针穿刺获取肿瘤组织病理标本, 雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)以及人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达情况均经免疫组织化学染色确定为阴性。ER/PR 阳性定义为 $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞核染色阳性, HER2 阳性定义为免疫组化染色 + + +, 或免疫组化 + + 经荧光原位杂交(fluorescence in-situ hybridization, FISH)进一步确认基因扩增。②临床及病理疗效评价: 依据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST) 1.1 版本^[11], 新辅助化疗过程中每 2 周期根据患者临床和影像学检查进行一次疗效评价, 临床疗效分为完全缓解(complete

response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)定义为原发灶以及淋巴结浸润癌成分完全消失, 伴或不伴原位癌。

1.2.2 治疗方法 所有的患者均接受 2~6 周期新辅助化疗方案治疗, 以 AT 方案(阿霉素 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ iv d1, 紫杉醇 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ iv d2, q21d 或表阿霉素 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ iv d1, 紫杉醇 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ iv d2, q21d)及 PC 方案(紫杉醇 $175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ iv d1, 卡铂 $AUC = 4 \sim 5$ iv d2, q21d 或 q14d)为主。新辅助化疗结束后进行乳腺癌根治术或保乳手术, 同时进行腋窝淋巴结清扫术或前哨淋巴结活检。辅助化疗、辅助放疗以及内分泌治疗依据 NCCN 指南实行。

1.2.3 观察指标 ①纤维蛋白原测定: 新辅助化疗前及手术前进行凝血检查, 平均采集时间分别为治疗前 5.56 d 及手术前 3.94 d。FBG 从电子病案系统中获取。凝血检测仪器型号为 sysmex, 采用纤维蛋白原测定试剂盒检测, 正常参考范围 $2 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。既往研究 NAC 后 FBG 下降 $\geq 0.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 定义为 FBG 下降, NAC 后 FBG 下降未超过 $0.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 或上升定义为 FBG 稳定或上升^[12]。②研究终点及随访: 无复发生存(relapse free survival, RFS)定义为从手术开始至第一次复发或转移或末次随访的时间; 总生存(overall survival, OS)定义为从手术开始至任何原因死亡事件发生或末次随访时间; 患者前 2 年每 3 个月复查一次, 第 3~5 年每 6 个月复查一次, 之后每年复查一次, 复查时行体格检查以及必要的影像学检查。随访数据来自患者于我院就诊记录、电话随访以及病案室随访结果。

1.2.4 统计学方法 统计操作由 SPSS 22.0 版本(SPSS Inc, Chicago, IL)和 Graphpad Prism 6.01 版本(La Jolla, CA, USA)完成, FBG 与 pCR 之间的关系应用 Mann-Whitney 检验及 logistic 回归模型, FBG 变化与临床病理特征及 pCR 的关系采用 χ^2 检验或 Fisher 确切检验。生存曲线采用 K-M 曲线法并进行 Log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究共回顾性分析 101 名接受新辅助化疗的 TNBC 患者, 临床基本特征如表 1 所示, 中位年龄

47岁(24~72岁), 59.4%为绝经前患者, 78.2%病理为浸润性导管癌, 53.5%组织学分级G3, 58.4%的患者 $ki67 \geq 30\%$, 20.8%原发灶 $\geq 5\text{cm}$, 85.1%淋巴结阳性。

治疗方面, 40.6%的患者采用含铂类新辅助化疗方案, 绝大多数患者(91.1%)接受 ≥ 4 周期的新辅助化疗, 86.1%接受根治手术, 术后病理证实19.8%的患者获得pCR, 新辅助化疗客观有效率为82.2%, 72.3%和66.3%的患者接受术后辅助放疗和化疗。新辅助化疗前FBG平均值为 $(3.01 \pm 0.86) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 共8人FBG高于正常范围($2 \sim 4 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)。新辅助化疗后FBG平均值为 $(3.16 \pm 0.67) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, FBG前后无显著性改变($P > 0.05$)。

