

甲胎蛋白阳性胃癌相关基因及治疗的研究进展

刘佳,白玉贤,魏孝礼

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:甲胎蛋白阳性胃癌(AFPGC)因拥有独特的基因学特征及临床特点,被认为是胃癌中的一种特殊类型。由于 AFPGC 淋巴结转移率及肝转移率均高于普通胃癌、预后差于普通胃癌的特点,引起学者们的广泛关注。*VEGF*、*c-Met*、*GPC3*、*SALL4* 等被认为与肿瘤发生、发展和转移密切相关的基因,在 AFPGC 中均过表达。随着靶向药物的兴起,已有针对相关靶点的药物在相关领域取得了良好效果,值得关注的是,甲磺酸阿帕替尼片、苯甲磺酸索拉非尼片等靶向药物在治疗 AFPGC 患者中取得了令人满意的成果。现对 AFPGC 近年来相关基因及治疗的进展作一综述,为临床治疗 AFPGC 提供参考。

关键词:甲胎蛋白阳性胃癌;基因;治疗;预后

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2018)06-0442-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.06.A008

Research Progress on Genetic Features and Clinical Treatment of Alpha-fetoprotein-producing Gastric Cancer

LIU Jia, BAI Yu-xian, WEI Xiao-li

(The Affiliated Cancer Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Alpha-fetoprotein-positive gastric cancer (AFPGC) is considered as a special type of gastric cancer because of its unique genetic and clinical features; the lymph node and liver metastasis rate is higher and the prognosis is poorer than those of common gastric cancer. The *VEGF*, *c-Met*, *GPC3* and *SALL4* genes, which are closely related to tumor genesis, development and metastasis, are over-expressed in APGGC. The recently developed targeted drugs, such as Apatinib, Sorafenib and Ramucirumab, have achieved satisfactory results in the treatment of AFPGC. In this article the authors review the recent research progress on the genetic features and clinical treatments in AFPGC.

Key words: alpha-fetoprotein-producing gastric cancer; gene; treatment; prognosis

胃癌(gastric cancer, GC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,在过去十年间,其发病率和死亡率在全球有所下降,但在亚洲的发病率仍然很高,仍是对我国居民健康存在严重威胁的恶性肿瘤。而其中甲胎蛋白阳性胃癌(alpha-fetoprotein-producing gastric cancer, AFPGC)是胃癌的一种特殊类型,于1970年由Bourreille等人首次报道,特点为血清和肿瘤组织中AFP呈阳性表达,与普通GC相比,AFPGC肝转移

率及淋巴结转移率更高,预后更差^[1]。因AFPGC具有独特的生物学特征,引起学者的广泛关注。根据地理位置不同,其发病率在1.3%~15%之间^[2]。大多数与肿瘤恶性程度呈正相关的基因在AFPGC中均过表达,所以我们更应该有的放矢地选择更适合AFPGC的治疗方案。近年来,已有针对相关靶点的药物,如甲磺酸阿帕替尼片(Apatinib,艾坦)、索拉非尼(Sorafenib)等在治疗AFPGC上取得良好的效果,为将来AFPGC的精准治疗提供了方向。本文拟对AFPGC相关基因及治疗的最新研究进展作一综述。

收稿日期:2018-04-10;修回日期:2018-04-24

通讯作者:白玉贤, E-mail: bai_yuxian@126.com

1 AFPGC 相关基因表达

AFPGC 与普通 GC 相比预后差、死亡率高,主要有以下几种原因:①在 AFPGC 中,血管内皮生长因子(VEGF)和肝细胞生长因子受体 c(*c-Met*)的表达明显高于普通 GC,所以更容易发生淋巴结转移及肝转移^[3-5];②磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican 3, GPC3)和人类婆罗双树样基因(Sal-like 蛋白 4, *SALL4*)几乎在所有的 AFPGC 细胞中均为阳性,表达率显著高于普通 GC,所以 AFPGC 较后者的组织浸润程度更深,T 分期更高^[6,7];③在 AFPGC 中,与化疗耐药相关的基因胸苷酸合成酶(TS)与胎盘型谷胱甘肽-s-转移酶(GST)- π 的表达显著高于普通 GC,进而导致 AFPGC 较后者对化疗药物更易产生耐药性,化疗效果差于普通 GC^[8]。因此,根据 AFPGC 的基因特点,选取针对该标志物的靶向药物,将是在 AFPGC 治疗上的重大突破。这将为明确 AFPGC 的发生发展机制以及今后的治疗方向提供重要依据。

