

c-Met、VEGF、EGFR和HER-2在AFP阳性胃癌中的表达研究

方瑜^{1,2}, 王琳¹, 李桂梅³, 张瑜¹, 杨宁蓉¹, 秦叔逵¹

1. 南京解放军八一医院全军肿瘤中心肿瘤内科, 江苏南京 210002;
2. 安徽省第二人民医院肿瘤科, 安徽合肥 231000;
3. 南京解放军八一医院病理科, 江苏南京 210002

[摘要] **背景与目的:** 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)阳性胃癌(AFP-producing gastric carcinoma, AFPGC)被认为是一种特殊类型的胃癌。疗效比普通胃癌差。针对此类胃癌, 探寻其临床病理特征, 可能对AFPGC的诊断及个体化治疗具有十分重要的意义。该研究旨在探讨肝细胞生长因子受体c(c-Met)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)等分子标志物在AFPGC中的表达。**方法:** 收集临床上AFPGC(AFP \geq 10 μ g/L)组织标本共44例, 其中AFP \geq 200 μ g/L者共30例, 同时收集与该30例AFPGC临床分期基本一致的30例AFP正常胃癌及30例AFP升高(AFP \geq 200 μ g/L)的肝细胞癌组织蜡块作为两个对照组, 通过免疫组织化学法(EnVision染色方法)检测其c-Met、VEGF、EGFR和HER-2的表达, 并通过标记CD34, 计数肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD), 比较3组肿瘤c-Met、VEGF、EGFR、HER-2和MVD表达的异同。主要收集患者的性别、年龄、血清中AFP最高水平、分化程度、肿瘤分期、肿瘤部位、淋巴结转移、肝转移和Lauren分型等临床病例资料, 分析AFPGC患者的临床病理特征。**结果:** AFPGC临床病理特征显示, 44例AFPGC组, 淋巴结转移率为86.36%(38/44), 肝转移率为54.55%(24/44), Lauren分型肠型为36.36%(16/44), 弥漫型为56.82%(25/44), 混合型为6.82%(3/44)。AFPGC组、AFP正常胃癌组和AFP升高肝细胞癌组c-Met蛋白的阳性表达率分别为73.33%(22/30)、70.00%(21/30)和53.33%(16/30), VEGF蛋白的阳性表达率分别为76.67%(23/30)、56.67%(17/30)和66.67%(20/30), EGFR蛋白的阳性表达率分别为53.33%(16/30)、40.00%(12/30)和73.33%(22/30)。HER-2“++~+++”在AFPGC组、AFP正常胃癌组和AFP升高肝细胞癌组中所占比例分别为36.67%(11/30)、23.33%(7/30)和26.67%(8/30)。MVD值在AFPGC组、AFP正常胃癌组与AFP升高肝细胞癌组中分别为23.03 \pm 10.24、21.92 \pm 11.45和19.43 \pm 7.83。与AFP正常胃癌组相比, AFPGC组的VEGF蛋白表达明显高于前者($P<0.05$); 与AFP升高的肝细胞癌组相比, AFPGC组的c-Met蛋白表达明显高于前者($P<0.05$)。**结论:** AFPGC易发生淋巴结及肝转移, Lauren分型以弥漫型为主。与AFP正常胃癌相比较, AFPGC中VEGF蛋白存在过表达; 与AFP升高肝细胞癌相比较, AFPGC组织中c-Met蛋白存在过表达。

[关键词] 胃癌; 甲胎蛋白; 血管内皮生长因子; 肝细胞生长因子受体c

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.08.004

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)08-0662-08

The expressions of c-Met, VEGF, EGFR and HER-2 in the AFP-producing gastric cancer FANG Yu^{1,2}, WANG Lin¹, LI Guimei³, ZHANG Yu¹, YANG Ningrong¹, QIN Shukui¹ (1.Department of Medical Oncology, 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China; 2.Department of Medical Oncology, Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 231000, Anhui Province, China; 3.Department of Pathology, 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: WANG Lin E-mail: wanglin81yy@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Alpha fetoprotein (AFP)-producing gastric cancer (AFPGC) is considered to be a special type of gastric cancer. Currently, the effect on AFPGC is not as good as the common AFP-