表1 患者临床基本特征

临床特征	例数(%)	临床特征	例数(%)
年龄(岁)		TNM分期	
<50	62(61.4)	Ⅱ期	33(32.7)
≥ 50	39(38.6)	Ⅲ期	68(67.3)
绝经状态		新辅助化疗方案	
绝经前	60(59.4)	含铂	41(40.6)
绝经	41(40.6)	不含铂	60(59.4)
病理类型		化疗周期	
浸润性导管癌	79(78.2)	<4	9(8.9)
其他或未知	22(21.8)	≥ 4	92(91.1)
组织学分级		手术方式	
G1/G2	28(27.7)	保乳手术	14(13.9)
G3	54(53.5)	根治术	87(86.1)
未知	19(18.8)	病理完全缓解	
Ki67		否	81(80.2)
$Ki67 \geq 30\%$	59(58.4)	是	20(19.8)
$Ki67 < 30\%$	10(9.9)	疗效	
未知	32(31.7)	CR/PR	83(82.2)
肿瘤大小(cm)		SD/PD	18(17.8)
<5	80(79.2)	辅助放疗	
≥ 5	21(20.8)	否	28(27.7)
淋巴结状态		是	73(72.3)
阴性	15(14.9)	辅助化疗	
阳性	86(85.1)	否	34(33.7)
		是	67(66.3)

2.2 新辅助化疗前FBG与病理完全缓解情况

如图1所示, 获得pCR的患者基线FBG平均值为 $(3.38 \pm 1.16) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 显著高于未获得pCR患者 $(2.92 \pm 0.75) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。运用Logistic回归模型检验pCR与基线FBG的相关性, 经组织学分级、Ki67、原发灶大小、淋巴结状态、新辅助化疗方案、化疗周期数校正, 发现NAC前基线FBG(连续变量)为pCR的独立预测因素, FBG每升高 $1 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 获得pCR概率增加1.713倍($P = 0.048$, $OR = 1.713$, 95% $CI: 1.004 \sim 2.935$)。

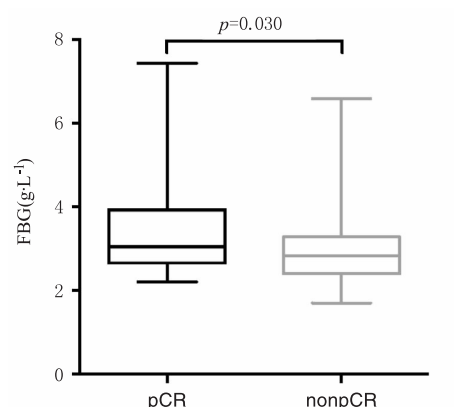


图1 新辅助化疗基线FBG与病理完全缓解

2.3 FBG变化与临床特征及疗效的关系

如表2所示, FBG下降组(FBG下降 $\geq 0.2 \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)患者肿瘤直径 $\geq 5\text{cm}$ 占37.5%, 而FBG稳定或上升组肿瘤直径 $\geq 5\text{cm}$ 占15.6%, 具有显著差异($P < 0.05$)。FBG下降组pCR率高于FBG稳定上升组(29.2% vs 16.9%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。FBG变化与年龄、绝经状态、组织学分级、Ki67、淋巴结状态、临床分期、新辅助化疗方案、化疗周期数、pCR、疗效无显著相关($P > 0.05$)。

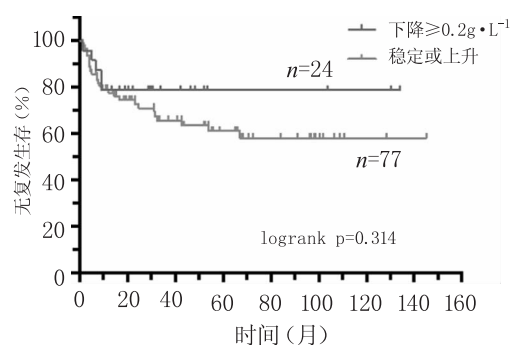
2.4 新辅助化疗前后FBG变化与预后

本研究末次随访时间为2018年3月31日, 中位随访时间37.1个月(2~145个月), 失访率11.8%, 失访原因主要为无近期院治疗记录及电话号码更换。作为连续变量, FBG与RFS及OS无关($P = 0.323$; $P = 0.450$)。如图2所示, FBG下降组及稳定上升组3年、5年、10年的RFS率分别为78.6% vs 65.6%, 78.6% vs 61.1%, 78.6% vs

