

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.030

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.030>

· 综述 ·

甲胎蛋白阳性胃癌的分子机制与诊疗现状

陆泳言¹, 姜文凯¹ 综述 李硕², 易剑锋^{1,3} 审校

(1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730000;
3. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000)

[摘要] 甲胎蛋白阳性胃癌(alpha-fetoprotein-producing gastric cancer, AFPGC)是一种特殊类型胃癌,与普通胃癌相比具有独特的分子机制和临床病理特征,因其转移率高、预后差、易误诊等特点近年来引起临床医师关注。近年来,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、细胞间质上皮转换因子(cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met)、婆罗双树样基因4(spalt-like transcription factor 4, SALL4)和微RNA(microRNA, miRNA)等分子在AFPGC中的过表达一定程度上揭示了相关信号通路和致癌分子与此类胃癌的关系,化学治疗药物和阿帕替尼、曲妥珠单抗等分子靶向药物也显示出了对AFPGC的疗效。

[关键词] 甲胎蛋白阳性胃癌; 分子机制; 靶向治疗

Mechanisms, clinical diagnosis and treatment of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: The research status

LU Yongyan¹, JIANG Wenkai¹, LI Shuo², YI Jianfeng^{1,3}

(1. First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000; 2. Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000; 3. First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract Alpha-fetoprotein-producing gastric cancer (AFPGC) is a special type of gastric cancer with unique molecular mechanism and clinicopathological features compared with conventional gastric cancer. It has already attracted the attention of clinicians in recent years due to its high metastasis rate, poor prognosis and frequent misdiagnosis. In recent years, the overexpression of molecules such as vascular endothelial growth factor (VEGF), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), cellular-mesenchymal epithelial transition factor (c-Met), spalt-like transcription factor 4 (SALL4) and microRNA (miRNA) in AFPGC could reveal the correlation between relevant signaling pathways and carcinogenic molecule and this kind of gastric cancer

收稿日期 (Date of reception): 2022-03-31

通信作者 (Corresponding author): 易剑锋, Email: yjif02@163.com

基金项目 (Foundation item): 甘肃中医药大学科学研究与创新基金 (2020KCZD-6); 甘肃省高等学校创新基金 (2021B-161)。This work was supported by the Science and Innovation Fund Project of Gansu University of Traditional Chinese Medicine (2020KCZD-6), and Gansu Province Higher Education Innovation Fund Project (2021B-161), China.

in some way. Molecular targeting drugs such as chemotherapeutic drugs, apatinib and trastuzumab have also shown efficacy against AFPGC.

Keywords alpha-fetoprotein-producing gastric cancer; molecular mechanism; targeted therapy

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 在全世界癌症死亡原因中位居第3^[1]。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)来源于胚胎发育时期的卵黄囊和肝脏, 也有少量产生于胎儿胃肠道, 常作为诊断原发性肝细胞癌和卵黄囊肿瘤的特异性标志物^[2]。1970年Bourreille等^[3]首次报道了甲胎蛋白阳性胃癌(alpha-fetoprotein-producing gastric cancer, AFPGC), 此类罕见型胃癌肝脏转移率高、预后差。由于AFP在原发性肝癌、肝炎急性期等患者中均可升高, 且AFPGC肝脏转移率高使其易被误诊, 例如国内报道了1例AFP升高的乙型肝炎肝硬化病例, 患者经抗肝炎治疗后AFP水平进一步升高, 胃的活组织病理检查提示AFP阳性表达, 最终确诊为胃癌^[4]。此外, AFPGC也可能误诊为普通胃癌, 其临床诊疗存在一定难度和争议。近年来, 更多研究集中于特殊类型胃癌的分子特征与靶向治疗, 针对AFPGC相关靶点的药物在临床上也呈现出一定的疗效。本文将对AFPGC的分子机制与临床诊疗现状进行综述, 旨在为临床治疗AFPGC提供新思路。

