



· 论 著 ·

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

丁平安, 杨沛刚, 田园, 林叶成, 刘洋, 郭洪海, 张志栋, 王冬, 李勇, 赵群

河北医科大学第四医院外三科, 河北石家庄 050011

[摘要] 背景与目的: 血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)阳性胃癌是一种临床上比较罕见的胃恶性肿瘤, 具有与普通胃癌明显不同的生物学特点, 探讨血清AFP阳性胃癌患者的临床病理学特征及影响预后的危险因素。方法: 采用回顾性队列研究, 分析河北医科大学第四医院外三科2012年1月1日—2015年1月1日行根治性手术治疗的2 386例胃癌患者, 筛选出术前血清AFP阳性的患者, 分析临床病理学特征及影响预后的因素。结果: 2 386例胃癌患者中术前血清AFP阳性者245例(AFP \geq 20 ng/mL, 10.27%), 其余2 141例术前血清AFP均为正常(AFP $<$ 20 ng/mL, 89.73%)。与血清AFP阴性组相比, 血清AFP阳性组患者的同时性肝转移率、异时性肝转移率、淋巴结转移率、脉管浸润发生率更高(P 均 $<$ 0.05)。2 386例胃癌患者中共有2 273例(95.26%)获得完整随访资料, 全组患者5年总生存率(overall survival, OS)为49.32%, 5年无病生存率(disease-free survival, DFS)为44.61%。其中血清AFP阳性者5年OS和DFS分别为37.50%和34.17%, 而血清AFP阴性者5年OS和DFS分别为50.90%和45.84%, 两组患者的5年OS和DFS差异均有统计学意义(P 均 $<$ 0.001)。单因素分析显示, 术前血清AFP的水平、年龄、病灶部位、肿瘤直径、组织学类型、Borrmann分型、肿瘤浸润深度pT分期、淋巴结转移pN分期、肿瘤pTNM分期、Lauren分型、脉管瘤栓有无、Ki-67阳性比例、术后是否化疗、术后有无肝转移是影响血清AFP阳性胃癌患者预后的危险因素(P 均 $<$ 0.05)。多因素分析发现, 血清AFP水平($P=0.001$)、肿瘤组织学类型($P=0.002$)、肿瘤浸润深度pT分期($P=0.006$)、淋巴结转移pN分期($P=0.014$)、肿瘤pTNM分期($P=0.001$)、脉管瘤栓有无($P=0.024$)和术后有无肝转移($P=0.008$)是影响其预后的独立危险因素, 而术后辅助化疗($P=0.031$)是患者预后的保护性因素。结论: AFP阳性胃癌具有易发生肝转移、淋巴结转移且预后差的特点, 血清AFP水平是影响其预后的独立危险因素, 随着AFP水平的升高, 其预后变差。

[关键词] 胃肿瘤; 甲胎蛋白; 临床病理学特征; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.11.006

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)11-0887-10

Clinicopathological characteristics and prognosis analysis of gastric cancer patients with elevated serum alpha-fetoprotein DING Ping'an, YANG Peigang, TIAN Yuan, LIN Yecheng, LIU Yang, GUO Honghai, ZHANG Zhidong, WANG Dong, LI Yong, ZHAO Qun (The Third Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China)

Correspondence to: ZHAO Qun E-mail: zhaqun@hebmh.edu.cn

[Abstract] **Background and purpose:** Serum alpha-fetoprotein (AFP) positive gastric cancer is a clinically rare gastric malignant tumor with significantly different biological characteristics from ordinary gastric cancer. This study explored clinicopathological characteristics of gastric cancer patients with elevated AFP and risk factors affecting prognosis. **Methods:** A cohort study was used to retrospectively analyze 2 386 gastric cancer patients who underwent radical surgery from Jan. 1, 2012 to Jan. 1, 2015 in the Third Department of the Fourth Hospital of Hebei Medical University, and patients with preoperative elevated serum AFP were selected to analyze clinical characteristics and factors affecting prognosis. **Results:** Among the 2 386 gastric cancer patients, 245 had positive preoperative serum AFP (AFP \geq 20 ng/mL, 10.27%), and the remaining 2 141 patients had normal preoperative serum AFP (AFP $<$ 20 ng/mL, 89.73%). Compared with negative serum AFP group, patients in positive serum AFP group had higher rates of simultaneous liver metastasis, metachronous liver metastasis, lymph node metastasis and vascular invasion (all P $<$ 0.05). Complete