negative gastric cancer. Therefore, it is very important to explore clinicopathological features of AFPGC cancer, to improve diagnosis and individualized treatment. This study is to investigate the expressions of hepatocyte growth factor receptor c (c-Met), vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor receptor (EGFR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in the AFPGC. **Methods:** A total number of 44 cases of AFPGC (serum AFP $\geq 10 \mu\text{g/L}$) tissues were selected as a test group. There were 30 cases of serum AFP $\geq 200 \mu\text{g/L}$. This study collected 30 cases of gastric cancer with normal AFP and 30 cases of hepatocellular carcinoma with increased AFP (serum AFP $\geq 200 \mu\text{g/L}$) as 2 control groups. The cases of the 3 groups had the same clinical stage basically. The expressions of c-Met, VEGF, EGFR and HER-2, CD34 were detected by immunohistochemistry (EnVision staining method). Tumor microvessel density (MVD) was calculated by marking CD34, and the results were analyzed. The clinicopathologic parameters were recorded accurately: gender, age, highest level of serum AFP, tumor differentiation, tumor stage, tumor location, lymph node metastasis, liver metastasis, Lauren classification, etc. These patients were followed up regularly. The clinical pathological features of AFPGC patients were investigated. **Results:** AFPGC clinical characteristics showed that, among 44 cases of AFPGC group, 86.36% (38/44) had lymph node metastasis, 54.55% (24/44) had hepatic metastasis, intestinal type was 36.36% (16/44), diffuse type was 56.82% (25/44), mixed type was 6.82% (3/44). The positive expression rates of c-Met protein in AFPGC, gastric cancer with normal AFP, hepatocellular carcinoma with increased AFP were 73.33% (22/30), 70.00% (21/30) and 53.33% (16/30), respectively. The positive expression rates of VEGF protein were 76.67% (23/30), 56.67% (17/30) and 66.67% (20/30), respectively. The positive expression rates of EGFR protein were 53.33% (16/30), 40.00% (12/30) and 73.33% (22/30), respectively. The “++ and +++” expression rates of HER-2 in AFPGC, gastric cancer with normal AFP and hepatocellular carcinoma with increased AFP were 38.64% (17/44), 23.33% (7/30) and 26.67% (7/30), respectively. The MVD values in AFPGC, gastric cancer with normal AFP and hepatocellular carcinoma with increased AFP were 23.03 ± 10.24 , 21.92 ± 11.45 and 19.43 ± 7.83 , respectively. Compared with gastric cancer with normal AFP, expression of VEGF protein was significantly higher in the AFPGC ($P < 0.05$). Compared with hepatocellular carcinoma with increased AFP, the expression of c-Met protein was significantly higher in AFPGC ($P < 0.05$). **Conclusion:** AFPGC is prone to lymph node metastasis and hepatic metastasis. The major part is the diffuse type in Lauren classification. The positive expression rates of VEGF protein in AFPGC were significantly higher than the gastric cancer with normal AFP. The positive expression rates of c-Met protein in AFPGC were significantly higher than the hepatocellular carcinoma with AFP increased.

[Key words] Gastric carcinoma; Alpha fetoprotein; Vascular endothelial growth factor; c-Met

中国恶性肿瘤发病和死亡分析显示,胃癌的发病率和死亡率均居所有恶性肿瘤的第3位^[1]。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)阳性胃癌(AFP-producing gastric carcinoma, AFPGC)是一种特殊类型的胃癌。国外有文献报道,AFPGC占胃癌的1.3%~15%^[2]。其生物学行为差,易发生淋巴结及肝脏转移,预后较AFP正常胃癌差。尽管胃癌分子病理学的迅猛进展及新一代化疗药物在临床上广泛使用,但AFPGC的治疗并无明显突破,患者普遍生存期短、进展迅速。目前,AFPGC的报道多以临床个案为主,鲜有针对AFPGC的分子病理方面的研究。针对此类胃癌,探寻其病理特征及个体化治疗,具有十分重要的意义。肝细胞生长因子受体c(c-Met)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和人表皮生长