1 AFPGC 临床病理特征、诊断与预后

AFPGC的发病率在所有胃癌中占1.3%~15%, 好发于中老年男性, 瘤体常位于胃窦部, 病理结果多为低分化腺癌, 根据不同组织类型可分为胃肝样腺癌、胚胎胃肠型、卵黄囊来源肿瘤型^[4-6]。研究^[7]显示: AFP作为AFPGC最具代表性的标志物, 其血清水平在术后有明显降低, 提示AFP可能由胃癌细胞产生。作为一类发病率极低的特殊胃癌, AFPGC在临床上容易出现漏诊、误诊。AFPGC的诊断标准为术前AFP水平超过40 ng/mL, 手术切除病灶后AFP可下降, 病理诊断中免疫组织化学显示AFP阳性^[8]。胃肝样腺癌指胃原发癌病灶中出现肝细胞样的成分, 也可出现血清AFP的升高, 但并非所有胃肝样腺癌组织中都表达AFP, 胃肝样腺癌与AFPGC的概念和诊断既有交集又有区别^[9]。此外, AFPGC还应与原发肝癌、胃癌的肝转移瘤、慢性肝病、生殖细胞肿瘤等早期以AFP升高为典型特征的疾病进行鉴别。

AFPGC具有高度侵袭性, 与AFP阴性胃癌相

比, AFPGC更易发生脉管浸润和肝转移, 其5年生存率仅为普通胃癌的一半^[10]。血清AFP水平为影响AFPGC预后的独立因素, 而肿瘤TNM分期、肝转移、脉管浸润及淋巴结转移也可能与预后相关^[10]。除AFP外, 其他分子标志物如癌胚抗原、血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican 3, GPC3)、婆罗双树样基因4(spalt-like transcription factor 4, SALL4)也在AFPGC细胞中特征性表达^[11]。

2 分子机制

2.1 血管生成与 AFPGC

血管生成是癌细胞增殖和侵袭的重要步骤。研究^[12-13]发现内皮生长因子C(vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)和血管生成素样蛋白(angiogenin-like protein, ANGPTL)6在AFPGC细胞系中的表达水平远高于常见的胃癌细胞系。基于以上2种特定的血管生成分子, AFPGC具有更广泛的血管结构, 其恶性程度更高, 预后更差。Kamei等^[14]研究表明AFP阳性组胃癌组织中VEGF-C表达率明显高于阴性组, AFP阳性组的肿瘤微血管计数为27.6±9.8, 其密度高于阴性组(20.1±6.6)。血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)在血管生成过程中发挥重要的信号转换作用, 决定内皮细胞的增殖、迁移及通透性改变, 影响肿瘤细胞的远处转移。此外, VEGFR的靶向药物雷莫芦单抗可用于治疗AFPGC, 该药物选择性抑制血管VEGFR-2并阻断介导内皮细胞血管生成的信号通路, 为AFPGC的靶向治疗提供了新思路^[13]。

ANGPTL是一类分泌糖蛋白, 其结构与血管生成素相似, 截至目前共发现该家族内8个ANGPTL(ANGPTL1~8)^[15]。敲低AFPGC组织中的ANGPTL6时AFPGC的生长受到影响, 肿瘤新生血管生成过程被抑制; 与低表达组相比, 高水平ANGPTL6的患者生存时间较短(风险比=1.34, 95%CI: 1.06~1.70), 而ANGPTL6的表达也与血管内皮细胞的特异性生物标志物CD34的表达正相关; 由于ANGPTL6可以激活ERK1/2和AKT通路, 抑制该细胞通路; 使ANGPTL6缺失可以抑制癌细胞的凋亡和侵袭, 该特征不仅可提出AFPGC诊断