基金项目: 河北卫健委县级公立医院适宜卫生技术推广入库项目(2019024); 政府资助临床医学优秀人才培养项目(2019012)。
通信作者: 赵群 E-mail: zhaqun@hebmh.edu.cn

follow-up data were obtained from 2 273 (95.26%) gastric cancer patients. The 5-year overall survival (OS) of the group was 49.32%, and the 5-year disease-free survival (DFS) was 44.61%. Among patients with positive serum AFP, the 5-year OS was 37.50% and the 5-year DFS was 34.17%, while the 5-year OS and DFS of patients with negative serum AFP were 50.90% and 45.84%, respectively. The differences in 5-year OS and DFS between the two groups were statistically significant (all $P < 0.001$). Univariate analysis showed that the preoperative serum AFP expression level, age, lesion site, tumor diameter, histological type, Borrmann classification, tumor invasion depth pT stage, lymph node metastasis pN stage, tumor pTNM stage, Lauren type, presence or absence of vascular tumor thrombus, the proportion of positive Ki67, postoperative chemotherapy and postoperative liver metastasis were risk factors affecting the prognosis of patients with serum AFP positive gastric cancer (all $P < 0.05$). Multivariate analysis found that the level of serum AFP ($P = 0.001$), tumor histology type ($P = 0.002$), tumor infiltration depth pT stage ($P = 0.006$), lymph node metastasis pN stage ($P = 0.014$), tumor pTNM stage ($P = 0.001$), presence or absence of vascular tumor thrombus ($P = 0.024$) and postoperative liver metastasis ($P = 0.008$) were independent risk factors affecting prognosis, and postoperative adjuvant chemotherapy ($P = 0.031$) was a protective factor. **Conclusion:** AFP positive gastric cancer is prone to liver and lymph node metastases with poor prognosis. The level of serum AFP is an independent risk factor affecting prognosis of the patients. As the level of AFP increases, the prognosis becomes worse.

[Key words] Gastric tumor; Alpha-fetoprotein; Clinicopathological features; Prognosis

甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 作为一种特异性的肿瘤标志物, 广泛用于肝细胞癌和卵黄囊瘤的诊断^[1]。近年来的研究表明, 其他肿瘤 (如胃癌、结直肠癌、肺癌和卵巢癌等) 也可以导致AFP的升高, 其中最常见的是胃癌^[2-4]。AFP阳性胃癌是一种临床上比较罕见的胃恶性肿瘤, 与普通胃癌相比具有高侵袭性、易早期出现淋巴结转移及远处转移, 尤其肝转移发生率显著升高, 同时预后较差等特点^[5-6]。近年来AFP阳性胃癌的治疗也逐渐被重视, 然而关于AFP阳性胃癌的临床病理学特征及影响预后因素的研究少见。本研究旨在比较血清AFP阳性与阴性胃癌患者之间的临床病理学特征及预后的差异, 并探讨影响血清AFP阳性胃癌患者预后的危险因素。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集河北医科大学第四医院外三科2012年1月1日—2015年1月1日行根治性手术治疗的2 386例胃癌患者。纳入标准: ①术前经胃镜活检病理学检查确诊为腺癌; ②术前采用化学发光法测定血清AFP值; ③能够耐受胃大部或全胃切除的手术治疗; ④可获得完整的临床病理学资料; ⑤术前未接受过新辅助化疗及任何抗肿瘤治疗。排除标准: ①多灶性胃癌和残胃癌; ②同时存在远处转移; ③肉眼或镜下切缘癌细胞残留 (R1/R2切除); ④患有原发性肝癌、活动性

肝炎及胚胎性肿瘤等有可能导致血清AFP阳性的疾病。

1.2 方法

1.2.1 血清AFP测定方法

采用CobasE601型化学发光分析仪 [罗氏诊断产品 (上海) 有限公司] 以及配套试剂盒, 按仪器标准操作规程及试剂盒说明书进行测定。测定原理为利用增强化学发光免疫分析技术 (双抗体夹心模式, 即标本中的AFP抗原与固相中的单克隆AFP抗体结合, 再与液相中以吖啶酯标记的多克隆AFP抗体结合)。血清AFP > 20 ng/mL定义为AFP阳性胃癌; 血清AFP ≤ 20 ng/mL则定义为AFP阴性胃癌。

