

甲胎蛋白在非肝脏消化系统肿瘤中的研究进展

任焯煦¹, 贺娜², 孔繁娇¹, 郝帅¹, 罗羽杉¹, 田亚文¹, 赵梓棋¹, 豆文丽¹, 刘凯歌²

¹西安医学院, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年10月23日; 录用日期: 2022年11月18日; 发布日期: 2022年11月25日

摘要

甲胎蛋白阳性的非肝脏消化系统肿瘤是一组具有相似病理特征的疾病, 较普通消化道肿瘤更易发生淋巴道和远处转移, 恶性程度及侵袭性更高。国内外多项研究发现, 甲胎蛋白在疾病筛查、疗效评价和预后判断中发挥重要作用, 但关于这类肿瘤的发病机制、诊断标准及治疗等方面的研究有限。在这篇综述中, 我们讨论了甲胎蛋白在非肝脏消化系统肿瘤中的研究进展, 为临床诊断及治疗提供参考。

关键词

甲胎蛋白, 消化系统肿瘤, 临床特征, 治疗

Progress of Alpha-Fetoprotein-Positive in Non-Hepatic Digestive System Tumors

Zhuoxu Ren¹, Na He², Fanjiao Kong¹, Shuai Hao¹, Yushan Luo¹, Yawen Tian¹, Ziqi Zhao¹, Wenli Dou¹, Kaige Liu²

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 23rd, 2022; accepted: Nov. 18th, 2022; published: Nov. 25th, 2022

Abstract

Alpha-fetoprotein-positive carcinoma from non-hepatic digestive system is a group of diseases with similar pathological characteristics, compared with common digestive tract tumor, which is more prone to lymphatic and distant metastasis, higher degree of malignancy and aggressiveness. A number of studies at home and abroad have found that, alpha-fetoprotein plays an important role in disease screening, efficacy evaluation and prognosis judgment. However, the pathogenesis, diagnostic criteria and treatment research of this tumor is limited. This review discusses the progress

文章引用: 任焯煦, 贺娜, 孔繁娇, 郝帅, 罗羽杉, 田亚文, 赵梓棋, 豆文丽, 刘凯歌. 甲胎蛋白在非肝脏消化系统肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10753-10758. DOI: 10.12677/acm.2022.12111549

of alpha-fetoprotein-positive in non-hepatic digestive system tumors to provide a reference for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Alpha-Fetoprotein-Positive, Digestive System Tumor, Clinical Characteristic, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein-positive, AFP)作为诊断原发性肝癌的重要标志物在各指南及共识中得到一致推荐,也已在临床中广泛应用。近年来一些非肝脏消化系统肿瘤中报道了AFP的异常升高,如食道癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、胆囊癌等,这些肿瘤通常具有相似的病理特征,诊断难度大,恶性程度高,预后差[1]。本文就甲胎蛋白在非肝脏消化系统肿瘤中的研究进展作一综述。

2. AFP 阳性非肝脏消化系统肿瘤的流行病学

甲胎蛋白的异常升高主要见于肝细胞癌和卵黄囊来源的肿瘤。自1970年 Bourreille 等[2]报道首例产AFP胃癌(alpha fetoprotein-producing gastric carcinoma, AFPGC)以来,国内外陆续发现一些其他恶性肿瘤也可产生甲胎蛋白,如结直肠癌、胰腺癌、胆囊癌等,其中以胃癌最为常见,在世界范围内发病率约为1.3%~15%,在中国发病率为2.4%~4.6% [3] [4]。产AFP的结直肠癌(alpha fetoprotein-producing colorectal cancer, AFP-CRC)次之,在所有结直肠癌(CRCs)中占比 < 1% [5]。AFP升高的胰腺癌、胆囊癌等更为少见,目前发表的文章多见个案分析及病例报道。