的有效生物标志物ANGPTL6, 也可进一步用于AFP GC的干预措施^[12]。

2.2 Wnt 信号通路与 AFP GC

Wnt是一类糖蛋白, 可以与细胞表面特异性受体互相作用激活胞内蓬乱蛋白(disheveled, DVL), DVL通过下调糖原合成激酶-3蛋白和轴蛋白(Axin)复合体的降解活性, 引起胞内 β -连环蛋白(β -catenin)积累。游离的 β -catenin可进入细胞核, 调节基因表达, 其异常表达或激活可导致肿瘤发生^[16]。Wnt信号通路是AFP介导的恶性肿瘤成因之一, 可增强细胞增殖与迁移能力, 因此, AFP GC具有比普通胃癌更强的侵袭性。敲低AFP GC组织中的Axin 1可激活Wnt通路, 表现为AFP GC细胞增殖、侵袭和迁移能力的增强; 使用Wnt通路抑制剂XAV939可有效抑制已建立的AFP GC细胞的生长、侵袭和迁移^[17]。Wnt/ β -catenin长期以来被认为与肿瘤生长, 肿瘤可塑性及肿瘤干细胞相关, 是作为治疗AFP GC具有潜力的靶点之一。

2.3 HER2 与 AFP GC

人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)基因是一种原癌基因, 可启动细胞增殖、分化及血管生成的信号通路(如MAPK、AKT、PI3K通路等), 促进癌细胞的侵袭和转移^[18]。在AFP GC中, HER2阳性率明显高于普通胃癌, 其过表达与AFP GC预后不良相关^[19]。董志成等^[19]收集61例AFP GC组织标本作为实验组, 匹配122例普通胃癌为对照, 通过免疫组织化学法检测发现HER2在AFP GC组和普通胃癌组的阳性表达率分别为45.90%和30.33%($\chi^2=4.31$, $P=0.038$); 随访结果显示HER2阳性组的中位总生存期(overall survival, OS)为30个月, 阴性组为34个月, HER2阳性患者的生存期显著短于阴性者(风险比=0.88, $P<0.001$)。

2.4 c-Met 与 AFP GC

细胞间质上皮转换因子(cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met)是肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的酪氨酸激酶受体, 参与细胞分化、增殖、血管生成和上皮-间充质转化, 发挥致癌作用^[20]。研究者从1例产生AFP GC患者的原发肿瘤中建立了能产生AFP的胃癌细胞株AME-1, 发现AME-1细胞株的c-Met比普通胃癌细胞表达更高, 加入HGF后AME-1细胞系增殖反应增强^[21]。在AFP过表达的胃癌细胞中,

c-Met表达水平显著升高, 转移相关结肠癌-1基因与c-Met表达呈正相关, 可介导c-Met/HGF通路中c-Met磷酸化, 增强胃癌细胞的迁移和侵袭能力^[22]。然而, c-Met如何参与调控AFP GC进程的深入研究还需要进一步探讨。

2.5 ERBB

红细胞白血病病毒癌基因同源物(erythroblastic leukemia viral oncogene homolog, ERBB)是存在于17q12染色体上的致癌基因。ERBB2在AFP GC组织中的阳性率明显高于癌症基因图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中的胃癌组织, ERBB2阳性与淋巴结转移、脉管侵犯和肝转移显著相关, ERBB2阳性的AFP GC患者生存率也更低(风险比=2.07, $P=0.009$)^[23]。

2.6 SALL4

Fujimoto等^[24]检出AFP GC组织中SALL4阳性表达占63%, 而国内一项回顾性研究^[11]显示SALL4在AFP GC的表达阳性率为75%。SALL4可以在多种恶性肿瘤中过表达, 主要可通过激活Wnt通路、激活Notch通路、抑制细胞凋亡、调控免疫微环境等途径影响肿瘤进展。在AFP GC中, SALL4可与其他肿瘤标志物共同表达(AFP、血清GPC3等), 且与患者不良临床病理因素相关, 可能是AFP GC恶性程度高的原因之一。

2.7 微 RNA(microRNA, miRNA)

miRNA-122-5p与AFP GC之间可能存在调控关系。miRNA-122-5p在AFP GC患者血浆表达水平显著高于非AFP GC患者; 叉头框蛋白O3(forkhead box protein O3, FoxO3)是miRNA-122-5p的下游靶分子, 主要参与细胞周期调控和细胞凋亡过程, 抑制miRNA-122-5p可增加胞内FoxO3水平。因此miRNA-122-5p可通过靶向AFP GC中的FoxO3抑制细胞凋亡并影响疾病进展, 有作为预后生物标志物的潜在可能^[25-26]。