1.2.2 治疗方法

全组患者均接受胃癌根治术且均为R0切除, 术后辅助治疗按TNM分期进行筛选, 其中T1期高危患者及T2期以上患者进行以5-FU类为主的辅助化疗, 化疗方案包括: XELOX (奥沙利铂+卡培他滨)、SOX (奥沙利铂+替吉奥)、单药替吉奥或单药卡培他滨。

1.2.3 临床病理学特征

收集患者的性别、年龄、术前血清肿瘤标志物癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、CA72-4、Borrmann分型等, 以及患者术后病理学特征, 包括肿瘤大小、病灶位置、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移、脉管浸润、神经浸润、Lauren分型、pTNM分期

情况及Ki-67标记指数等。

1.2.4 肝转移定义^[7]

同时性肝转移：胃癌术前、术中或术后6个月内发生的肝转移。异时性肝转移：术后6个月后发生的肝转移。本研究中出现的同时性肝转移均为术后6个月内发生，且所有患者出现肝转移时均进行肝脏MRI扫描，B超引导下穿刺活检病理学检查证实为胃肠道肿瘤转移。

1.3 随访

所有患者治疗后均给予随访，随访时间截至2020年1月1日。随访主要通过电话、门诊复查、住院检查等方式进行。医院检查包括全腹与胸部CT、内镜及肿瘤标志物检查等。

1.4 统计学处理

数据利用SPSS 21.0统计软件进行分析，计数资料采用 χ^2 检验，计量资料采用 t 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，单因素生存分析采用log-rank检验，多因素生存分析采用COX回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AFP阳性与阴性胃癌患者临床病理学特征及5年总生存率（overall survival, OS）、无病生存率（disease-free survival, DFS）的比较

按照入组标准共纳入2 386例胃癌患者，其中AFP阳性者245例（AFP \geq 20 ng/mL，10.27%），

其余2 141例术前血清AFP均为阴性（AFP $<$ 20 ng/mL，89.73%）。两组之间的Borrmann分型、同时性肝转移发生率、异时性肝转移发生率、淋巴结转移、脉管瘤栓、Ki-67阳性率、Lauren分型差异均有统计学意义（ P 均 $<$ 0.05）。两组之间的其他临床病理学特征差异均无统计学意义（ P 均 $>$ 0.05，表1）。2 386例胃癌患者中共有2 273例（95.26%）获得完整随访资料，其中血清AFP阳性者240例（10.56%），血清AFP阴性者2 033例（89.44%）。全组患者中位随访71（18~92）个月，5年OS和DFS分别为49.32%和44.61%，其中AFP阳性胃癌患者5年OS和DFS分别为37.50%和34.17%，而AFP阴性者5年OS和DFS分别为50.90%和45.84%，差异均有统计学意义（ P 均 $<$ 0.001，图1A、B）。将AFP阳性组按照AFP的升高水平不同分为三个亚组：AFP 20~500 ng/mL组113例（47.08%），AFP 501~1 210 ng/mL组93例（38.75%），AFP $>$ 1 210 ng/mL组34例（14.17%），其5年OS分别为50.44%、36.56%和11.76%，差异有统计学意义（ $P < 0.001$ ，图2A）；5年DFS分别为44.25%、31.18%和8.82%，差异也有统计学意义（ $P < 0.001$ ，图2B）。AFP阳性组按照术后病理学检查结果的不同分为肝样腺癌组（21例）和非肝样腺癌组（219例），非肝样腺癌组5年OS和DFS明显优于肝样腺癌组（0.00% vs 43.38%，0.00% vs 37.44%， P 均 $<$ 0.001，图2C、D）。

表 1 血清AFP阳性与阴性组患者临床病理学特征比较

Tab. 1 Comparison of clinicopathologic characteristics of patients with positive and negative serum AFP

Characteristic	AFP positive (N=245)	AFP negative (N=2 141)	χ^2	P value
Gender			1.996	0.158
Male	157	1 272		
Female	88	869		
Age/year			1.843	0.175
$<$ 60	102	989		
\geq 60	143	1 152		
Tumor site			1.463	0.691
Cardia	78	719		
Stomach body	45	373		
Antrum	93	842		
Full stomach	29	207		
Tumor size D/cm			0.022	0.882
$<$ 5	116	1 003		
\geq 5	129	1 138		