3. AFP 升高的机制

目前非肝脏消化道肿瘤表达AFP的机制尚不明确,有研究认为这可能与胃肠、胰腺、胆囊和肝脏均由原始前肠细胞发育而来有关。在肿瘤的发生进程中肝脏特异性基因被激活,某些消化系统肿瘤细胞可能向肝样分化,最终像肝癌一样产生大量的AFP [6] [7] [8]。也有一些研究认为AFP可能是肿瘤细胞自身产生的[9]。因为有一部分AFP阳性的患者在根治性手术后,AFP迅速下降甚至变为正常,并且患者血清AFP升高的程度不一,与原发性肝癌的患者血清AFP表达具有很大差异[10]。

4. AFP 的基因表达

产AFP消化道肿瘤与普通消化道肿瘤相比恶性程度高,侵袭性强可能与相关的基因表达有关。Kamei等[11]研究证实,AFPGC组患者的预后明显差于AFP阴性的胃癌患者,血清AFP水平越高,肝转移的可能性越大,AFPGC患者中血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)表达率明显高于普通胃癌患者,且与血清AFP水平呈正相关。VEGF是一种对促进肿瘤血管形成有重要作用的生长因子,其表达强度与胃癌分期、淋巴结转移及远处转移相关,而AFP可以通过多种作用机制上调VEGF的表达[12]。此外,肝细胞生长因子受体(c-Met)及其配体能够破坏细胞间连接,减弱细胞间黏附性,导致肿瘤更易发生转移,AFPGC患者中c-Met基因和蛋白都呈高表达[13] [14]。几乎所有的AFPGC病例均阳性表达人类婆罗双树样基因(SALL4),SALL4可能成为AFPGC的敏感标志物[15] [16]。AFPGC患者的化

疗效果差于普通胃癌, 研究发现 AFPGC 中与化疗耐药相关的基因表达显著高于普通胃癌, 这可能是其对化疗药物不敏感的原因之一[17]。

AFP-CRC 的组织学类型可分为普通腺癌型、粘液腺癌型和肝样腺癌型, 其中肝样腺癌型的免疫组化染色可观察到 GPC3、Hepa-1 和 Arg-1 三种标记物的高阳性率, 这可能对识别肝样分化的 AFP-CRC 有重要意义, 而 SALL4 的表达也与淋巴结转移和预后不良相关[18] [19]。

5. AFP 阳性非肝脏消化系统肿瘤的临床表现

产 AFP 消化道肿瘤的临床表现与普通消化道肿瘤相似, 通常没有明显的特异性。AFPGC 患者主要以腹痛、腹胀、恶心、呕吐等主诉入院[20], 其临床特征主要为: 多见于老年男性, 肿瘤多位于胃窦部, 以中-低分化腺癌为主, 临床分期多见于 III 期和 IV 期, 恶性程度高, 肝转移、淋巴结转移发生率高, 具有高度侵袭性, 血清 AFP 可有不同程度的升高, 但也有部分患者未见明显变化[21] [22]。AFP-CRC 更容易发生在男性, 主要发生在直肠, 大多数肿瘤分化较差, 存在局部浸润晚期和淋巴结转移及远处转移, 血清 AFP 水平与淋巴结转移密切相关[23]。血清 AFP 升高的胰腺癌易发生于中老年男性, 起病隐匿, 患者早期临床症状不典型, 可表现为腹部不适、腹泻等, 肝转移率高, 当出现体重减轻、黄疸等明显症状时通常已进入晚期阶段。其病理类型可分为胰肝样癌、胰腺泡细胞癌、胰胚细胞癌、低分化腺癌等[24] [25]。血清 AFP 升高的胆囊癌及其罕见, 大多数表现为乳头状形态并存在预后不良, 其组织学类型主要有三种, 包括未分化癌、乳头状透明细胞癌和肝样癌[8]。

