

甲胎蛋白阳性胃癌研究现状与进展

谢继光¹, 闫晓晓², 董永红³

1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西中医药大学, 山西 太原 030024;
3. 山西省人民医院胃肠胰及疝与腹壁外科, 山西 太原 030012

摘要: 在所有胃癌分型中,甲胎蛋白(AFP)阳性胃癌(AFPGC)发病率较低,同时恶性程度最高。虽然该分型在 50 年前就已被提出,但其发展非常缓慢。随着近年来分子生物学的高速发展,及疾病诊疗的系统化和细分化,有越来越多的相关文献被报道。临床上一般将血清 AFP 大于 20 ng/ml 的原发性胃癌认作是 AFPGC,或者以免疫组化 AFP 阳性的原发性胃癌作为诊断标准。目前该疾病最大的难点还在于正确认识和诊断。根治性切除手术(RO)可以明显改善患者的预后,术后对血清 AFP 的检测具有重要价值,结合影像学可以更早地发现病情变化。术后的辅助化疗包括药物靶向治疗可能对疾病的演化进程具有重要的正向性影响。

关键词: 胃癌, 甲胎蛋白阳性; 临床表现; 药物治疗; 分子机制

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)12-1727-04

胃癌是中国常见的恶性肿瘤之一,其所致死亡是所有肿瘤死亡的第二大原因^[1]。随着发病人数的累年增多,胃癌已经严重威胁到国民的生命健康,发病也呈越来越年轻化和恶性的趋势。甲胎蛋白(AFP)阳性胃癌(alpha-fetoprotein-producing gastric carcinoma, AFPGC),是胃癌的一种特殊类型,发病率约为 1.3%~15%^[2],具有淋巴结浸润及早期转移、分化差、易发生肝脏转移、分期更晚、耐药、预后不良等恶性化特点^[3-5]。正是由于这些特点,虽然 AFPGC 临床所占比例不高,也使得其近年来越来越受到临床的认知和重视。

1 AFPGC 和胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of stomach, HAS)的概述

AFP 通常被认为是肝癌和卵黄囊肿瘤的血清标志物,并且高度浓缩在胎儿血清中,在 1 周岁以后降至成人水平,常见于肝细胞癌、卵黄囊肿瘤及一些肝脏良性疾病。AFP 具有免疫抑制功能,可以抗细胞凋亡、促进细胞增殖和肿瘤细胞侵袭移动等作用,临床上较少地用来胃癌的辅助诊断。1970 年, Bourreille 等^[6]报道了一例产 AFP 与肝转移相关的胃癌。此外,在少数一些其他恶性肿瘤中也可检测到 AFP 的存在,如胰腺腺癌、胆囊癌、肺癌、膀胱癌等^[7],但总体来说,对于成人而言原发性肝癌和胃癌中最为常见。

AFPGC 往往与一些特殊的病理类型共存,多为低分化腺癌,其中包括肝样腺癌、胚胎胃肠型胃癌和卵黄囊肿瘤型胃癌^[8]。其中 HAS 所占比例最高,为 55.6%~77.8%^[9-10],且预后极差,由日本的 Ishikura 等^[11]在 1985 年首次报道并提出。

研究 HAS 的病理切片发现, HAS 具有胃腺癌分化区及肝细胞癌样分化区两个区域,二者之间相互移行,并逐渐过渡。肝细胞样分化区中肿瘤细胞的形态特征和排列与原发肝细胞癌相似,具有细胞体积大,嗜酸性强的性质。并非所有的

HAS 患者血清 AFP 都会升高,据 Nagai^[12]及赵荣飞等^[13]的报道,约有不到 50% 的 HAS 患者血清 AFP 为阴性。由此可见,血清 AFP 值增高并不是诊断 HAS 的必备条件,诊断 HAS 的金标准应为术后病理。AFPGC 与 HAS 联系非常密切,但两者的定义及概念完全不同,有不少人将两者混为一谈,是不正确的。