因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)是肿瘤发生、发展过程中的主要分子标志物,且临床上已有针对该标志物的靶向药物。本实验开展AFPGC的分子病理及临床特征的研究,通过免疫组织化学法分别检测AFPGC、AFP正常的胃癌和AFP升高的肝细胞癌的VEGF、c-Met、HER-2和EGFR指标并进行比较,以期提高对AFPGC的认识,指导临床个体化治疗,改善AFPGC患者的生存及预后。

1 资料和方法

1.1 病例资料

收集南京解放军八一医院2012年6月—2014年6月手术切除标本或胃镜活检组织蜡块存档。AFPGC(均经病理组织学证实的胃癌,且血清

AFP ≥ 10 $\mu\text{g/L}$, 并排除肝炎、肝硬化、肝细胞癌及生殖细胞恶性肿瘤等其他可能产生AFP的疾病)共44例, 其中AFP ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 者30例。根据AJCC第7版TNM分期, I期者1例, III期者9例, IV期者34例, 高分化腺癌0例, 中分化腺癌16例, 低分化腺癌28例, 男性38例, 女性6例, 年龄21~83岁, 平均年龄(59.4 \pm 14.0)岁。AFPGC组织学亚型组成: 肝样型3例、胎儿胃肠型或普通型41例。另外, 选取与AFP ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 的30例AFPGC临床分期基本一致的30例AFP正常胃癌(血清AFP < 10 $\mu\text{g/L}$)和30例AFP升高(血清AFP ≥ 200 $\mu\text{g/L}$)的肝细胞癌组织蜡块作为两个对照组, 其中AFP正常胃癌组, 高分化腺癌0例, 中分化腺癌10例, 低分化腺癌20例, 男性22例, 女性8例, 年龄29~78岁, 平均年龄(53.8 \pm 11.0)岁; AFP升高的肝细胞癌组, 高分化腺癌0例, 中分化腺癌12例, 低分化腺癌18例, 男性26例, 女性4例, 年龄37~76岁, 平均年龄(52.4 \pm 12.0)岁。三组间年龄、性别和分化程度构成差异无统计学意义($P>0.05$)。本实验获所有患者或家属知情同意。即用型兔抗人Met单克隆抗体(克隆号: EP1454Y)、鼠抗人VEGF单克隆抗体(克隆号: ZM-0265)、鼠抗人c-erbB-2(HER-2/neu)单克隆抗体(克隆号: B68)、鼠抗人AFP单克隆抗体(克隆号: ZSA06)、鼠抗人EGFR单克隆抗体(克隆号: 31G7)、鼠抗人CD34单克隆抗体(克隆号: QBEnd/10)和EnVision免疫组织化学染色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测

按试剂盒说明书操作。采用EnVision免疫组织化学法。选择研究石蜡标本, 3~4 μm 切片, 60 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。二甲苯脱蜡, 梯度酒精脱水。柠檬酸(pH=6.0)微波抗原修复, DAB显色, 苏木精复染, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 封片。设立阳性对照和阴性对照, 以已知阳性切片重复染色为阳性对照, 以PBS代替一抗为阴性对照。

1.2.2 结果判定标准

AFP、VEGF免疫组织化学染色阳性表达主要位于细胞质内, 呈棕黄色或棕褐色颗粒; c-Met蛋白免疫组织化学染色阳性表达主要位于细胞膜和细胞质内, 呈棕黄色或棕褐色颗粒; EGFR