6. AFP 在诊断中的价值

目前对产 AFP 消化道肿瘤的诊断尚无明确标准, 大部分研究以存在诊断明确的原发性肿瘤, 血清 AFP $\geq 20 \mu\text{g/L}$ 和免疫组化(IHC)染色 AFP 阳性为标准。血清 AFP 水平和免疫组化在验证肿瘤的起源方面具有重要作用。Guray Akturk 等[26]报道了一例产甲胎蛋白胆囊癌病例, 患者以腹痛就诊, 除 AFP 升高为 $4068 \mu\text{g/L}$ 外, 肿瘤标志物均未升高, 免疫组化结果显示 AFP 强阳性。Nutan Dixit 等[27]报道了一例产 AFP 的胆囊透明细胞腺癌, 这是胆囊癌一种特殊的组织学类型, 患者血清 AFP 升高, 因胆石症接受胆囊切除术, 术后通过组织学检查及免疫组化染色确诊。然而, 肿瘤组织中 AFP 的表达水平与血清 AFP 水平没有严格的相关性。有研究表明, 在 36 例 IHC AFP 阳性的 AFPGC 患者中, 5.6% 的患者术前 AFP 水平正常。术前血清 AFP 升高的患者中, 43.3% IHC AFP 呈阳性[28]。因此仅以血清 AFP 水平诊断易造成漏诊, 大部分研究支持以术后病理的 IHC 染色结果确诊产 AFP 消化道肿瘤[20], 对于血清 AFP 水平升高而 IHC 染色呈阴性的患者, 学者认为这可能与产 AFP 的肿瘤组织只占原发灶的一部分有关, 因此应在多个部位采集病理标本, 避免漏诊或误诊。虽然由于技术、资源有限等原因, 部分医疗机构无法常规开展 IHC 染色检查, 但产 AFP 消化道肿瘤较普通肿瘤恶性程度高, 转移率高, 预后差, 尤其是合并肝转移的患者, 临床诊断困难, 建议对疑似患者进行肝脏穿刺, 对标本进行病理诊断和 IHC 染色, 以明确病灶来源, 减少漏诊率, 对患者手术方式的选择及预后都有重要价值。

血清 AFP 检测在术前初筛和术后随访方面具有较高的临床意义, 当患者血清 AFP 水平升高, 除了考虑肝脏病变、生殖细胞肿瘤等疾病外, 还应考虑是否存在其他消化道肿瘤的可能。同时, 血清 AFP 检测阈值仍存在一定争议。目前大部分研究以血清浓度 $\geq 20 \mu\text{g/L}$ 为标准[29], 但也有一些研究以 $\geq 10 \mu\text{g/L}$ 作为 AFP 异常升高的标准[30], 尚无针对此类患者进行的大规模试验, 明确达到最佳敏感性和特异性时血清 AFP 的诊断阈值。此外, 对于伴有肝转移的患者, 往往难以鉴别肝脏病灶是否为原发性肿瘤, 可通过测定 AFP 异质体鉴别肿瘤的来源, 产 AFP 消化道肿瘤产生的 AFP 以小扁豆凝集素非结合型为主, 而原发性肝癌来源的 AFP 以结合型为主, 即 AFP-L3, 可以此排除原发性肝癌[31]。