AFPGC 的发生理论一般认为有两种:(1)一种认为在人类组织胚胎发育过程中,胃和肝等消化器官都是属于原始前肠及其衍生物,如果原始干细胞由于某种原因分化异常,就会造成某些胃癌肿瘤细胞向肝细胞、胎儿胃肠方向分化,从而形成了像产 AFP 的胃癌以及 HAS 这样的恶性肿瘤^[14]。(2)另一种认为胃肠道肿瘤产生的 AFP 与原发肝癌产生的 AFP 并不相同,所以 AFPGC 是一种特殊类型的髓样肿瘤^[15]。目前大多数学者比较认可前者理论,认为胃、肝等在发育学上均由前肠衍生而来,所以在肿瘤细胞复制和分化的过程中,被抑制的编码 AFP 的基因脱抑制,出现了肝样分化区进而具备了生成 AFP 的作用^[16]。

2 AFPGC 的临床表现与鉴别诊断

AFPGC 临床表现并没有太多的特异性,初始主要为上腹部不适感,如果进展期可以出现腹胀恶心呕吐、黑便梗阻及肿瘤相关性出血等普通胃癌常见症状,有研究表明, AFPGC 与非 AFP 阳性胃癌在腹胀、上腹痛、上腹饱满及食欲等临床表现上具有很大的相似性^[17]。正是由于这些临床症状不典型,为临床诊断 AFPGC 带来很大的难度。

综合文献可以得到以下特征: AFPGC 于老年男性人群中比较好发,肿瘤位于胃窦部比较多见, Borrmann 分型大都属于 II 型和 III 型,肿瘤细胞以低分化为主,神经血管容易受到侵犯,极易发生淋巴结的转移^[18-19]。国外文献报道了一例 14 岁伴有肝转移的 AFPGC 患者^[20],可见 AFPGC 具有越来越年

轻化的倾向。而 HAS 患者部分以多发肝转移就诊,肿瘤的影像学表现为形态相似的多发结节,或者是较大占位周边伴多发的小转移灶,门脉癌栓的发生率很高(60%~75%),转移部位的 CT 强化影像与原发肝癌相似^[21],这是鉴别难点。

对 AFPGC 的定义诊断包括血清 AFP 阳性和免疫组化(IHC)染色 AFP 阳性两种方法,有比较多的学者认为最终确诊 AFPGC 应该是术后病理的 IHC 染色,而非血清 AFP 阳性^[22-24]。但是对于我国大部分地区的患者和医疗机构来说,由于时间、设备费用及免疫组化准确度等问题,术前或常规并不能行 IHC 染色,所以此法在临床上具有很大的局限性。而血清 AFP 在术前初筛和术后随访方面具有很大的价值和一定的便利性,如果临床上发现胃癌患者血清 AFP 升高,在得到组织标本的前提下可以进行进一步的组织学检查。也有个例文献提到过血清 AFP 阴性而术后的免疫组化检查阳性的胃癌^[25]。也有研究倾向于常规进行血清和病理组织 AFP 的检测,但需要大样本的研究支持^[26]。

AFPGC 的远处转移比较多见,尤其是肝转移,所以 AFPGC 与原发肝癌的鉴别诊断是难点,临床上有一定误诊的可能。原发性肝癌患者一般有长期的肝炎和(或)肝硬化的病史,但肝癌胃转移者十分罕见,结合患者病史和腹部增强 CT 有助于帮助诊断。生殖细胞肿瘤临床上发病年龄一般较小,有特定发病部位,组织类型比较复杂,发生于胃肠道者并不常见,相对来说不易与 AFPGC 误诊。

3 AFPGC 的治疗和预后

AFPGC 的治疗目前主要是手术治疗为主联合药物治疗的综合治疗方案。数据表明,早期发现及更早地行根治性手术(R0),可以极大地改善患者的预后 OS^[27]。一项对 1 494 例胃癌患者(包含 76 例 AFPGC)的回顾性研究显示,AFPGC 患者手术组中位 OS 为 17 个月,非手术组患者的中位 OS 仅为 8 个月,两组之间的预后生存具有显著统计学差异($P < 0.01$),手术是该病独立的保护性因素($HR = 0.275, 95\% CI: 0.107 \sim 0.711, P = 0.008$)^[28]。但是该研究中的问题为,手术组患者的分期较早,而非手术组患者大多是晚期患者,势必会对分析结果造成影响。AFPGC 患者在术后血清 AFP 值一般会下降,尤其是根治性手术(R0)的患者的血清 AFP 下降最为明显,甚至其中很多人恢复至正常,接受姑息性手术的患者血清 AFP 通常不在正常范围内。如果患者术后复查血清 AFP 值升高时,复查很可能发现有转移灶^[29]。因此 AFPGC 患者术后定期检测血清 AFP 值具有很重要的意义。另外,研究表明,对于不可切除的胃癌肝转移,肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是有效的治疗,且安全性较好^[30]。但是并无专门的 AFPGC 分组的对照比较,所以有待进一步的统计学结果证实。