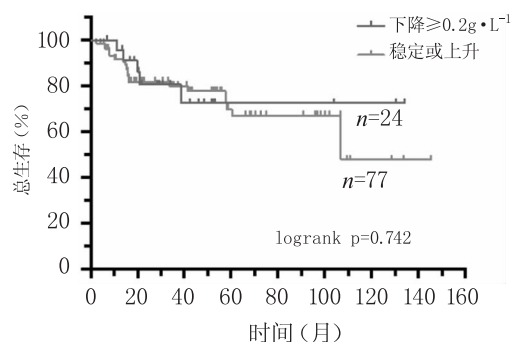
58.9%；FBG下降组及稳定上升组3年、5年、10年的OS率分别为80.7% vs 79.9%，72.6% vs 69.8%，72.6% vs 47.8%，FBG变化与RFS及OS差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），但从K-M曲线可以看出FBG下降的患者无复发生存优于FBG稳定和上升组。

表2 FBG变化与临床特征及疗效

临床特征	FBG下降 (n=24)	FBG稳定或 上升(n=77)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			0.124	0.725
<50	14(58.3)	48(62.3)		
≥50	10(41.7)	29(37.7)		
绝经状态			1.155	0.283
绝经前	12(50.0)	48(62.3)		
绝经	12(50.0)	29(37.7)		
组织学分级			2.638	0.267
G1/G2	7(29.2)	21(27.3)		
G3	10(41.6)	44(57.1)		
未知	7(29.2)	12(15.6)		
Ki67			1.899	0.387
≥30%	14(58.3)	45(58.4)		
<30%	4(16.7)	6(7.8)		
未知	6(25.0)	26(33.8)		
肿瘤大小(cm)			4.088	0.043
<5	15(62.5)	65(84.4)		
≥5	9(37.5)	12(15.6)		
淋巴结状态			1.842	0.175
阴性	1(4.2)	14(18.2)		
阳性	23(95.8)	63(81.8)		
TNM分期			3.667	0.056
II期	4(16.7)	29(37.7)		
III期	20(83.3)	48(62.3)		
新辅助化疗方案			0.358	0.549
含铂	11(45.8)	30(39.0)		
不含铂	13(54.2)	47(61.0)		
化疗周期			0.275	0.600
<4	1(4.2)	8(10.4)		
≥4	23(95.8)	69(89.6)		
pCR			1.051	0.305
否	17(70.8)	64(83.1)		
是	7(29.2)	13(16.9)		
疗效			0.019	0.892
CR/PR	19(79.2)	64(83.1)		
SD/PD	5(20.8)	13(16.9)		



a. 新辅助化疗 BG 变化与 RFS



b. 新辅助化疗 FBG 变化与 OS

图2 新辅助化疗 FBG 变化与预后

3 讨论

目前 FBG 与实体瘤新辅助化疗疗效及预后的研究较少，本研究纳入新辅助化疗前后均检测 FBG 的 101 名 TNBC 患者，主要发现 pCR 组基线 FBG 明显升高，在 TNBC 中，基线 FBG 作为连续变量是 pCR 的独立预测因素。

FBG 在肿瘤中的作用机制较为复杂，通过多种途径促进肿瘤细胞增殖、转移、EMT 及肿瘤微环境血管新生^[13-14]。在肿瘤微环境中，FBG 分布于肿瘤间质，作为一种细胞外基质分子，与整合素的相互作用是 FBG 与肿瘤作用机制中重要环节。整合素是能够识别包括 FBG、细胞表面配体等分子的细胞黏附受体家族^[15]，FBG γ 链 C 端可以与血小板表面的 α IIb β 3 整合素以及肿瘤细胞表面的 α v β 3 整合素结合，通过这种桥接作用让血小板聚集在肿瘤细胞表面，抑制 NK 细胞的杀伤作用^[16]。肿瘤细胞表面也存在 α IIb β 3，FBG 与 α IIb β 3 结合促进肿瘤细胞的粘附与侵袭^[16]，实验也证明 Fib $^{-/-}$ 、 α IIb $^{-/-}$ 、 β 3 $^{-/-}$ 小鼠模型显著减少肿瘤转移发生^[17-19]，说明 FBG- α IIb β 3 整合素相互作用可能是促进肿瘤发生发展的重要因素。此外，整合素 α M β 2 也参与炎症相关肿瘤的发