7. AFP 在治疗和评价预后中的价值

迄今为止, 还未发现针对产 AFP 消化道肿瘤特异性的治疗方案, 临床上常用的仍是普通消化道肿瘤的治疗方案, 当患者确诊时首选根治性手术, 联合放化疗、靶向、免疫治疗等方式[32]。但由于产 AFP 消化道肿瘤独特的临床特征及基因表达, 化疗药物的使用效果往往并不理想, 患者的复发率及生存率均低于普通消化道肿瘤患者。因此, 从基因层面上研究药物治疗的靶点才是治疗的关键。目前已有一些研究根据 AFPGC 的基因表达特点, 发现阿帕替尼、索拉非尼、曲妥珠单抗等靶向药物对 AFPGC 患者有较好的效果, 患者的生存期得到了明显的改善[33] [34] [35]。由于 AFP-CRC 恶性程度高, 侵犯性强, 患者确诊时通常已处于晚期阶段, 对此类患者进行术前放化疗有助于提高生存率, 但目前还没有针对 AFP-CRC 的特异性药物, 病例报道通常以卡培他滨、5-氟尿嘧啶为主[36]。AFP 升高的胰腺癌对化疗药物铂类、环磷酰胺等反应相对较好, 但总体预后较无甲胎蛋白升高的胰腺癌差[37]。AFP 产生性胆囊癌的发生机制与相关基因作用尚不明确。我们对产 AFP 消化道肿瘤的研究仍有很多不足, 需进一步明确产 AFP 消化道肿瘤的发生机制和基因表达, 探索更有效的治疗药物, 寻求一种系统的治疗模式。

产 AFP 消化道肿瘤患者的预后明显差于普通消化道肿瘤患者。一些研究对相关的预后因素进行了分析报告, 认为血清 AFP 水平与产 AFP 消化道肿瘤预后密切相关, 可作为患者预后的判断指标。其中丁平安等[38]研究表明, 血清 AFP 水平、肿瘤组织学类型、肿瘤 pTNM 分期、有无脉管瘤栓和术后有无肝转移是影响 AFPGC 患者预后的独立危险因素, 而术后辅助化疗是预后的保护性因素。Ruhan Wang 等[39]对 96 例 AFPGC 患者进行观察随访, 分析发现肿瘤 TNM 分期、肝转移、治疗方式和血清 AFP 水平下降是与患者预后相关的独立因素, 血清 AFP 水平下降超过 50% 的患者的总生存期和无进展生存期都较长。Reim 等[40]的研究认为 AFP 可作为 AFPGC 患者术后复发率的独立预测因子。X-X Kong 等[28]研究认为, 肝转移是 AFPGC 患者总生存期的独立危险因素, AFP $\geq 200 \mu\text{g/L}$ 是 AFPGC 肝转移的独立危险因素。Wang [41]等研究显示, 实时 AFP 检测对 AFPAGC 患者的治疗和预后具有重要的预测价值。高血清 AFP 水平与患者化疗反应差相关, 化疗后 AFP 下降与患者预后良好有关。肝转移、腹膜转移、非区域淋巴结转移和门静脉肿瘤血栓是 AFPGC 的独立预后因素。

Toshiyuki Natsume 等[42]报道了一例接受根治性手术治疗的产 AFP 胰腺癌病例。通过监测术后血清 AFP 水平, 发现其轻微升高, 研究人员检测到患者存在异时和孤立肝转移, 经手术切除后患者预后良好。研究认为, 血清 AFP 水平可以反映复发性疾病的体积, 因为肿瘤细胞本身也可能产生 AFP。Xiang Zhu 等人[43]报道了一例产 AFP 的胰腺神经内分泌肿瘤的病例, 观察到患者术后血清 AFP 水平出现下降, 但 5 个月后 AFP 逐渐升高至 $1200 \mu\text{g/L}$, CT 检查发现肝转移, 行肝动脉栓塞和射频消融术效果不佳, 患者于 21 个月后死亡, 期间其他肿瘤标志物(如 CEA 和 CA19-9)仍保持在正常范围内, 提示血清甲胎蛋白水平可为监测治疗效果、早期复发或转移提供有用的信息。

虽然许多研究认为血清 AFP 水平能够监测产 AFP 消化道肿瘤患者预后情况, 并对疾病的治疗方式及术后随访有重要指导作用, 但多数都是针对胃癌和结直肠癌的研究, AFP 升高胰腺癌、胆囊癌等疾病发病率低, 目前尚无对照研究比较其与 AFP 正常肿瘤在病理检查、基因表达及药物疗效等方面的差异, 仍需大规模的前瞻性研究及长时间的随访观察进一步明确血清 AFP 水平对患者预后的影响。