1.1 VEGF 与 AFPGC

VEGF 是最有效的促血管生长因子,可促进血管内皮细胞增殖,增加血管的通透性,促进肿瘤远处转移。在 VEGF 的 4 种亚型 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 和 VEGF-D 中,VEGF-C 与肿瘤发生转移的关系最为密切,一方面,可以作用于内皮细胞上的激酶插入结构域受体(KDR)或 Fms 样酪氨酸激酶(Flt-4)受体促进淋巴管生成;另一方面,还可作用于 VEGFR-2 和 VEGFR-3,启动 VEGF 信号通路,促进、诱导血管内皮细胞的存活、生长^[9]。Kamei 等^[10]在研究中发现,VEGF-C 在 AFPGC 组较普通 GC 组表达率明显升高,且与 AFPGC 患者血清中 AFP 水平呈正相关,尤为重要,AFPGC 组的生存率明显低于普通 GC 组。弥海宁等^[11]进一步研究中也证实了 AFPGC 中 VEGF-C 蛋白较普通 GC 存在过度表达(阳性表达率:90.5% vs 67.2%, $P<0.05$),并且认为 AFP 可能通过与转录因子或某种关键蛋白相互作用而上调 VEGF-C 的表达。以上研究结果显示,VEGF-C 的高表达通过多种方式使 AFPGC 肿瘤细胞血管、淋巴管迅速增长,促进 AFPGC 快速发生远处转移。

1.2 c-Met 与 AFPGC

c-Met 是受体酪氨酸激酶(RTKs)亚族的成员,

通过与 HGF 结合启动了广泛的细胞信号传导,以旁分泌途径促进 AFPGC 肿瘤细胞的生长、侵袭、传播以及血管生成^[12]。Amemiya 等^[13,14]将 AFPGC 患者产生 AFP 的肿瘤细胞建立了细胞系,并命名为 AME-1,并使用逆转录聚合酶链式反应方法显示,AME-1 中 *c-Met* mRNA 含量高于普通的 GC 细胞系,证实了 AFPGC 患者 *c-Met* 蛋白表达和增殖状态高于普通 GC。AFPGC 肿瘤细胞产生的 AFP 通过 *c-Met*/HGF 途径增强肿瘤细胞增殖,但其机制尚不清楚^[15]。*c-Met* 与 VEGF 协同加速了 AFPGC 淋巴结转移及肝转移,是导致 AFPGC 预后差于普通 GC 的重要原因之一。

1.3 GPC3, SALL4 与 AFPGC

GPC3 是一种锚定在细胞膜上的癌胚蛋白聚糖,可通过与 Wnt 信号蛋白和生长因子等分子结合,发挥癌基因生物学效应,在 AFPGC 的发生发展过程中起重要作用^[16]。Hishinuma 等^[17]对 AFPGC 的肿瘤细胞进行了免疫染色并观察到在 AFP 阳性区域几乎同时发生 GPC3 阳性染色,与 AFP 的免疫反应性相比,GPC3 显示出更强的阳性。更重要的是,在 AFPGC 中,GPC3 的表达程度与 T 分期(肿瘤的浸润深度)呈正相关,可作为 AFPGC 预后的指标。

SALL4 作为一种新发现的癌基因参与肿瘤的发生、生长、转移和耐药性,并成为了一种新型诊断标志物和免疫治疗的靶基因^[18,19]。Ushiku 等^[20]研究表明,*SALL4* 几乎在所有的 AFPGC 中均阳性表达,可能成为 AFPGC 的敏感标志物。Ikeda 等^[21]进一步研究也证实了上述观点,且其表达程度与 AFPGC 的浸润深度、淋巴结转移呈正相关,与分化程度呈负相关^[22]。所以,在 *SALL4* 高表达的 AFPGC 中,肿瘤侵袭性更强,生物学行为更差。

GPC3 与 *SALL4* 通过多种途径促进 AFPGC 的发展,并且在 AFPGC 中高表达,免疫组化检测 GPC3 与 *SALL4* 可能是诊断 AFPGC 更敏感的方法,并预测 AFPGC 患者不良预后,成为治疗 AFPGC 具有潜力的靶点。

1.4 HER-2 与 AFPGC

人类表皮生长因子受体-2(HER-2)通过几种途径参与肿瘤细胞的增殖、血管生成、转移的基因调控促进肿瘤的进展。在目前研究中,尚未发现 HER-2 在 AFPGC 与普通 GC 的阳性表达具有统计学差异(36.67% vs 23.33%, $P=0.26$)^[4]。虽然如此,HER-2 作