术后辅助性药物化疗是延长患者总生存期(OS)的主要治疗方式,但是目前临床上对 AFPGC 的治疗并无专用方案,多和普通胃癌一样,术前新辅助化疗及转化治疗对 AFPGC 的治疗效果国内外鲜见文献报道。郑州大学附属一院进行的一项小样本回顾性研究目前证实,替吉奥结合顺铂用来治疗进

展期 AFPGC 的缓解率高达 66.7%,中位 OS 达到了 16 个月,同时治疗副作用少,患者具有较好的耐受性^[31]。朱敬华等^[32] 136 例的晚期胃癌研究表明,辅助化疗后血清 AFP 阳性患者组 OS ≥ 12 个月,紫杉类联合氟尿嘧啶类和铂类治疗明显较 OS < 12 个月的患者比率高($P = 0.020$)。目前靶向药物比较流行,Amano 等^[33]进行的一项研究表明 HER-2 阳性的 AFPGC 患者,曲妥珠单抗结合多西他赛以及替吉奥是有效的方案。而血管内皮生长因子(VEGF)、c-Met 相关的分子靶向药同样也越来越多,已经证实了在胃癌的治疗中取得不错的疗效^[34]。一项 66 例进展期胃癌研究提示,AFP 阳性的胃癌患者使用阿帕替尼效果要确切优于 AFP 阴性的分组,且 OS 和无进展生存期(PFS)都要更长($P < 0.05$)^[35]。栾丽伟^[36]的一项 30 例晚期胃癌患者的生存分析统计表明,应用阿帕替尼在 AFP 阳性患者预后 OS 和病程控制方面优越性比 AFP 阴性患者好,但不良反应是高血压和骨髓抑制。Arakawa 等^[37]的一项个例报道中提到 VEGF 阳性的一例复发性 AFPGC 患者对雷莫芦单抗治疗有显著反应,治疗后转移淋巴结出现了中心性坏死,血清 AFP 值也达到了降低。

AFPGC 患者相较于 AFP 阴性的胃癌患者预后更差,关于预后因素的分析有不少文献报告。He 等^[3]分析了 82 例 AFPGC 患者的统计资料,得出患者年龄、术前分期、血清 AFP 高低和手术与否是总生存率 OS 的预后因素,但 TNM 分期是 AFPGC 预后的唯一独立危险因素。Wang 等^[38]的研究结果则认为合并肝转移、并发腹膜转移、伴有非区域淋巴结的浸润、门静脉癌栓是 AFPGC 患者的独立预后因素。Reim 等^[39]对 97 例 AFP 阳性患者进行多变量回归分析表明,只有 AFP 阳性和病理分期可预测总生存率($HR = 2.98, 95\% CI: 1.7 \sim 5.1, P < 0.01$),AFP 水平可作为胃癌患者总生存率和无复发生存率的独立阴性预测因子。刘晓文^[40]研究 104 例 AFPGC,其中确诊 45 例 HAS 的临床病理分析表明,术前血清 CEA 水平、病理分期及肝转移都是影响 AFPGC 预后的独立因素,而远处肝转移灶的出现是决定胃肝样腺癌预后的唯一因素。

4 AFPGC 病理分子机制的探究

AFPGC 预后差的原因机制在不同的文献当中皆有报道。一项研究认为部分 AFPGC 患者能够表达 HER-2,这很有可能是 AFPGC 之所以预后不良的重要原因^[41]。众所周知,HER-2 受体与肿瘤代谢及复制、调控细胞凋亡、影响新血管形成及侵袭能力息息相关。Fujimoto 等^[42]一项 334 例胃癌的研究结果表明 HER-2 在 HAS 中过度表达,而且在胚胎胃肠型和普通胃癌成分中也经常过度表达,这表明 HER-2 和癌胚蛋白表达之间存在某种关联。此外该研究结果还认为,HER-2 阳性胃癌比 HER-2 阴性胃癌有更高的进展为 HAS 的风险。多个研究已经表明,AFPGC 肿瘤组织微血管密度 VEGF 表达量明显高于 AFP 阴性胃癌^[43-44],VEGF 及其异构体(VEGF-C)的确更容易在 AFPGC 中发现。董志成等^[45]收集了 61 例 AFPGC 患者为实验组,122 例 AFP 阴性胃癌为对照组,AFPGC 组中 HER-2 检出率显著高于对照组;AFPGC 肿瘤细胞中胸苷酸合成酶(TS)的检出率也明显高于对照组。TS 是细胞 DNA 合成