续表1

Characteristic	AFP positive (N=245)	AFP negative (N=2 141)	χ^2	P value
Differentiation level			0.017	0.895
High-medium	105	927		
Low	140	1 214		
Borrmann type			0.104	0.031
I	28	234		
II	67	584		
III	112	998		
IV	38	325		
pT stage			7.340	0.119
T ₁	8	78		
T ₂	36	434		
T ₃	71	556		
T _{4a}	102	901		
T _{4b}	28	172		
Lymph node metastasis			8.113	0.004
N ₀	92	1 009		
N ₊	153	1 132		
pTNM stage			0.363	0.834
I	16	161		
II	68	602		
III	161	1 378		
Lauren type			16.650	0.000
Gut	132	863		
Diffuse-hybrid	113	1 278		
Vascular tumor thrombus			9.124	0.003
Yes	167	1 245		
No	78	896		
Nerve invasion			0.002	0.965
Yes	149	1 299		
No	96	842		
Ki-67 positive rate			4.969	0.026
<50%	98	1 017		
≥50%	147	1 124		
CEA ρ_B /(ng·mL ⁻¹)			0.021	0.884
≤5	101	893		
>5	144	1 248		
CA19-9 z_B /(U·mL ⁻¹)			0.495	0.482
≤30	110	911		
>30	135	1 230		
CA72-4 z_B /(U·mL ⁻¹)			0.126	0.723
≤6.9	105	943		
>6.9	140	1 198		
Simultaneous liver metastasis			26.072	0.000
Yes	27	82		
No	218	2 059		
Heterochronous liver metastasis			29.977	0.000
Yes	79	379		
No	166	1 762		

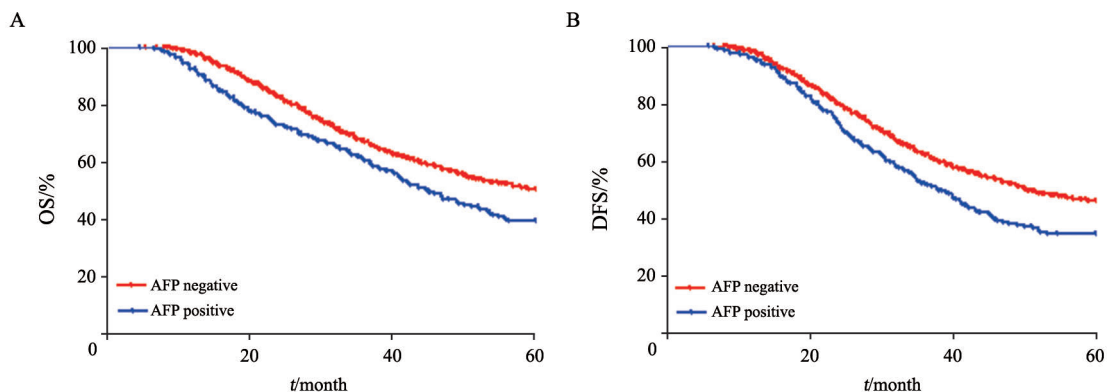


图1 血清AFP阳性组与阴性组生存曲线比较

Fig. 1 Comparison of survival curves of serum AFP positive and negative group

A: 5-year OS curve of AFP positive and negative patients; B: 5-year DFS curve of AFP positive and negative patients