8. 结论

综上所述, 伴甲胎蛋白升高的非肝脏消化系统肿瘤都具有恶性程度高, 易发生肝转移、淋巴结转移, 侵袭性强, 复发率高, 生存期短, 预后差等相似的病理特征, 对于血清 AFP 水平异常升高的原发性肿瘤应考虑此类疾病的发生。同时, 血清 AFP 水平对于疾病的筛查、诊断、监测、随访都有着重要作用, 组织学检查和免疫组化染色则是肿瘤诊断和鉴别诊断的金标准。

参考文献

- [1] Mao, F.-Y., Kong, H., Zhao, Y.-L., *et al.* (2017) Increased Tumor-Infiltrating CD45RA⁺CCR7⁻ Regulatory T-Cell Subset with Immunosuppressive Properties Foster Gastric Cancer Progress. *Cell Death & Disease*, **8**, e3002. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.388>
- [2] Bourreille, J., Metayer, P., Sauger, F., Matray, F. and Fondimare, A. (1970) Existence of α -Fetoprotein during Gastric-Origin Secondary Cancer of the Liver. *La Presse Médicale*, **78**, 1277-1278. (In French)
- [3] Hirajima, S., Komatsu, S., Ichikawa, D., *et al.* (2013) Liver Metastasis Is the Only Independent Prognostic Factor in AFP-Producing Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 6055-6061. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i36.6055>
- [4] Wang, D., Li, C., Xu, Y., Xing, Y., Qu, L., Guo, Y., *et al.* (2015) Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Alpha-Fetoprotein Positive Gastric Cancer in Chinese Patients. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 6345-6355.
- [5] Feng, Y., Li, Y., Dai, W., Mo, S., Li, Q., *et al.* (2018) Clinicopathologic Features and Prognostic Factors in Alpha-Fetoprotein-Producing Colorectal Cancer: Analysis of 78 Cases. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **51**, 2052-2064. <https://doi.org/10.1159/000495824>
- [6] Kinjo, T., Taniguchi, H., Kushima, R., Sekine, S., Oda, I., *et al.* (2012) Histologic and Immunohistochemical Analyses of α -Fetoprotein—Producing Cancer of the Stomach. *The American Journal of Surgical Pathology*, **36**, 56-65. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31823aafec>
- [7] Zheng, Y., Zhu, M. and Li, M. (2020) Effects of Alpha-Fetoprotein on the Occurrence and Progression of Hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **146**, 2439-2446. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03331-6>
- [8] Sentani, K., Uraoka, N., Oue, N., *et al.* (2014) Alpha-Fetoprotein-Producing Clear Cell Carcinoma of the Gallbladder with Neuroendocrine Differentiation. *Medical Molecular Morphology*, **47**, 54-56. <https://doi.org/10.1007/s00795-013-0049-5>
- [9] Wang, Q., Liu, B., Qiao, W., *et al.* (2021) The Dynamic Changes of AFP From Baseline to Recurrence as an Excellent Prognostic Factor of Hepatocellular Carcinoma after Locoregional Therapy: A 5-Year Prospective Cohort Study. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 756363. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.756363>