生发展^[20]。另一方面, FBG 和纤维蛋白具有结合多种生长因子的结构域, 包括成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 和血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β), FBG 与各种细胞因子结合同时抑制生长因子降解, 促进肿瘤细胞增殖、血管新生^[13,21-22]。

本研究发现基线 FBG 在 pCR 组中显著增高。蛋白组学研究发现 BRCA1/2 突变人群 FBG γ 链水平较非突变人群显著增高, 而 TNBC 亚型中 BRCA1/2 突变可以达到 10% ~ 20%^[23-24], BRCA1/2 突变患者 pCR 率无论是否采用含铂类药物新辅助化疗方案, 其 pCR 率均可达到约 65%^[25], 以上理论说明 FBG 在 TNBC 新辅助化疗 pCR 的预测价值可能与 BRCA1/2 突变所导致 FBG 升高相关。İlan-Mutlu 等^[26]也发现在接受新辅助化疗的食管癌患者中基线 FBG 越高, 肿瘤退缩越明显, FBG 可能通过多种机制影响疗效, 仍有待研究阐明。在本研究可以看到 FBG 下降患者 pCR 率高于稳定上升组, 但无显著差异。关于 FBG 变化对疗效的影响, 在小细胞肺癌以及乳腺癌化疗的研究中, 治疗有效的患者 FBG 显著下降, 而治疗疗效为 SD 或 PD 的患者 FBG 稳定或上升^[27-28]。但 Mei 等^[12]未发现乳腺癌 FBG 上升或下降与新辅助治疗疗效相关性, 仍需更大规模研究证实。

本研究未发现基线 FBG 及改变与预后的关系。既往研究发现手术前 FBG 高于正常参考范围在多个实体瘤中与不良预后相关, 特别是尿路上皮癌、头颈部癌等^[29]。有关食管癌新辅助化疗研究中, 基线 FBG 高于正常患者与无病生存和总生存无关^[30]。在新辅助化疗中基线 FBG 并不能预测预后可能是由于新辅助化疗前高 FBG 与更好的疗效相关, 新辅助治疗影响了 FBG 对于患者预后的预测价值。本研究中, 乳腺癌是免疫原性较弱的肿瘤, FBG 高于正常范围的比例明显少于食管癌、直肠癌, 本研究仅 8 人基线 FBG 高于正常范围, 以正常值上限作为区分预后的临界值, 临床价值较小。在食管癌和乳腺癌的研究中显示, FBG 治疗后下降的患者预后显著优于稳定和上升人群^[12,30], 本研究中, FBG 下降 $> 0.2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者 RFS 略优于 FBG 稳定或上升的患

者, 但差异无统计学意义, 可能由于本研究纳入例数较少以及随访时间不足的原因。

本研究首次证明新辅助化疗前基线 FBG 是 pCR 的独立预测因素。本研究是一项回顾性分析, 因此本研究可能具有一定的选择性偏倚, 其次, 研究纳入人群较少、随访时间相对不足, 仍然需要大规模的研究加以验证。

综上所述, 基线 FBG 作为连续变量是 TNBC 新辅助化疗后 pCR 的独立预测因素, 获得 pCR 患者的 FBG 水平显著高于未获得 pCR 的患者。基线 FBG 水平及 FBG 变化与预后无显著相关。FBG 作为一种临床易获取的指标, 值得在乳腺癌新辅助化疗疗效及预后方面进一步探究。