3 AFP GC 的药物 治疗

目前AFP GC的治疗原则与普通胃癌无明显差别, 早期诊断及根治性手术切除是目前唯一治愈疾病的手段, 出现肝转移时可行肝动脉化疗栓塞术。国内一项单中心研究^[27]显示接收手术治疗的AFP GC患者中位OS明显高于未接收手术治疗的患者(26个月 vs 18个月)。但由于AFP GC进展快、肝

转移率高, 多数AFP GC患者在确诊时已经失去手术机会。因此, 需要对适用于AFP GC的特定药物进行研究, 从根本上突破AFP GC的预后难题。

3.1 化学药物治疗

由于AFP GC恶性程度高, 临床多选用双药或三药联合化学药物治疗(以下简称化疗)AFP GC。替吉奥是一种氟尿嘧啶衍生物抗肿瘤口服制剂, 氟尿嘧啶具有转录因子p53依赖的基因特征, 其抗癌作用与p53介导的细胞凋亡相关^[28]。奥沙利铂是第3代铂类抗癌药物, 通过抑制肿瘤细胞的DNA合成, 对肿瘤细胞产生毒性作用^[29]。AFP GC患者在接受替吉奥联合奥沙利铂治疗后AFP可显著降低^[30]。此外, 替吉奥联合奥沙利铂双药治疗晚期AFP GC的疗效分析中, AFP GC患者近期疗效(化疗缓解率和化疗后手术切除率)优于AFP阴性组, AFP GC患者手术治疗后无病生存期高于AFP阴性手术组(27.0个月 vs 15.6个月), OS比AFP阴性组明显延长(16.0个月 vs 10.0个月), 且患者化疗期间胃肠道反应和骨髓抑制等副反应均不明显^[31]。Nishiwada等^[32]报道了1例71岁的AFP GC患者, 伴有腹腔转移及严重幽门狭窄, 行胃空肠吻合术后进行替吉奥治疗, AFP水平迅速恢复正常; 经结肠造口术后患者狭窄改善, 术后使用替吉奥+多西他赛+曲妥珠单抗联合治疗, 造口关闭后可见腹部腹膜播散消失。多例研究^[28-32]证实多药联合化疗方案在AFP GC患者中显示出较好的临床安全性和有效性。

3.2 阿帕替尼

阿帕替尼为一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 可通过靶向VEGFR-2阻断下游信号转导, 从而抑制肿瘤血管生成^[33]。研究者通过对AFP GC患者临床治疗进行回顾性分析, 证实阿帕替尼联合方案相比单纯化疗方案治疗晚期AFP GC患者比单纯化疗具有更高的临床控制率, 实验组和对照组中位OS分别为6.0和4.0个月^[34]。此外, 在一项比较阿帕替尼联合顺铂治疗AFP阳性/阴性老年晚期胃癌患者的疗效研究^[35]中, 结果提示: AFP GC阳性组显示出更高的近期疾病缓解率(65% vs 35%)及更长的OS(17.0个月 vs 12.0个月), 化疗后骨髓抑制及胃肠道反应予以对症治疗后可好转。

AHEAD-G202是由国内6家研究中心开展的开放、前瞻性、非介入的临床研究, 对象为阿帕替尼单药或联合其他方法治疗AFP GC的患者。结果表明AFP GC患者客观缓解率10%, 疾病控制率70%,

中位OS为4.5个月, 中位无进展生存期4.5个月; 而治疗后不良事件如高血压、厌食及胃肠道反应发生率均小于5%, 这提示阿帕替尼在晚期AFP GC患者中具有较好的疗效和可接受的安全性^[36]。