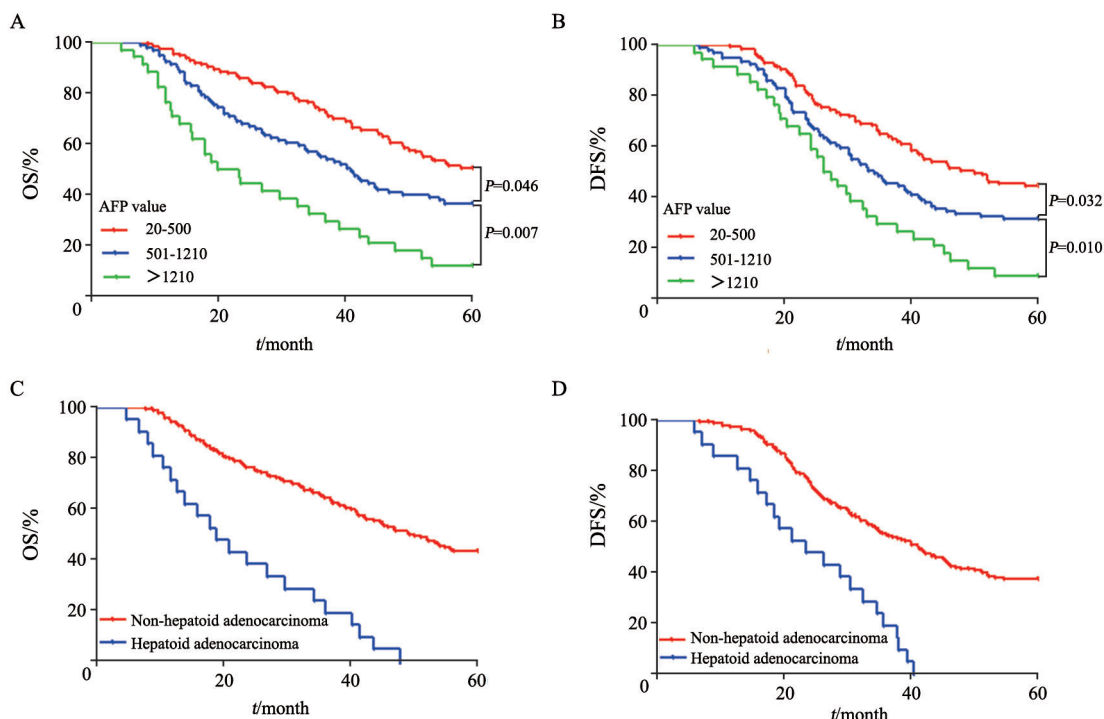


图2 血清AFP阳性组生存曲线

Fig. 2 Survival curve of serum AFP positive group

A: 5-year OS curve with different AFP values in serum; B: 5-year DFS curve with different AFP values in serum; C: 5-year OS curve with different postoperative pathologies; D: 5-year DFS curve with different postoperative pathologies

2.2 影响血清AFP阳性胃癌患者的预后因素分析

单因素分析显示，术前血清AFP水平、年龄、病灶部位、肿瘤直径、组织学类型、Borrmann分型、肿瘤浸润深度pT分期、淋巴结转移pN分期、肿瘤pTNM分期、Lauren分型、脉管瘤栓有无、Ki-67阳性率、术后是否化疗、术后有无肝转移是影响血清AFP阳性胃癌患者预后的危险因素 (P 均 < 0.05 ，表2)。COX比例

风险模型多因素分析显示，血清AFP表达水平 ($P=0.001$)、肿瘤组织学类型 ($P=0.002$)、肿瘤浸润深度pT分期 ($P=0.006$)、淋巴结转移pN分期 ($P=0.014$)、肿瘤pTNM分期 ($P=0.001$)、脉管瘤栓有无 ($P=0.024$)和术后有无肝转移 ($P=0.008$)是影响血清AFP阳性胃癌患者预后的独立危险因素，而术后辅助化疗 ($P=0.031$)是患者预后的保护性因素 (表3)。

表 2 影响240例血清AFP阳性胃癌患者预后的单因素分析

Tab. 2 Single factor affecting the prognosis of 240 patients with serum AFP positive gastric cancer

Characteristic	<i>N</i>	5-year survival rate/%	χ^2	<i>P</i> value
AFP ρ_B /(ng·mL ⁻¹)			16.930	0.000
20-500	113	50.44		
501-1 210	93	36.56		
>1 210	34	11.76		
Gender			0.002	0.964
Male	152	39.47		
Female	88	39.77		
Age/year			8.029	0.005
<60	100	29.00		
≥60	140	47.14		
Tumor site			13.212	0.004
Cardia	77	49.85		
Stomach body	44	45.12		
Antrum	91	52.98		
Full stomach	28	43.00		
Tumor size <i>D</i> /cm			6.273	0.012
<5	115	47.82		
≥5	125	32.00		
Differentiation level			6.058	0.014
High-medium	103	48.54		
Low	137	32.84		
Borrmann type			32.438	0.000
I	28	58.82		
II	66	54.29		
III	110	45.98		
IV	36	39.87		
pT stage			7.965	0.005
T ₁₋₃	112	49.11		
T _{4a-4b}	128	31.25		
Lymph node metastasis			5.967	0.015
N ₀	91	49.45		
N ₊	149	33.56		
pTNM stage			137.555	0.000
I	16	73.17		
II	66	66.57		
III	158	50.00		
Lauren type			7.235	0.007
Gut	131	47.34		
Diffuse-hybrid	109	30.28		
Vascular tumor thrombus			5.805	0.016
Yes	163	34.36		
No	77	50.65		
Nerve invasion			0.011	0.915
Yes	145	39.31		
No	95	40.00		