为 GC 中代表预后,参与肿瘤发生发展的经典基因,在 AFPGC 中不容忽视,值得我们进一步观察。

2 AFPGC 的治疗

迄今为止,针对 AFPGC 还未找到合适的治疗方案,更多的是基于普通 GC 的治疗模式。传统观点认为一旦确诊,首选治疗方案以根治性手术为主,积极行转移灶的局部治疗,辅以化疗、靶向、免疫等治疗手段。然而,AFP GC 的治疗效果往往差于普通 GC,一方面,AFP GC 疾病进展迅速,侵袭能力强,经临床确诊时往往已经进入局部晚期甚至发生远处转移,因而丧失根治性手术的机会;另一方面,肿瘤细胞对化疗药物的敏感性高低是决定治疗效果的关键所在,AFP GC 更易对治疗 GC 的传统化疗药物氟尿嘧啶类、铂类及丝裂霉素产生多药耐药^[8]。因此,因生物学行为及临床特点不同,不可将 GC 的治疗模式按部就班地应用在 AFP GC 上,必须在其基础上寻找新的突破点。根据 AFP GC 的独特基因表达特点,通过抑制相关基因靶点,从根本上减少淋巴结转移及肝转移,才是 AFP GC 临床研究的工作重点。

2.1 甲磺酸阿帕替尼片(Apatinib,艾坦)

在一项将 Apatinib 应用在晚期 GC 患者的三线治疗的研究中^[23],惊喜地发现 AFP GC 患者接受 Apatinib 治疗后,相比于 AFP 阴性的 GC 患者有更高的疾病控制率(63.64% vs 32.65%, $P=0.012$);杨燕峰等^[24]研究结果与之前的研究结果相一致,并且发现接受 Apatinib 治疗的 AFP GC 患者有更长的无进展生存期(progression-free survival,PFS);Zhu 等^[25]使用 Apatinib 治疗 1 例经多线治疗后失败的 AFP GC 女患者,使用 Apatinib 治疗,血清 AFP 从 3396 $\mu\text{g/ml}$ 降至 916 $\mu\text{g/ml}$,PFS 长达 5 个月,总生存期(overall survival,OS)长达 4.5 年;Li 等^[26]在 Apatinib II 期试验组分析中发现,AFP GC 患者服用 Apatinib 后,获得了阳性结果,其中 1 例,PFS 长达 7 个月,AFP 也由最高时的 10 411 ng/ml 降到 1417 ng/ml。以上研究证实,Apatinib 对于 AFP GC 患者的治疗效果好,使血清 AFP 降低明显,PFS 及 OS 得到显著延长。

Apatinib 之所以在 AFP GC 中获得很好的效果,可能由于其可以通过两种途径抑制 VEGF 的表达:
①Apatinib 可显著抑制 AFP GC 肿瘤细胞株存在过

表达的 VEGF 自分泌^[27];②在 AFP GC 中,过表达的 AFP 可上调 VEGF-C,使大量的 VEGF-C 与 VEGFR-2 结合,启动 VEGF 信号通路,进而触发网状的信号传导过程^[9]。Apatinib 可通过下调 AFP GC 患者 AFP 水平,减少 VEGF-C 的表达,从而抑制血管内皮细胞的增生,在 VEGF 过表达的 AFP GC 中发挥作用。

2.2 苯甲磺酸索拉非尼片(Sorafenib)

Sorafenib,另一种在 AFP GC 中研究较热的靶向药物,是一种多激酶抑制剂,但其特异性靶点尚未完全了解。一方面可以抑制 c-Met 途径和下游 RAF/丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路的活性,从而抑制肿瘤生长。另一方面,它可以通过抑制 VEGFR 和血小板衍生生长因子受体,间接抑制肿瘤细胞的生长来阻断肿瘤血管生成^[3]。

Sorafenib 在 HCC 中已经取得了令人印象深刻的疗效。在 Oriental Studies 亚组分析中^[28],其中 AFP 阳性的 HCC 患者从口服 Sorafenib 中获益。类似地,Sorafenib 在治疗 AFP GC 上也取得了较好的结果。Kim 等^[29]报道使用 Sorafenib 治疗晚期 GC 的实验,其中亚组分析 AFP GC 患者的生存时间有一定程度的延长,生活质量得到改善;Koneri 等^[30]提供 1 例存活了 5 年的 AFP GC 同时性肝转移病例,新辅助化疗后行远端胃切除术及肝转移灶动脉顺铂注射,同时给予 Sorafenib 治疗,给药后,肝脏转移灶长达 4 个月的 SD;Fang 等^[31]也认为 Sorafenib 在 AFP GC 中可能是有效的,口服 Sorafenib 可能潜在地改善 AFP GC 患者的预后。