【参考文献】

- [1] Gralow J R, Burstein H J, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(5): 814-819.
- [2] Specht J, Gralow J R. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer [J]. Semin Radiat Oncol, 2009, 19(4): 222-228.
- [3] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CT-NeoBC pooled analysis [J]. Lancet, 2014, 384(9938): 164-172.
- [4] Liedtke C, Mazouni C, Hess K R, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8): 1275-1281.
- [5] Broglio K R, Quintana M, Foster M, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(6): 751-760.
- [6] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer [J]. J Clin Oncol, 1998, 16(8): 2672-2685.
- [7] Mosesson M. Fibrinogen and fibrin structure and functions [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(8): 1894-1904.
- [8] Weisel J. Fibrinogen and fibrin [J]. Adv Protein Chem, 2005, 70(2): 47-99.
- [9] Blann A D, Gurney D, Wadley M, et al. Increased soluble P-selectin in patients with haematological and breast cancer: a comparison with fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and von Willebrand factor [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2001, 12(1): 43-50.
- [10] Di Micco P, Romano M, Niglio A, et al. Alteration of haemostasis in non-metastatic gastric cancer [J]. Dig Liver Dis, 2001, 33(7): 546-550.

- [11] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [12] Mei Y, Liu H, Sun X, et al. Plasma fibrinogen level may be a possible marker for the clinical response and prognosis of patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317700002.
- [13] Sahni A, Francis C W. Vascular endothelial growth factor binds to fibrinogen and fibrin and stimulates endothelial cell proliferation [J]. *Blood*, 2000, 96(12): 3772-3778.
- [14] 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.
- [15] Hynes R O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines [J]. *Cell*, 2002, 110(6): 673-687.
- [16] Lavergne M, Janus-Bell E, Schaff M, et al. Platelet integrins in tumor metastasis: do They represent a therapeutic target? [J]. *Cancers*, 2017, 9(10): e133
- [17] Bakewell S J, Nestor P, Prasad S, et al. Platelet and osteoclast beta3 integrins are critical for bone metastasis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(24): 14205-14210.
- [18] Echtler K, Konrad I, Lorenz M, et al. Platelet GPIIb supports initial pulmonary retention but inhibits subsequent proliferation of melanoma cells during hematogenic metastasis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0172788.
- [19] Palumbo J S, Talmage K E, Massari J V, 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.
- [20] Steinbrecher K A, Horowitz N A, Blevins E A, et al. Colitis-associated cancer is dependent on the interplay between the hemostatic and inflammatory systems and supported by integrin alpha (M)beta(2) engagement of fibrinogen [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(7): 2634-2643.
- [21] Martino M M, Briquez P S, Ranga A, et al. Heparin-binding domain of fibrin(ogen) binds growth factors and promotes tissue repair when incorporated within a synthetic matrix [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(12): 4563-4568.
- [22] Witsch E, Sela M, Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2010, 25(2): 85-101.
- [23] Custodio A, Lopez-Farre A J, Zamorano-Leon J J, et al. Changes in the expression of plasma proteins associated with thrombosis in BRCA1 mutation carriers [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(5): 867-875.
- [24] Perez-Segura P, Zamorano-Leon J J, Acosta D, et al. BRCA2 gene mutations and coagulation-associated biomarkers [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(2): 415-423.
- [25] Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1378-1385.
- [26] Ilhan-Mutlu A, Starlinger P, Perkmann T, et al. Plasma fibrinogen and blood platelet counts are associated with response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer [J]. *Biomark Med*, 2015, 9(4): 327-335.
- [27] Liu Y L, Lu Q, Liang J W, et al. High plasma fibrinogen is correlated with poor response to trastuzumab treatment in HER2 positive breast cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(5): e481.
- [28] Zhu L R, Li J, Chen P, et al. Clinical significance of plasma fibrinogen and D-dimer in predicting the chemotherapy efficacy and prognosis for small cell lung cancer patients [J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(2): 178-188.
- [29] Perisanidis C, Psyrris A, Cohen E E, et al. Prognostic role of pre-treatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 960-970.
- [30] Matsuda S, Takeuchi H, Fukuda K, et al. Clinical significance of plasma fibrinogen level as a predictive marker for postoperative recurrence of esophageal squamous cell carcinoma in patients receiving neoadjuvant treatment [J]. *Dis Esophagus*, 2014, 27(7): 654-661.