蛋白免疫组织化学染色阳性表达主要位于细胞膜内, 呈棕黄色或棕褐色颗粒。按阳性着色程度评分: 0分为无着色; 1分为浅黄色; 2分为棕黄色; 3分为棕褐色。按阳性细胞的比例评分: 每张切片随机观察4个高倍视野($\times 400$), 计数阳性细胞与总细胞的比值, 阳性细胞数小于5%为0分, 5%~25%为1分, 26%~50%为2分, 大于50%为3分。综合两种评分, 取分值较少的作为最终判定结果: 0分为阴性(-), 1分为弱阳性(+), 2分为阳性(++), 3分为强阳性(+++)。其中AFP判读结果仅分为阴性(-)与阳性(+)。HER-2结果标准^[3]如下: 阴性(-)为肿瘤细胞无染色或小于10%肿瘤细胞的细胞膜染色; 弱阳性(+)为大于10%肿瘤细胞呈弱或部分细胞膜染色; 阳性(++)为大于10%肿瘤细胞呈细胞膜完全或底侧面轻到中度染色; 强阳性(+++)为大于10%肿瘤细胞呈细胞膜完全或底侧面中到高度染色。通过标记CD34来测定肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)的计数标准^[4]: 首先在低倍镜(如40 \times 或100 \times)下全景观察, 选择合适区域(微血管高密度区), 然后调整显微镜, 在该区域高倍视野(400 \times)内计数微血管数量。与肿瘤细胞和其他组织成分有明显区别的任一个棕黄色染色的内皮细胞膜, 被认为是一个能计数的微血管, 若结构不相连, 其分支结构也作为一个血管计数, 计数4个高倍视野内微血管数, 取平均值作为最终的MVD值。所有的观察结果由2名病理科医师独立进行盲法判读, 对判读不一致的病例取平均值或协商决定。

1.3 统计学处理

采用非参数检验(Mann-Whitney *U* Test)对三组肿瘤的c-Met、VEGF和EGFR表达的差异进行检验。采用 χ^2 检验对各组肿瘤HER-2表达、性别及分化程度的组间差异进行检验。采用*t*检验对各组肿瘤的MVD值及年龄的组间差异进行检验。MVD值以 $\bar{x}\pm s$ 表示。所有数据均使用SPSS 20.0软件进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AFPGC的临床病理特征

记录AFPGC(血清AFP ≥ 10 $\mu\text{g/L}$)、AFPGC

(血清AFP \geq 200 $\mu\text{g/L}$)和AFP正常胃癌(血清AFP $<$ 10 $\mu\text{g/L}$)三组患者年龄、性别、肿瘤位置、分化程度、淋巴结转移、肝转移和Lauren分型等临床病理特征。AFPGC(血清AFP \geq 10 $\mu\text{g/L}$)组淋巴结转移率为86.36%(38/44),肝转移率为54.55%(24/44),Lauren分型肠型为36.36%(16/44),弥漫型为56.82%(25/44),混合型为6.82%(3/44)。AFPGC(血清AFP \geq 200 $\mu\text{g/L}$)组淋巴结转移率为86.67%(26/30),肝转移率为63.33%(19/30),Lauren分型肠型为

33.33%(10/30),弥漫型为53.33%(16/30),混合型为6.67%(2/30)。AFP正常胃癌(血清AFP $<$ 10 $\mu\text{g/L}$)组,淋巴结转移率为76.67%(23/30),肝转移率为43.33%(13/30),Lauren分型肠型为46.67%(14/30),弥漫型为50.00%(15/30),混合型为3.33%(1/30)。不同AFP升高水平的AFPGC在年龄、性别、肿瘤位置、分化程度、淋巴结转移、肝转移和Lauren分型等临床病理特征上的差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 AFPGC与AFP正常胃癌的临床病理特征