续表2

Characteristic	<i>N</i>	5-year survival rate/%	χ^2	<i>P</i> value
Ki-67 positive rate			7.260	0.007
<50%	96	51.85		
≥50%	144	46.91		
Adjuvant chemotherapy			6.428	0.011
Yes	199	43.22		
No	41	21.95		
CEA ρ_B /(ng·mL ⁻¹)			0.047	0.828
≤5	99	40.40		
>5	141	39.01		
CA19-9 z_B /(U·mL ⁻¹)			0.494	0.482
≤30	107	42.06		
>30	133	37.59		
CA72-4 z_B /(U·mL ⁻¹)			0.353	0.552
≤6.9	103	41.75		
>6.9	137	37.96		
Liver metastasis			5.471	0.019
Yes	103	31.07		
No	137	45.99		

表3 影响240例血清AFP阳性胃癌患者预后的COX回归多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of COX regression affecting the prognosis of 240 patients with serum AFP positive gastric cancer

Characteristic	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> value	95% CI
AFP ρ_B /(ng·mL ⁻¹) (>1 210/501-1 210/20-500)	1.612	0.713	6.250	0.001	2.219-10.148
Age/year (<60/≥60)	0.663	0.421	5.271	0.072	1.571-9.417
Tumor site (cardia/stomach body/antrum/full stomach)	0.798	0.616	8.212	0.067	0.404-9.445
Tumor size <i>D</i> /cm (≥5/<5)	0.663	0.615	4.628	0.081	1.235-7.959
Differentiation level (low/high-medium)	1.125	0.312	6.115	0.002	0.572-10.217
Borrmann type (III-IV/I-II)	0.637	0.619	4.121	0.079	1.629-9.234
T stage (T _{4a-4b} /T ₁₋₃)	1.211	0.423	7.621	0.006	2.722-7.219
N stage (N ₊ /N ₀)	1.094	0.611	8.219	0.014	1.341-6.921
pTNM stage (III/II/I)	1.418	0.338	9.231	0.001	2.215-10.429
Lauren type (diffuse-hybrid/gut)	0.767	0.791	7.537	0.076	2.478-8.976
Vascular tumor thrombus (yes/no)	1.105	0.468	7.311	0.024	0.678-7.118
Ki-67 positive rate (≥50%/<50%)	0.823	0.791	6.425	0.079	3.101-8.216
Adjuvant chemotherapy (no/yes)	1.121	0.621	7.221	0.031	4.189-11.902
Liver metastasis (yes/no)	1.411	0.722	4.327	0.008	3.218-13.218

3 讨 论

AFP阳性胃癌由Bourreille等^[8]在1970年首先报道, AFP阳性胃癌的发病率在世界范围内为1.3%~15.0%, 而在中国发病率较低, 仅为

2.3%~4.6%^[9-11]。目前, 血清AFP阳性胃癌都仅为描述性的定义, 尚无统一确切的定义。有研究根据肿瘤组织的AFP免疫组织化学阳性率将其定义为AFP阳性胃癌^[12], 也有研究定义为血清中AFP > 20 ng/mL^[5, 11]。本研究中, AFP阳性胃癌定义为术前血清中AFP的测定值 > 20 ng/mL, 全