必需酶,提示 AFPGC 更有可能对氟尿嘧啶类化疗存在耐药,而胃癌中 TS 表达与预后的关系现在仍然有争议存在。

反映肿瘤转移能力的指标肝细胞生长因子(c-Met)与肿瘤增殖能力的指标 Ki-67 在 AFPGC 中的表达水平都明显高于 AFP 阴性胃癌^[46]。c-Met 相关蛋白为肝细胞生长因子受体,而 c-Met 相关蛋白表达所致的胃癌肿瘤细胞与肝癌肿瘤细胞颇为类似,所以可能胃癌肿瘤细胞在肝脏组织环境中良好亲和性,进而发生肝转移。杨建等^[47]的一项研究还提示 AFP-PCG 与 AFP 阴性胃癌在 TS 和 GST-1T 的表达上具有显著性差异,AFP-PCG 组均高于 AFP 阴性胃癌组,这说明 APF 的表达可能与 TS 和 GST-1T 的表达具有相互促进的关系,虽然具体机制不明,但这可能是导致 AFPGC 耐药性增加的原因之一。Hishinuma 等^[48]研究了蛋白磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(Glypican-3, GPC3)在 AFPGC 中的表达情况,确定了 GPC3 是诊断 AFP-PCG 的比较可靠的敏感标志,而 GPC3 和原发性肝癌的关系紧密,是一个重要的免疫治疗靶点。另一项研究表明,基本上所有的 AFPGC 均表达 GPC3,并且 GPC3 的表达程度与肿瘤的 T 分期密切相关^[49]。AFP-PCG 患者中的人类婆罗双树样基因(SALL4)的检出率很高,且 SALL4 检出的患者更易在远处转移^[8],同时提示肿瘤可能更倾向于胎儿胃肠细胞的分化方向。此外,其他因子如 STAT3、Fas 及其受体 FasL 与 AFPGC 的发病机制也密切相关^[50]。当然,仍需进一步的探讨。还有一项比较有意思的研究,介于大部分恶性肿瘤都有一定的遗传因素,AFP-PCG 应该也不例外,陈雷^[51]的研究中 AFP-PCG 组 9 例患者有家族遗传史,遗传率达到了 15.8%,如果与普通胃癌的数据进行比较,相信会有更多的结论出现。

5 小结

AFP-PCG 是胃癌的特殊类型之一,临床上发病率低,但由于其侵袭性强、预后差的特点,已经越来越引起临床的重视。现阶段关于 AFP-PCG 的特异性治疗方案还没有形成,其治疗仍然是常规胃癌手术 + 药物的治疗方式。目前已有的结果表明,早期诊断和根治性手术切除可以很大程度地改善 AFP-PCG 患者的预后,而术后定期监测 AFP 水平可评估患者的治疗效果及预测病情复发,更及时了解病情情况。有关 AFP-PCG 的更多病理机制及相关分子生物学研究仍然处于初级阶段,更多的基础研究有待进行。

参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. [J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(4): 225 - 249.
- [2] Hirajima S, Komatsu S, Ichikawa D, et al. Liver metastasis is the only independent prognostic factor in AFP-producing gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(36): 6055 - 6061.
- [3] He RJ, Yang QY, Dong XQ, et al. Clinicopathologic and prognostic characteristics of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 23817 - 23830.
- [4] 温世军, 刘忠, 胡祥. 血清甲胎蛋白阳性胃癌患者的临床特点及预后分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(1): 67 - 70.
- [5] Wang DG, Li CP, Xu YC, et al. Clinicopathological characteristics

and prognosis of alpha-fetoprotein-positive gastric cancer in Chinese patients [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 6345 - 6355.