Tab.1 the pathological features of AFPGC and AFP normal gastric cancer

Group	[n(%)]		
	AFP(+) gastric (AFP \geq 10 $\mu\text{g/L}$)	AFP(+) gastric (AFP \geq 200 $\mu\text{g/L}$)	AFP(-) gastric (AFP $<$ 10 $\mu\text{g/L}$)
Gender			
Male	38(86.36)	27(90.00)	22(73.33)
Female	6(13.64)	3(10.00)	8(26.67)
Age/year			
\leq 60	18(40.91)	9(30.00)	10(33.33)
$>$ 60	26(59.09)	21(70.00)	20(66.67)
Tumor location			
Upper	17(38.64)	11(36.67)	8(26.67)
Middle	8(18.18)	5(16.66)	6(20.00)
Lower	19(43.18)	14(46.67)	16(53.33)
Differentiation			
Poor	28(63.64)	19(63.33)	20(66.67)
Moderate	16(36.36)	11(36.67)	10(33.33)
Well	0(0)	0(0)	0(0)
Lymph node metastasis			
No	6(13.64)	4(13.33)	7(23.33)
Yes	38(86.36)	26(86.67)	23(76.67)
Liver metastasis			
No	20(45.45)	11(36.67)	17(56.67)
Yes	24(54.55)	19(63.33)	13(43.33)
TNM staging			
I - II	1(2.27)	0(0)	1(3.33)
III - IV	43(97.73)	30(100)	29(96.67)
Lauren classification			
Intestinal	16(36.36)	10(33.33)	14(46.67)
Diffuse	25(56.82)	18(53.33)	15(50.00)
Mixed	3(6.82)	2(6.67)	1(3.33)

We consider liver sample type of AFPGC classified as poor differentiation and diffuse type

2.2 AFPGC组与AFP正常胃癌组中c-Met、VEGF、EGFR和HER-2蛋白的表达

c-Met、VEGF、AFP、EGFR及HER-2的阳性表达见图1A-E。AFPGC组和AFP正常胃癌组c-Met蛋白的阳性表达率分别为73.33%(22/30)和70.00%(21/30),VEGF蛋白的阳性表达率分别为76.67%(23/30)和56.67%(17/30),

EGFR蛋白的阳性表达率分别为53.33%(16/30)和40.00%(12/30),HER-2“++~+++”在AFPGC组和AFP正常胃癌组中所占比例分别为36.67%(11/30)和23.33%(7/30),与AFP正常胃癌组相比,AFPGC组的VEGF蛋白表达明显高于前者($P<0.05$),c-Met、EGFR和HER-2表达差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