此外, 有研究^[37]表明: 阿帕替尼可作为替吉奥和多西他赛治疗失败的三线治疗, 阿帕替尼治疗后AFP GC患者AFP水平下降, 胃原发病灶和肝转移瘤均缩小。阿帕替尼治疗AFP GC的可靠性已得到多项研究^[34-36]的证实, 而影响血管生成途径也已成为癌症治疗的新思路之一。基于AFP GC的特性, 针对VEGFR在内的血管生成因子靶向药物有望为AFP GC的治疗带来突破。

3.3 曲妥珠单抗与 PD-1 受体

靶向治疗是在细胞分子水平上针对致癌位点的一种治疗方式。曲妥珠单抗是最早被研发的分子靶向药物之一, 通过靶向HER2抑制丝裂原活化蛋白激酶和PI3K/Akt通路, 进而抑制细胞生长增殖。与单纯化疗相比, 曲妥珠单抗可显著提高HER2阳性胃癌患者OS。兼有HER2和AFP阳性的胃癌患者手术后易复发, 而接受曲妥珠单抗、卡培他滨和顺铂联合用药4个周期治疗后血清AFP可恢复正常, 提示曲妥珠单抗靶向HER2基因是AFP GC的治疗策略之一^[38]。

曲妥珠单抗还可以通过与自然杀伤细胞相互作用来调节胃癌细胞上的程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)表达。程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)是一种免疫检查点分子, 表达于效应T细胞在内的多种类型的免疫细胞上, 它通过与PD-L1接触, 诱导免疫细胞免疫效应的衰竭和免疫细胞凋亡, 而肿瘤细胞可通过PD-1/PD-L1轴实现免疫逃逸^[39]。PD-1抗体能够阻断PD-1与配体结合, 使肿瘤细胞重新暴露于效应T细胞免疫作用, 恢复抗癌免疫应答^[40]。Li等^[41]通过一项真实世界研究发现PD-1抗体(尼沃鲁马布)治疗联合化疗于AFP GC患者有利, 客观缓解率(85.7% vs 21.4%, $P=0.005$)和中位无进展生存期(22.0个月 vs 5.0个月, $P=0.001$)均明显高于对照组。尽管这只是免疫治疗联合化疗在AFP GC领域的初步成果, 但为未来AFP GC治疗提供了新思路。

4 总结与展望

AFP GC的发生及特点与其相关分子机制密切相关(图1), 是一类侵袭性强、易转移且预后差的

恶性肿瘤。目前AFPGC的诊疗难点在于早期诊断和改善预后, 临床中首先要解决的问题是避免误诊、漏诊, 在早发现的前提下尽快进行手术和药物治疗等一系列治疗方式。血清AFP检测是筛查AFPGC最简单的方法, 病理诊断则是金标准, 对血清AFP阳性的胃癌患者标本应仔细观察并行免疫组织化学染色, 当观察到胃癌细胞AFP染色阳性即可诊断AFPGC。

未来关于AFPGC的研究应着眼于以下问题。首先, AFPGC尚无特殊的生物标志物, 目前已经发现的多种基因或蛋白质可用作AFPGC诊断和治

疗, 未来应通过基因检测、生物信息学分析和多组学宏观切入AFPGC的精准诊治研究。其次, 特殊类型胃癌主要集中于免疫靶向治疗, 新药物研发和新治疗方案的出现将会为AFPGC的治疗带来新启迪, 例如最新研究^[42]发现靶向GPC3的嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)疗法也可以抑制AFPGC细胞增殖。总之, 临床医师应该对胃癌患者进行精准分类, 制订针对性的诊疗策略, 在个体化医疗的时代, 精准医疗和多学科协作毋庸置疑会成为攻克AFPGC的重要思路与途径。