- [6] Bourreille J, Metayer P, Sauger F, et al. Existence of alpha feto protein during gastric-origin secondary cancer of the liver [J]. *Presse Med*, 1970, 78(28): 1277 - 1278.
- [7] Mao FY, Kong H, Zhao YL, et al. Increased tumor-infiltrating CD45RA-CCR7-regulatory T-cell subset with immunosuppressive properties foster gastric cancer progress [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e3002.
- [8] Murakami T, Yao T, Mitomi H, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of gastric adenocarcinoma with enteroblastic differentiation; a study of 29 cases [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2): 498 - 507.
- [9] Liu XW, Sheng WQ, Wang YN. An analysis of clinicopathological features and prognosis by comparing hepatoid adenocarcinoma of the stomach with AFP-producing gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(3): 299 - 303.
- [10] Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H, et al. Alpha-Fetoprotein producing gastric carcinomas: a comparative study of three different subtypes [J]. *Acta Pathol Jpn*, 1993, 43(11): 654 - 661.
- [11] Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, et al. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report [J]. *Cancer*, 1985, 56(4): 840 - 848.
- [12] Nagai E, Ueyama T, Yao T, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis [J]. *Cancer*, 1993, 72(6): 1827 - 1835.
- [13] 赵荣飞, 王鑫鑫, 蓝忻, 等. 胃肝样腺癌临床病理特征及预后分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(9): 1035 - 1039.
- [14] Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, et al. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases [J]. *Cancer*, 1986, 58(1): 119 - 126.
- [15] Ooi A, Nakanishi I, Sakamoto N, et al. Alpha-fetoprotein (AFP)-producing gastric carcinoma. Is it hepatoid differentiation? [J]. *Cancer*, 1990, 65(8): 1741 - 1747.
- [16] Yamamura N, Kishimoto T. Epigenetic regulation of GATA4 expression by histone modification in AFP-producing gastric adenocarcinoma [J]. *Exp Mol Pathol*, 2012, 93(1): 35 - 39.
- [17] Sun W, Liu Y, Shou D, et al. AFP (alpha fetoprotein): who are you in gastrology? [J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(1): 43 - 46.
- [18] He L, Ye F, Qu LL, et al. Protein profiling of alpha-fetoprotein producing gastric adenocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 28448 - 28459.
- [19] Søreide JA, Greve OJ, Gudlaugsson E, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach-proper identification and treatment remain a challenge [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(6): 646 - 653.
- [20] Takeyama E, Tanaka M, Fujishiro J, et al. A case of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer in a child presenting with rupture of multiple liver metastases [J]. *Pediatr Surg Int*, 2015, 31(9): 885 - 888.
- [21] Nakao S, Nakata B, Tendo M, et al. Salvage surgery after chemotherapy with S-1 plus cisplatin for α -fetoprotein-producing gastric cancer with a portal vein tumor thrombus; a case report [J]. *BMC Surg*, 2015, 15: 5.