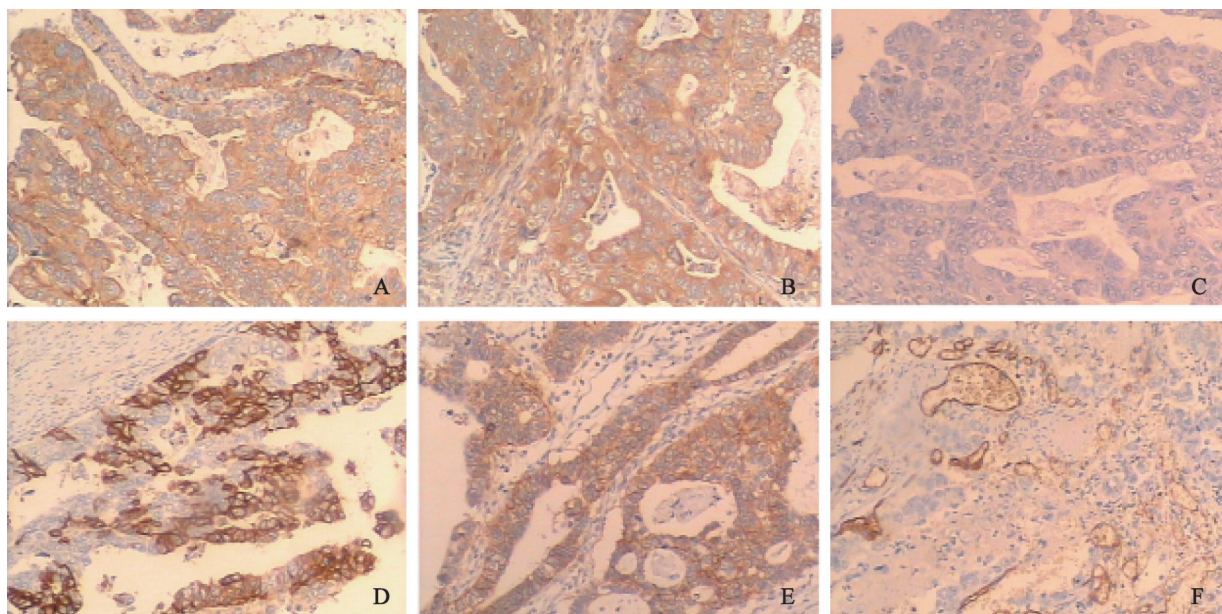


图 1 c-Met、VEGF、AFP、EGFR、HER-2和CD34在AFPGC中的表达

Fig. 1 The expression of c-Met, VEGF, AFP, EGFR, HER-2 and CD34 in AFPGC

A: c-Met strongly positive (+++) expression by immunohistochemistry×100; B: VEGF strongly positive (+++) expression by immunohistochemistry×100; C: AFP positive immunohistochemical staining×100; D: EGFR strongly positive (+++) expression by immunohistochemistry×100; E: HER-2 strongly positive (+++) expression by immunohistochemistry×100; F: CD34 marker of vascular endothelial cells by immunohistochemistry×100

表 2 AFPGC组与AFP正常胃癌组的c-Met、VEGF、EGFR和HER-2蛋白表达情况

Tab. 2 The expressions of c-Met, VEGF, EGFR and HER-2 protein in AFPGC group and ordinary gastric cancer group

Group	AFP(+) gastric	AFP(-) gastric	<i>P</i> value	[<i>n</i> (%)]
c-Met			0.096	
-	8(26.67)	9(30.00)		
+	6(20.00)	12(40.00)		
++	7(23.33)	7(23.33)		
+++	9(30.00)	2(6.67)		
VEGF			0.018	
-	7(23.33)	13(43.33)		
+	7(23.33)	11(36.67)		
++	12(40.00)	4(13.33)		
+++	4(13.33)	2(6.67)		
EGFR			0.158	
-	14(46.67)	18(60.00)		
+	7(23.33)	9(30.00)		
++	6(20.00)	2(6.67)		
+++	3(10.00)	1(3.33)		
HER-2			0.260	
-, +	19(63.33)	23(76.67)		
++, +++	11(36.67)	7(23.33)		

2.3 AFPGC组和AFP升高肝细胞癌组中c-Met、VEGF、EGFR和HER-2蛋白的表达

AFPGC组与AFP升高肝细胞癌组c-Met蛋白的阳性表达率分别为73.33%(22/30)和53.33%(16/30), VEGF蛋白的阳性表达率分别为76.67%(23/30)和66.67%(20/30), EGFR蛋白的阳性表达率分别为53.33%(16/30)和73.33%(22/30)。HER-2“++~+++”在AFPGC组和AFP升高肝细胞癌组中所占比例分别为36.67%(11/30)和26.67%(8/30)。与AFP升高的肝细胞癌组相

比, AFPGC组的c-Met蛋白表达明显高于前者($P<0.05$), VEGF、EGFR、HER-2表达差异无统计学意义($P>0.05$, 表3)。

2.4 MVD值在AFPGC组、AFP正常胃癌组和AFP升高肝细胞癌组中的表达情况

CD34主要标记血管内皮细胞膜见图1F。MVD值在AFPGC组、AFP正常胃癌组和AFP升高肝细胞癌组中的表达分别为 23.03 ± 10.24 、 21.92 ± 11.45 和 19.43 ± 7.83 , 差异无统计学意义($P>0.05$, 表4)。

表3 AFPGC组与AFP升高肝细胞癌组的c-Met、VEGF、EGFR和HER-2蛋白表达情况

Tab. 3 The expressions of c-Met, VEGF, EGFR and HER-2 protein in AFPGC group and hepatocellular carcinoma group with elevated AFP

Group	AFP(+) gastric	AFP(+) hepatic carcinoma	<i>P</i> value	<i>n</i> (%)
c-Met			0.004	
-	8(26.67)	14(30.00)		
+	6(20.00)	12(40.00)		
++	7(23.33)	3(23.33)		
+++	9(30.00)	1(6.67)		
VEGF			0.389	
-	7(23.33)	10(33.33)		
+	7(23.33)	7(23.33)		
++	12(40.00)	10(33.33)		
+++	4(13.33)	3(10.00)		
EGFR			0.349	
-	14(46.67)	8(26.67)		
+	7(23.33)	12(40.00)		
++	6(20.00)	9(30.00)		
+++	3(10.00)	1(3.33)		
HER-2			0.450	
-, +	19(63.33)	22(73.33)		
++, +++	11(36.67)	8(26.67)		