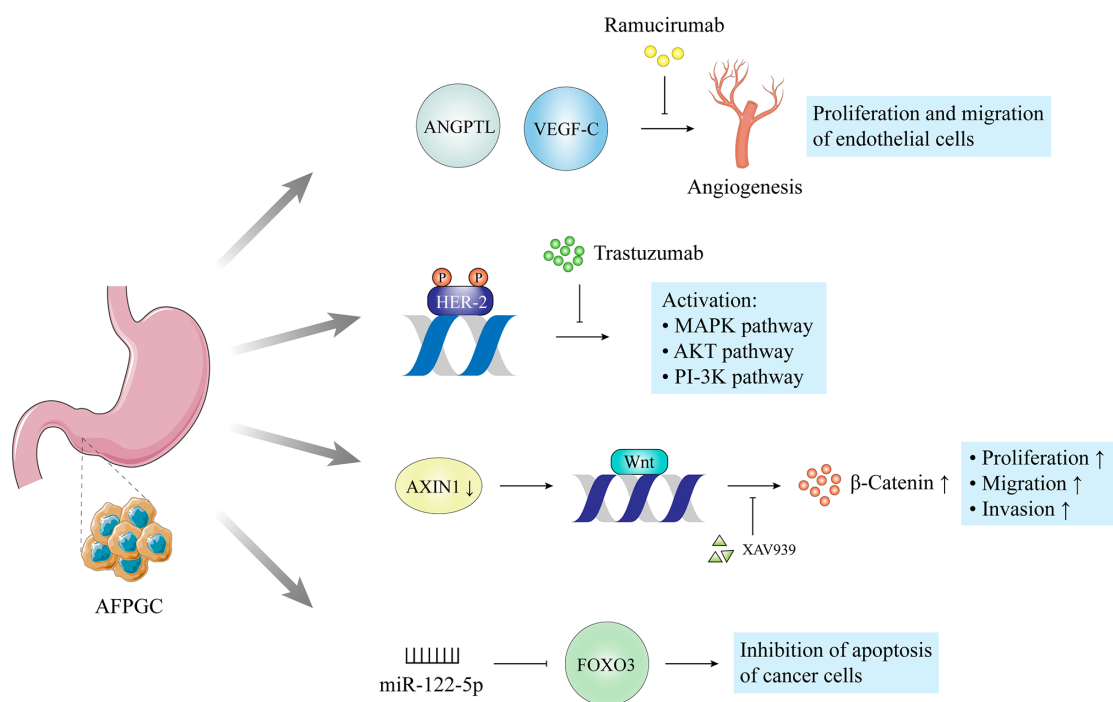


图1 AFPGC的分子机制

Figure 1 Molecular mechanisms of AFPGC

参考文献

- Zhang S, Yang H, Xiang X, et al. THBS2 is closely related to the poor prognosis and immune cell infiltration of gastric cancer[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 803460.
- 杨君, 黄洋辉. 血清MMP-2、AFP与MELD评分对HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后的评估价值[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(8): 1648-1653.
YANG Jun, HUANG Yanghui. Value of serum MMP-2, AFP and MELD score in prognosis assessment of patients with HBV-related acute on chronic liver failure[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(8): 1648-1653.
- Bourreille J, Metayer P, Sauger F, et al. Existence of alpha fetoprotein during gastric-origin secondary cancer of the liver[J]. *Presse Med* (1893), 1970, 78(28): 1277-1278.
- 孙密密, 陈刚, 安永, 等. 甲胎蛋白升高的乙型肝炎肝硬化患者确诊胃癌一例[J]. *中华传染病杂志*, 2021, 39(6): 365-366.
SUN Mimi, CHEN Gang, AN Yong, et al. Gastric cancer was diagnosed in a case of hepatitis B cirrhosis with elevated alpha-fetoprotein[J]. *Chinese Journal of Infectious Diseases*, 2021, 39(6): 365-366.
- Lakshmanan A, Kurian A, Subramanyan A, et al. An alpha fetoprotein producing gastric tumor with yolk sac, hepatoid and papillary adenocarcinoma components[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(9): ED03-ED05.