- [10] Yamamura, N. and Kishimoto, T. (2012) Epigenetic Regulation of GATA4 Expression by Histone Modification in AFP-Producing Gastric Adenocarcinoma. *Experimental & Molecular Pathology*, **93**, 35-39. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2012.03.012>
- [11] Kamei, S., Kono, K., Amemiya, H., *et al.* (2003) Evaluation of VEGF and VEGF-C Expression in Gastric Cancer Cells Producing α -Fetoprotein. *Journal of Gastroenterology*, **38**, 540-547. <https://doi.org/10.1007/s00535-002-1099-y>
- [12] 刘佳, 白玉贤, 魏孝礼. 甲胎蛋白阳性胃癌相关基因及治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(6): 442-447.
- [13] 方瑜, 王琳, 李桂梅, 张瑜, 杨宁蓉, 秦叔逵. c-Met、VEGF、EGFR 和 HER-2 在 AFP 阳性胃癌中的表达研究[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(8): 662-669.
- [14] Zhou, F., Shang, W., Yu, X. and Tian, J. (2018) Glypican-3: A Promising Biomarker for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis and Treatment. *Medicinal Research Reviews*, **38**, 741-767. <https://doi.org/10.1002/med.21455>
- [15] Matsumoto, K., Ueyama, H., Matsumoto, K., *et al.* (2016) Clinicopathological Features of Alpha-Fetoprotein Producing Early Gastric Cancer with Enteroblastic Differentiation. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 8203-8210. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8203>
- [16] Iwaya, M., Riddell, R., Asano, K., Kobayashi, K., Uehara, T. and Ota, H. (2020) Alpha-Fetoprotein-Producing Early Gastric Cancer with Intramucosal Hepatoid and Fetal Enteric Differentiation. *Case Reports in Gastroenterology*, **14**, 426-435. <https://doi.org/10.1159/000508413>
- [17] 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.
- [18] Ren, F., Weng, W., Zhang, Q., Tan, C., *et al.* (2019) Clinicopathological Features and Prognosis of AFP-Producing Colorectal Cancer: A Single-Center Analysis of 20 Cases. *Cancer Management and Research*, **11**, 4557-4567. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S196919>
- [19] Forghanifard, M.-M., Moghbeli, M., Raeisossadati, R., *et al.* (2013) Role of SALL4 in the Progression and Metastasis of Colorectal Cancer. *Journal of Biomedical Science*, **20**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-20-6>
- [20] 谢继光, 闫晓莹, 董永红. 甲胎蛋白阳性胃癌研究现状与进展[J]. 中国临床研究, 2019, 32(12): 1727-1730.
- [21] He, L., Ye, F., Qu, L., *et al.* (2016) Protein Profiling of Alpha-Fetoprotein Producing Gastric Adenocarcinoma. *Oncotarget*, **7**, 28448-28459. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8571>
- [22] Søreide, J.A., Greve, O.J., Gudlaugsson, E. and Størset, S. (2016) Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach—Proper