表4 MVD在AFPGC组、AFP正常胃癌组和肝细胞癌组中的表达

Tab. 4 The expressions of MVD in AFPGC group, ordinary gastric cancer group and hepatocellular carcinoma group

Group	<i>n</i>	MVD	<i>t</i> value	<i>P</i> value	($\bar{x}\pm s$)
AFP(+) gastric	30	23.03 ± 10.24			
AFP(-) gastric	30	21.92 ± 11.45	-0.398	0.692	
AFP(+) hepatic carcinoma	30	19.43 ± 7.83	-1.530	0.132	

3 讨论

Bourreille等^[5]在1970年首次报道了1例AFPGC, 提示血清AFP升高是诊断AFPGC的基础。Chun等^[6]的研究显示, 血清AFP水平是影响生存期的独立危险因素。但本研究显示,

不同AFP升高水平的AFPGC在年龄、性别、肿瘤位置、分化程度、淋巴结转移、肝转移和Lauren分型等临床病理特征上的差异无统计学意义。本研究显示, AFPGC的Lauren分型以弥漫型为主(56.82%)。大宗病例研究显示, 胃癌Lauren分型以肠型为主(51.3%)^[7]。众所周知,

弥漫型胃癌较肠型胃癌预后差, AFPGC以弥漫型为主, 这可能是AFPGC的预后较差的原因之一。

随着分子生物学的发展, 分子靶向药物应用于临床, 研究者逐渐将精力集中在研究不同肿瘤细胞分子标志物表达的差异上, 期望在分子水平探讨肿瘤之间的差异。AFPGC、AFP正常胃癌和AFP升高的肝细胞癌之间也是如此。本研究显示, 与AFP正常胃癌相比较, AFPGC的VEGF蛋白存在过表达。弥海宁等^[8]的研究也发现, VEGF阳性表达率在AFPGC组织中为90.5%(19/21), 在AFP正常胃癌组织中为67.2%(162/241), 差异有统计学意义。Kamei等^[9]的研究发现, AFPGC容易发生淋巴结转移可能与AFPGC组织中VEGF, 特别是VEGF-C高表达有关, 并且这种高表达与AFP水平呈正相关。AFPGC的VEGF蛋白存在过表达, 意味着VEGF相关靶点药物治疗AFPGC可能有益, 如索拉非尼主要是通过抑制血管生成而抑制肿瘤的进展。Koneri等^[10]将索拉非尼应用于1例AFPGC患者, 表现出良好的治疗效果。该患者生存期最终达到了5年。另外一种与索拉非尼颇为相似的药物阿帕替尼在晚期胃癌的临床研究中也获得了阳性结果^[11], 研究对象中亦有少量AFPGC患者使用该靶向药物。其中1例患者口服阿帕替尼, 无进展生存期为7个月, 用药期间AFP也由10 411 ng/mL降至1 417 ng/mL。

c-Met在AFPGC中表达显著高于AFP升高的肝细胞癌, 与AFP正常胃癌相比差异无统计学意义。c-Met是目前研究的热点。在许多肿瘤细胞中c-Met存在过表达^[12]。尽管两个非常重要的c-Met单克隆抗体Ⅲ期临床研究结果均为阴性, 但另一个小分子TKI(AMG337)仍然在胃癌中有不错的疗效, 其客观有效率达到60%。而AFPGC组的c-Met蛋白与AFP正常胃癌组相比, 有过表达趋势, c-Met抑制剂可能对于AFPGC更有益。我们也期望将来会有Met抑制剂应用于AFPGC的数据。