6. 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.
7. He R, Yang Q, Dong X, et al. Clinicopathologic and prognostic characteristics of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 23817-23830.
8. Inoue M, Sano T, Kuchiba A, et al. Long-term results of gastrectomy for alpha-fetoprotein-producing gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(7): 1056-1061.
9. 王康韬, 田梦翔, 葛鹤铭, 等. 中国294例胃肝样腺癌临床数据荟萃分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(2): 242-251.
WANG Kangtao, TIAN Mengxiang, GE Heming, et al. Meta-analysis of 294 cases of gastrohepatoid adenocarcinoma in China[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2022, 31(2): 242-251.
10. 徐开盛, 李永柏, 黄进堂, 等. 甲胎蛋白阳性胃癌的临床病理特征与预后分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2021, 36(8): 585-590.
XU Kaisheng, LI Yongbai, HUANG Jingtang, et al. Clinicopathology and prognosis of alpha fetoprotein-producing gastric carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 36(8): 585-590.
11. 徐军, 王健, 陈君平, 等. 伴血清甲胎蛋白升高的胃癌32例临床病理特征[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(5): 600-603.
XU Jun, WANG Jian, CHEN Junping, et al. Clinical and pathological characteristics of gastric cancer with serum alpha-fetoprotein elevation in 32 cases[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2021, 37(5): 600-603.
12. Chen E, Tang C, Peng K, et al. ANGPTL6-mediated angiogenesis promotes alpha fetoprotein-producing gastric cancer progression[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(8): 152454.
13. Takada J, Araki H, Ozawa N, et al. Effective treatment of cytotoxic agent refractory alpha-fetoprotein-producing gastric cancer with ramucirumab: A case report and review of the literature[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50(3): 556-559.
14. 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.
15. Carbone C, Piro G, Merz V, et al. Angiopoietin-like proteins in angiogenesis, inflammation and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 431.
16. Zhang W, Kong L, Zhu H, et al. Retinoic acid-induced 2 (RAI2) is a novel antagonist of Wnt/ β -catenin signaling pathway and potential biomarker of chemosensitivity in colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 805290.
17. Chen D, Lin X, Zhang C, et al. Activated Wnt signaling promotes growth and progression of AFP-producing gastric cancer in preclinical models[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 1349-1362.
18. Ren S, Wang J, Ying J, et al. Consensus for HER2 alterations testing in non-small-cell lung cancer[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(1): 100395.
19. 董志成, 刘凌翔. 血清AFP阳性胃癌中HER2和RRM1的表达及其意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2019, 38(5): 799-805.
DONG Zhicheng, LIU Lingxiang. Expression and significance of HER2 and RRM1 in serum AFP positive gastric cancer[J]. *Journal of Southeast University. Medical Science Edition*, 2019, 38(5): 799-805.
20. Faiella A, Riccardi F, Carteni G, et al. The emerging role of c-Met in carcinogenesis and clinical implications as a possible therapeutic target[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 5179182.
21. Amemiya H, Kono K, Takahashi A, et al. c-Met expression in a gastric cancer cell line producing alpha-fetoprotein[J]. *Surg Today*, 2004, 34(2): 115-122.
22. Mao X, Wang J, Luo F. Alpha-fetoprotein can promote gastric cancer progression via upregulation of metastasis-associated colon cancer 1[J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(3): 84.
23. Lu J, Ding Y, Chen Y, et al. Whole-exome sequencing of alpha-fetoprotein producing gastric carcinoma reveals genomic profile and therapeutic targets[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3946.
24. 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.
25. Maruyama S, Furuya S, Shiraishi K, et al. miR-122-5p as a novel biomarker for alpha-fetoprotein-producing gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2018, 10(10): 344-350.
26. Maruyama S, Furuya S, Shiraishi K, et al. Inhibition of apoptosis by miR-122-5p in α -fetoprotein-producing gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4): 2595-2600.
27. 王儒涵, 李晶, 李瑞阳, 等. 78例产甲胎蛋白胃癌患者的临床病理特征、治疗及预后分析[J]. *山东医药*, 2018, 58(47): 52-54.
WANG Ruhan, LI Jing, LI Ruiyang, et al. Clinical characteristics, treatment and prognosis of 78 patients with alpha-fetoprotein induced gastric cancer[J]. *Shandong Medical Journal*, 2018, 58(47): 52-54.
28. He MM, Zhang DS, Wang F, et al. Phase II trial of S-1 plus leucovorin in patients with advanced gastric cancer and clinical prediction by S-1 pharmacogenetic pathway[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(1): 69-79.
29. Zhu C, Ren X, Liu D, et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. *Toxicology*, 2021, 460: 152882.
30. 杨金珠, 宋琪, 沈磊. 替吉奥联合奥沙利铂对晚期胃癌患者生存周期及血清甲胎蛋白、糖类抗原242的作用[J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(6): 509-515.
YANG Jinzhu, SONG Qi, SHEN Lei. Effect of tegafur combined with oxaliplatin on the life cycle and serum alpha-fetoprotein and