组2 386例患者血清AFP阳性者245例,血清AFP阳性胃癌占同期胃癌的10.26%,与中国学者温世军等^[13]和王雅坤等^[14]等的研究结果一致。

血清AFP阳性胃癌除表达AFP之外,侵袭性强、早期易发生转移、疾病进展迅速也是其重要的临床特征。国外学者Kono等^[9]研究发现,AFP阳性胃癌的淋巴结转移率、肿瘤浸润深度、临床TNM分期和肝转移率均高于AFP阴性组。中国学者Liu等^[6]对104例AFP阳性胃癌患者术后长期随访的结果显示,肝转移发生率为60.6%,其中同时性肝转移发生率为6.7%,异时性肝转移发生率为57.7%,手术距离发现肝转移的中位时间为7.4个月,明显低于普通胃腺癌的20.6个月。本研究中,AFP阳性胃癌患者同时性肝转移发生率为11.02%,异时性肝转移发生率为32.24%,均高于AFP阴性胃癌患者。同时还有研究报道,AFP阳性胃癌患者大体病理学分型多为Borrmann III型胃癌,瘤体表面破溃出血,Lauren分型多为肠型,还可以在T分期很早时发生淋巴结转移和肝转移^[15-19]。本研究通过对AFP阳性与阴性胃癌患者的临床病理学特征进行对比发现,两组患者在发病年龄、同时性肝转移发生率、异时性肝转移发生率、Borrmann分型、Lauren分型、淋巴结转移、脉管瘤栓方面均存在差异。AFP阳性胃癌表现出的高侵袭性、易出现淋巴结转移及肝转移,可能与患者体内*c-Met*基因高表达有关。有研究表明,*c-Met*基因的扩增与肿瘤的浸润深度和淋巴结转移有关,而且Met蛋白更倾向于在侵袭浆膜或发生转移的晚期患者肿瘤组织中表达,AFP阳性胃癌比阴性胃癌有更高的Met蛋白阳性表达率^[20]。还有相关研究证实,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和MMP-9的表达也在AFP阳性胃癌的血管生成及侵袭转移过程中发挥作用^[21]。

由于AFP阳性胃癌表现出的高侵袭性,导致疾病进展迅速,容易发生肝转移及淋巴结

转移,有部分患者在确诊时已经失去手术机会。即使进行根治性手术切除的患者,术后复发转移的概率也同样比普通胃腺癌高。有关AFP阳性胃癌患者的5年生存率的报道不尽相同,中国学者温世军等^[13]分析总结了512例AFP阳性胃癌患者,其中位总生存期为30个月,5年生存率为20.8%,王雅坤等^[14]分析了70例AFP阳性晚期胃癌患者,总体中位总生存期为12.8个月,单纯化疗组生存时间明显差于联合治疗组。本研究中AFP阳性胃癌患者5年OS和DFS分别为37.50%和34.17%,明显差于AFP阴性组;同时我们将AFP阳性胃癌患者血清中AFP水平分为3个亚组进行分析发现,随着血清中AFP水平的升高,患者预后也随之下降,表明AFP的升高水平与患者的预后有关,这与Lin等^[5]的报道一致。我们又根据240例AFP阳性胃癌患者的术后病理学检查结果分为两个亚组,发现术后病理学检查结果为肝样腺癌类型的5年OS和DFS较AFP阳性非肝样腺癌明显下降,这可能与胃肝样腺癌产生 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶($\alpha 1$ -antitrypsin, AAT)和(或) $\alpha 1$ 抗胰凝乳蛋白酶($\alpha 1$ -antichymotrypsin, ACT)有关,AAT和ACT具有免疫抑制和蛋白酶抑制活性,可提高肿瘤的侵袭性^[22-24]。既往Liu等^[25]对111例血清AFP阳性胃癌的研究发现,肝转移和病理学分期是影响血清AFP阳性胃癌的独立预后因素,并指出相同病理学分期AFP阳性组预后更差。Chun等^[26]的研究也显示,肿瘤浸润深度及淋巴结转移是影响AFP阳性胃癌的独立危险因素。Adachi等^[27]对270例AFP阳性胃癌患者的预后进行分析,结果显示,TNM分期和是否手术为其独立预后因素。本研究结果显示,血清AFP水平、肿瘤组织学类型、肿瘤浸润深度pT分期、淋巴结转移pN分期、肿瘤pTNM分期、脉管瘤栓有无和术后有无肝转移是影响其预后的独立危险因素,而术后辅助化疗是患者预后的保护性因素。

综上所述,AFP阳性胃癌作为胃癌的一种特殊类型,其发生率较低,但肿瘤恶性程度及侵袭性较高,预后差,治疗上尚无标准方案。早期发现,早期进行根治性手术切除,术后进行辅助化

疗,是目前唯一有效的治疗手段。同时AFP阳性胃癌患者术前即使没有出现转移,术后1年内也可能发生肝转移,应该对此类患者动态监测AFP变化情况,并进行密切观察和长期随访。

[参 考 文 献]