- Identification and Treatment Remain a Challenge. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **51**, 646-653. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1124286>
- [23] Anzai, H., Kazama, S., Kiyomatsu, T., *et al.* (2015) Alpha-Fetoprotein-Producing Early Rectal Carcinoma: A Rare Case Report and Review. *World Journal of Surgical Oncology*, **13**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0590-x>
- [24] 沈洪章, 朱家沂, 于鸿, 杨斌. 产甲胎蛋白胰腺癌一例并文献复习[J]. 中华全科医师杂志, 2011, 11(10): 796-797.
- [25] 张永一, 葛军辉, 蔡洪培. 产甲胎蛋白胰腺癌二例及文献复习[J]. 中华胰腺病杂志, 2011, 11(11): 61-63.
- [26] Akturk, G., Sagol, O., Unek, T., *et al.* (2018) Alpha-Fetoprotein-Secreting Gallbladder Carcinoma: A Case Report. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **49**, 528-531. <https://doi.org/10.1007/s12029-017-9950-9>
- [27] Dixit, N., Trivedi, S. and Bansal, V.K. (2021) Clear-Cell Adenocarcinoma of the Gallbladder with Alpha-Fetoprotein Production: A Case Report and Review of the Literature. *Gastrointestinal Tumors*, **8**, 52-57. <https://doi.org/10.1159/000512955>
- [28] Kong, X.-X., Li, X.-L., Tian, Y., *et al.* (2021) The Clinicopathological Characteristics of Alpha-Fetoprotein-Producing Adenocarcinoma of the Gastrointestinal Tract—A Single-Center Retrospective Study. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 635537. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.635537>
- [29] He, R., Yang, Q., Dong, X., Wang, Y., Zhang, W., *et al.* (2017) Clinicopathologic and Prognostic Characteristics of Alpha-Fetoprotein-Producing Gastric Cancer. *Oncotarget*, **8**, 23817-23830. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15909>
- [30] 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.
- [31] 黄玉英, 柯莹, 魏晓珠. PDGF、BNP、AFP-L3 在乙型肝炎肝硬化患者预后评估中的价值[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(4): 477-480, 封 3.
- [32] Longo, R., Carassou, P., Leguay, C., *et al.* (2021) A 50-Year-Old Man with Fulminant Alpha-Fetoprotein-Producing Gastric Carcinoma and Disseminated Intravascular Coagulation. *American Journal of Case Reports*, **22**, e928369. <https://doi.org/10.12659/AJCR.928369>
- [33] 杨燕峰, 董雪伟. 阿帕替尼治疗中晚期胃癌的临床疗效及预后影响因素[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(8): 1318-1320.
- [34] Lin, Y., Zhai, E., Liao, B., Xu, L., *et al.* (2017) Autocrine VEGF Signaling Promotes Cell Proliferation through a PLC-Dependent Pathway and Modulates Apatinib Treatment Efficacy in Gastric Cancer. *Oncotarget*, **8**, 11990-12002. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14467>
- [35] Lu, J., Ding, Y., Chen, Y., *et al.* (2021) Whole-Exome Sequencing of Alpha-Fetoprotein Producing Gastric Carcinoma Reveals Genomic Profile and Therapeutic Targets. *Nature Communications*, **12**, Article No. 3946. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24170-0>
- [36] Nakamura, Y., Matsuda, K., Yokoyama, S., *et al.* (2018) Alpha-Fetoprotein-Producing Rectal Cancer Successfully Responded to Preoperative Chemoradiotherapy: Case Report. *Surgical Case Reports*, **4**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1186/s40792-018-0520-6>
- [37] Kim, C.Y., Lee, S.H., Jeon, H.M., *et al.* (2014) AFP-Producing Acinar Cell Carcinoma Treated by Pancreaticoduodenectomy in a Patient with a Previous Radical Subtotal Gastrectomy by Gastric Cancer. *Korean Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, **18**, 33-37. <https://doi.org/10.14701/kjhbps.2014.18.1.33>
- [38] 丁平安, 杨沛刚, 田园, 等. 血清甲胎蛋白阳性胃癌患者的临床病理学特征及预后分析[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(11): 887-896.
- [39] Wang, R., Li, J., Xu, D., Li, R. and Gong, P. (2020) Dynamic Change in Serum Alpha-Fetoprotein Level Predicts Treatment Response and Prognosis of Alpha-Fetoprotein-Producing Gastric Cancer. *Medicine*, **99**, e23326. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023326>
- [40] Reim, D., Choi, Y.-S., Yoon, H.-M., *et al.* (2017) Alpha-Fetoprotein Is a Significant Prognostic Factor for Gastric Cancer: Results from a Propensity Score Matching Analysis after Curative Resection. *European Journal of Surgical Oncology*, **43**, 1542-1549. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.04.005>
- [41] Wang, Y.-K., Shen, L., Jiao, X. and Zhang, X.-T. (2018) Predictive and Prognostic Value of Serum AFP Level and Its Dynamic Changes in Advanced Gastric Cancer Patients with Elevated Serum AFP. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 266-273. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i2.266>
- [42] Natsume, T., Watanabe, Y., Maruyama, T., Tanaka, H., *et al.* (2005) Successful Resection of a Liver Metastasis from AFP-Producing Pancreatic Cancer Resulting in Long-Term Survival. *Pancreas*, **31**, 416-419. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000179727.15716.82>
- [43] Zhu, X., Yong, H., Zhang, L., *et al.* (2015) Pure Alpha-Fetoprotein-Producing Neuroendocrine Carcinoma of the Pancreas: A Case Report. *BMC Gastroenterology*, **15**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0246-x>