- carbohydrate antigen 242 levels in patients with advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2021, 44(6): 509-515.
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.
LI Wanlu, WANG Feng, WANG Bo, et al. Efficacy of S-1 combined with cisplatin as first-line chemotherapy for advanced AFP positive gastric cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2016, 43(4): 152-155.
32. Nishiwada S, Watanabe A, Yoshikawa T, et al. A case of AFP-producing gastric cancer with peritoneal metastasis treated effectively with chemotherapy, mainly using S-1 and trastuzumab[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2013, 40(4): 511-514.
33. Tian Z, Niu X, Yao W. Efficacy and response biomarkers of apatinib in the treatment of malignancies in China: A review[J]. Front Oncol, 2021, 11: 749083.
34. 唐仕敏, 刘黎, 董华琼. 阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期血清甲胎蛋白阳性胃癌的临床观察[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(4): 221-225.
TANG Shimin, LIU Li, DONG Huaqiong. Clinical observation of apatinib combined with docetaxel in treatment of advanced serum alpha-fetoprotein-positive gastric cancer[J]. Journal of International Oncology, 2019, 46(4): 221-225.
35. 张琳, 吴曙华, 孙晗, 等. 阿帕替尼联合顺铂治疗甲胎蛋白阳性老年晚期胃癌的临床研究[J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42(3): 129-132.
ZHANG Lin, WU Shuhua, SUN Han, et al. Efficacy of apatinib combined with cisplatin in the treatment of AFP positive advanced gastric cancer in older patients[J]. International Journal of Geriatrics, 2021, 42(3): 129-132.
36. Li N, Bai C, Zhang R, et al. Efficacy and safety of apatinib for the treatment of AFP-producing gastric cancer[J]. Transl Oncol, 2021, 14(2): 101004.
37. Ding X, Ding J. Effective treatment of apatinib for chemotherapy-refractory advanced gastric carcinoma with AFP-secretion and HER2-positivity: A case report[J]. Mol Clin Oncol, 2021, 15(2): 151.
38. 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.
39. Yamashita K, Iwatsuki M, Yasuda-Yoshihara N, et al. Trastuzumab upregulates programmed death ligand-1 expression through interaction with NK cells in gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2021, 124(3): 595-603.
40. Akin Telli T, Bregni G, Camera S, et al. PD-1 and PD-L1 inhibitors in oesophago-gastric cancers[J]. Cancer Lett, 2020, 469: 142-150.
41. Li W, Li Q, Yu Y, et al. Effect of immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy on advanced gastric cancer patients with elevated serum AFP or hepatoid adenocarcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 11113-11119.
42. 刘莉, 罗丹. GPC3-CAR-T疗法干预甲胎蛋白阳性胃癌的体外研究[J]. 现代免疫学, 2022, 42(1): 25-30.
LIU Li, LUO Dan. In vitro study on the intervention of alpha-fetoprotein producing gastric carcinoma with GPC3-CAR-T therapy[J]. Current Immunology, 2022, 42(1): 25-30.

本文引用: 陆泳言, 姜文凯, 李硕, 易剑锋. 甲胎蛋白阳性胃癌的分子机制与诊疗现状[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(9): 2255-2261. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.030

Cite this article as: LU Yongyan, JIANG Wenkai, LI Shuo, YI Jianfeng. Mechanisms, clinical diagnosis and treatment of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: The research status[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(9): 2255-2261. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.030