HER-2和EGFR基因是否在AFP正常胃癌与AFPGC之间存在差异, 此前还无相关研究。本

实验采用“++~+++”作为HER-2阳性的判定标准。结果显示, EGFR与HER-2在AFPGC与AFP正常胃癌、AFPGC与AFP升高的肝细胞癌之间表达的差异均无统计学意义。对于HER-2阳性的AFPGC, 曲妥珠单抗仍是必要的选择药物。有研究显示, 曲妥珠单抗联合化疗方案治疗HER-2阳性的AFPGC患者获得了一定的疗效^[13]。

综上所述, AFPGC可能是一类特殊的胃癌, AFPGC的Lauren分型以弥漫型为主, 且VEGF表达显著高于AFP正常胃癌, 这可能是AFPGC有别于AFP正常胃癌的一个重要因素。与AFP升高的肝细胞癌相比, AFPGC有升高趋势, 而抗VEGF治疗在肝癌中疗效显著, 那么抗VEGF在AFPGC中的应用, 疗效值得期待。AFPGC的c-Met蛋白表达明显高于AFP升高的肝细胞癌, 而与AFP正常胃癌表达无明显差异, 可能是AFPGC的特殊标记物之一。如今抗HER-2、抗VEGF/VEGFR和MET抑制剂等分子靶向药物层出不穷, 并在胃癌治疗领域表现出良好的应用价值^[14-16]。这些药物应用于AFPGC是否有效, 还需要观察。AFPGC目前仍缺乏特异性分子标志物, 寻找AFPGC的特殊靶点, 并研发出相应的药物, 实现个体化治疗, 需要进一步探索。

[参 考 文 献]

- [1] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 25(1): 1-12.
- [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] HOFMANN M, STOSS O, SHI D, et al. Assessment of a HER-2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study [J]. Histopathology, 2008, 52(7): 797-805.
- [4] 章斌, 梅举, 张宝仁, 等. 酸性成纤维细胞生长因子促血管内皮细胞增殖作用的实验研究[J]. 皖南医学院学报, 2003, 22(1): 5-7.
- [5] BOURREILLE J, METAYER P, SAUGER F, et al. Existence of alpha-fetoprotein during gastric-origin secondary cancer of the liver [J]. Presse Med, 1970, 78(28): 1277-1278.
- [6] CHUN H, KWON S J. Clinicopathological characteristics of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer [J]. J Gastric

- Cancer, 2011, 11(1): 23–30.
- [7] 崔景利, 梁寒, 邓靖宇, 等. Lauren分型在胃癌预后评估中的临床意义 [J] . 中华消化杂志, 2014, 34(7): 449–452.
- [8] 弥海宁, 赵晓宁, 杨言苹. AFP在胃癌中的表达意义及其与VEGF的关系 [J] . 现代肿瘤医学, 2011, 19(01): 106–108.
- [9] 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.
- [10] KONERI K, HIRONO Y, FUJIMOTO D, et al. Five-year survival of alpha-fetoprotein producing gastric cancer with synchronous liver metastasis: a case report [J] . J Gastric Cancer, 2013, 13(1): 58–64.
- [11] LI J, QIN S K, XU J M, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial [J] . J Clin Oncol, 2013, 31(26): 3219–3225.
- [12] SIERRA J R, TSAO M S. c-MET as a potential therapeutic target and biomarker in cancer [J] . Ther Adv Med Oncol, 2011, 3(S1): S21–S35.
- [13] AMANO I, SAWAI N, MIZUNO C, et al. A case of HER-2-positive and AFP-producing gastric cancer successfully treated by trastuzumab/docetaxel/S-1 combination therapy [J] . Gan To Kagaku Ryoho, 2012, 39(13): 2541–2544.
- [14] FUCHS C S, TOMASEK J, YONG C J, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J] . Lancet, 2014, 383(9911): 31–39.
- [15] KANG Y K, MURO K, RYU M H, et al. A phase II trial of a selective c-Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) monotherapy as a second- or third-line therapy in the patients with metastatic gastric cancer [J] . Invest New Drugs, 2014, 32(2): 355–361.
- [16] 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.

(收稿日期: 2016-02-01 修回日期: 2016-04-26)