- [1] 李洋,田艳涛. AFP阳性胃癌的研究现状及展望[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(2): 9-13.
LI Y, TIAN Y T. Research status and prospects of AFP positive gastric cancer [J]. Chin J Front Med Sci Electron Version, 2019, 11(2): 9-13.
- [2] SU J S, CHEN Y T, WANG R C, et al. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(3): 321-327.
- [3] EL-BAHRAWY M. Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumours of the female genital tract [J]. Eur J Cancer, 2010, 46(8): 1317-1322.
- [4] ISONISHI S, OGURA A, KIYOKAWA T, et al. Alpha-fetoprotein (AFP)-producing ovarian tumor in an elderly woman [J]. Int J Clin Oncol, 2009, 14(1): 70-73.
- [5] LIN H J, HSIEH Y H, FANG W L, et al. Clinical manifestations in patients with alpha-fetoprotein-producing gastric cancer [J]. Curr Oncol, 2014, 21(3): e394-e399.
- [6] LIU X, CHENG Y, SHENG W. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases [J]. J Surg Oncol, 2010, 102(3): 249-255.
- [7] THELEN A, JONAS S, BENCKERT C, et al. Liver resection for metastatic gastric cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(12): 1328-1334.
- [8] 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.
- [9] KONO K, AMEMIYA H, SEKIKAWA T, et al. Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein [J]. Dig Surg, 2002, 19(5): 359-365; discussion 365.
- [10] LI X D, WU C P, JI M, et al. Characteristic analysis of α -fetoprotein-producing gastric carcinoma in China [J]. World J Surg Oncol, 2013, 11: 246.
- [11] WANG D, LI C, XU Y, 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
WEN S J, LIU Z, HU X. Clinical features and prognostic analysis of α -fetoprotein positive gastric cancer [J]. Chin J Gastrointest Surg, 2016, 19(1): 67-70.
- [14] 王雅坤,沈琳,张小田. 70例血清甲胎蛋白升高晚期胃癌患者的临床病理特征及预后[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(7): 514-517.
WANG Y K, SHEN L, ZHANG X T. The prognosis and clinicopathological characteristics of 70 gastric cancer patients with elevated serum AFP [J]. Chin J Oncol, 2017, 39(7): 514-517.
- [15] 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.
- [16] 戴伟钢,刘大伟,吴晖,等. 胃肝样腺癌临床病理特征及预后分析[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(1): 11-15.
DAI W G, LIU D W, WU H, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in gastric hepatoid adenocarcinoma [J]. Chin J Gen Surg, 2018, 33(1): 11-15.
- [17] 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 R H, LI J, LI R Y, et al. Clinicopathological characteristics, treatment and prognosis of 78 patients with AFP producing gastric cancer [J]. Shandong Med J, 2018, 58(47): 52-54.
- [18] KUBOTA O, SUZUKI T, TAKAHASHI T, et al. A case of AFP-producing early gastric carcinoma with rapid growth liver metastasis [J]. Hepatogastroenterology, 2001, 48(40): 1206-1208.
- [19] LIN C Y, YEH H C, HSU C M, et al. Clinicopathological features of gastric hepatoid adenocarcinoma [J]. Biomed J, 2015, 38(1): 65-69.
- [20] AMEMIYA H, KONO K, MORI Y, et al. High frequency of c-Met expression in gastric cancers producing alpha-fetoprotein [J]. Oncology, 2000, 59(2): 145-151.
- [21] MENG W, LI X, BAI Z, et al. Silencing alpha-fetoprotein inhibits VEGF and MMP-2/9 production in human hepatocellular carcinoma cell [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e90660.
- [22] 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.
- [23] 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.
LIU J, BAI Y X, WEI X L. Research progress on genetic features and clinical treatment of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer [J]. China Cancer, 2018, 27(6): 442-447.
- [24] 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.

- [25] LIU X, SHENG W, WANG Y. 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.
- [26] CHUN H, KWON S J. Clinicopathological characteristics of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer [J] . J Gastric Cancer, 2011, 11(1): 23-30.
- [27] ADACHI Y, TSUCHIHASHI J, SHIRAIISHI N, et al. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients [J] . Oncology, 2003, 65(2): 95-101.

(收稿日期: 2020-04-22 修回日期: 2020-08-17)

《中国癌症杂志》2021年征订启事

《中国癌症杂志》是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, 大16开, 80页铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价15元, 全年180元。国际标准连续出版物号1007-3639, 国内统一连续出版物号CN 31-1727/R, 邮发代号4-575, 读者可在当地邮局订阅。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590-83574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮箱: zgazz@163.com

《中国癌症杂志》编辑部