- [22] Liu XW, Cheng YF, Sheng WQ, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers; a analysis of 104 cases [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(3): 249-255.
- [23] Kinjo T, Taniguchi H, Kushima R, et al. Histologic and immunohistochemical analyses of α -fetoprotein-producing cancer of the stomach [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(1): 56-65.
- [24] Bozkaya Y, Demirci NS, Kurtipek A, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics in patients with AFP-secreting gastric carcinoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(2): 267-274.
- [25] Hirasaki S, Tanimizu M, Tsuzuki T, et al. Seronegative alpha-fetoprotein-producing early gastric cancer treated with endoscopic mucosal resection and additional surgery [J]. *Intern Med*, 2004, 43(10): 926-930.
- [26] Gong W, Su Y, Liu A, et al. Clinical characteristics and treatments of patients with alpha-fetoprotein producing gastric carcinoma [J]. *Neoplasma*, 2018, 65(3): 326-330.
- [27] 王雅坤, 张小田. 产甲胎蛋白胃癌和胃肝样腺癌 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(11): 801-807.
- [28] 葛晓松, 高翔, 王晓莉, 等. 76 例 AFP 阳性胃癌患者临床病理资料及预后分析 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2017, 27(3): 256-260.
- [29] Chen T, Xu XY, Zhou PH. Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35: 49.
- [30] Vogl TJ, Gruber-Rouh T, Eichler K, et al. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from gastric cancer: local control and survival results [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(2): 258-263.
- [31] 李晚露, 王峰, 王博, 等. 替吉奥联合顺铂一线治疗晚期甲胎蛋白阳性胃癌的临床研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(4): 152-155.
- [32] 朱敬华, 孙岩, 陈颖波. 血清 AFP 阳性晚期胃癌患者的临床分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(22): 997-1001.
- [33] Amano I, Sawai N, Mizuno C, et al. A case of HER2-positive and AFP-producing gastric cancer successfully treated by trastuzumab/docetaxel/S-1 combination therapy [J]. *GanTo Kagaku Ryoho*, 2012, 39(13): 2541-2544.
- [34] Schinzari G, Cassano A, Orlandi A, et al. Targeted therapy in advanced gastric carcinoma: the future is beginning [J]. *Curr Med-Chem*, 2014, 21(8): 1026-1038.
- [35] 马靓, 赵霞, 钱琦, 等. 阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌的疗效观察 [J]. *肿瘤药学*, 2018, 8(2): 174-178.
- [36] 栾丽伟. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床观察 [J]. *中国继续医学教育*, 2018, 10(19): 134-135.
- [37] Arakawa Y, Tamura M, Aiba K, et al. Significant response to ramucirumab monotherapy in chemotherapy-resistant recurrent alpha-fetoprotein-producing gastric cancer; a case report [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3039-3042.
- [38] Wang YK, Shen L, Jiao X, et al. Predictive and prognostic value of serum AFP level and its dynamic changes in advanced gastric cancer patients with elevated serum AFP [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(2): 266-273.
- [39] Reim D, Choi YS, Yoon HM, et al. Alpha-fetoprotein is a significant prognostic factor for gastric cancer: results from a propensity score matching analysis after curative resection [J]. *Eur J Surg Oncol EJSO*, 2017, 43(8): 1542-1549.
- [40] 刘晓文. 产 AFP 胃癌的临床病理及预后分析 [D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [41] Hayashi K, Nagasaki E, Nakada K, et al. Chemotherapy for alpha-fetoprotein producing gastric cancers expressing human epidermal growth factor receptor 2 [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(4): 298-301.
- [42] Fujimoto M, Matsuzaki I, Nishino M, et al. HER2 is frequently overexpressed in hepatoid adenocarcinoma and gastric carcinoma with enteroblastic differentiation: a comparison of 35 cases to 334 gastric carcinomas of other histological types [J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(7): 600-607.
- [43] Chien MH, Ku CC, Johansson G, et al. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) promotes angiogenesis by induction of COX-2 in leukemic cells via the VEGF-R3/JNK/AP-1 pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(12): 2005-2013.
- [44] Kamei S, Kono K, Amemiya H, et al. Evaluation of VEGF and VEGF-C expression in gastric cancer cells producing alpha-fetoprotein [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(6): 540-547.
- [45] 董志成, 刘凌翔. 血清甲胎蛋白阳性胃癌患者人表皮生长因子 2、切除修复交叉互补组 1 及胸苷酸合成酶的表达及意义 [J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(15): 8-13.
- [46] Toiyama Y, Yasuda H, Saigusa S, et al. Co-expression of hepatocyte growth factor and c-Met predicts peritoneal dissemination established by autocrine hepatocyte growth factor/c-Met signaling in gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(12): 2912-2921.
- [47] 杨建, 周业江. AFP 阳性胃癌多药耐药蛋白水平的研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(12): 1365-1369.
- [48] Hishinuma M, Ohashi KI, Yamauchi N, et al. Hepatocellular oncofetal protein, glypican 3 is a sensitive marker for alpha-fetoprotein-producing gastric carcinoma [J]. *Histopathology*, 2006, 49(5): 479-486.
- [49] Haruyama Y, Kataoka H. Glypican-3 is a prognostic factor and an immunotherapeutic target in hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(1): 275-283.
- [50] Irony-Tur-Sinai M, Grigoriadis N, Tsiantoulas D, et al. Immunomodulation of EAE by alpha-fetoprotein involves elevation of immune cell apoptosis markers and the transcription factor FoxP3 [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 279(1/2): 80-87.
- [51] 陈雷. AFP 阳性胃癌的临床特征及预后分析 [D]. 大连: 大连医科大学, 2018.