Sorafenib 在治疗 AFP GC 上观察到了令人欣慰的结果,但机制尚不明确,应进一步收集 Sorafenib 治疗 AFP GC 病例继续观察,细化受益人群。实现更精准的靶向治疗。

2.3 曲妥珠单抗(Trastuzumab)

Trastuzumab 是一种针对 HER-2 的单克隆抗体,通过阻断 HER-2 信号传导从而发挥抑制肿瘤细胞的生长与增殖的作用,另一方面还可以增强机体自身的免疫细胞摧毁癌细胞的能力。经报道,ToGA 研究中应用曲妥珠单抗治疗联合化疗进展期 GC 的疗效得到公认^[32]。在 AFP GC 中也同样如此,Hayashi 等^[33]报道了 1 例 75 岁的 AFP GC 患者,在行远端胃切除术后接受了口服 S-1 化疗,18 个月后观察到胃癌复发,免疫组化显示 HER-2 阳性。患者接

受包含曲妥珠单抗、卡培他滨、顺铂的联合疗法后,行影像学检查示淋巴结转移消失,该患者术后复发后已经存活了3年以上。因此,表明HER2阳性的AFPGC应用曲妥珠单抗治疗明显延长了患者的OS,值得我们关注。

2.4 其他

雷莫卢单抗(Ramucirumab),与VEGFR-2具有高度亲和力,阻断VEGF配体和受体的结合从而起到抗肿瘤的作用^[34]。在REGARD与RAINBOW研究中^[35,36],均证明了Ramucirumab治疗晚期GC取得了阳性结果。Arakawa等^[37]在报告中,介绍了对Ramucirumab单药治疗1例化疗耐药复发AFPGC患者的情况,在6个周期的Ramucirumab治疗后,转移的淋巴结显示中心坏死,患者的血清AFP水平从12800ng/ml降至225ng/ml,AFPGC中过表达的AFP可能是Ramucirumab敏感性的预测因子之一,但仅为个案,是否在AFPGC中获得更多的利益,需收集病例进一步观察。

查阅国内外文献,目前没有关于AFPGC患者使用免疫制剂治疗的病例。免疫制剂是目前抑制肿瘤细胞免疫逃逸的一种新兴治疗方法,被认为是副作用最小,患者最易耐受的一种治疗药物。近年来,研究最多的是针对CTLA-4和PD-1的抗体。Pembrolizumab与Nivolumab在晚期GC的治疗效果得到公认^[38,39],是否免疫抑制剂也可以在AFPGC患者中取得更好的效果,以及在AFPGC中寻找独特相关的免疫检测点值得我们进一步研究。

3 展望

由于AFPGC进展迅速、对化疗易产生耐药性等特点,探索AFPGC最佳治疗模式也成为未来的研究热点。研究表明GPC3及SALL4几乎在所有AFPGC中呈阳性表达,成为AFPGC潜在的治疗靶点。由于肿瘤细胞的异质性,治疗过程中往往会建立代偿信号传导通路导致耐药,因此同时阻断原癌基因驱动信号和配体触发的侧枝信号才能避免耐药的发生,对于肝转移率及淋巴结转移率高、预后差的AFPGC来说,联合用药及多靶点治疗是治疗必然的趋势。AFPGC治疗模式在未来有望从以下几方面入手。

3.1 靶向联合化疗药物治疗AFPGC

Apatinib已于2014年经国家食品药品管理监督总局(CFDA)批准用于晚期GC或胃食管结合部腺癌三线及三线以上治疗^[40]。有相关文献表明Apatinib可以起到逆转肿瘤在化疗过程中多药耐药的作用^[41]。因此猜想,对于更易产生耐药的AFPGC患者一线化疗就联合Apatinib治疗是否可以取得更理想的结果。

3.2 双靶向药物联合治疗AFPGC

肿瘤的发生发展由多基因、多靶点共同参与,目前研究中,已有相关靶点的药物,如Apatinib、Sorafenib、Ramucirumab、Trastuzumab等在治疗AFPGC上取得令人满意的效果。在乳腺癌中联合应用Apatinib与Trastuzumab被证实可以更有效地抑制肿瘤的发展。基于这些研究,对于高侵袭性的AFPGC,将抗VEGFR及抗HER-2抗体联合应用可能会带来意想不到的惊喜,将会是AFPGC治疗上的新突破。

3.3 靶向药物联合免疫制剂治疗AFPGC

Stagg等^[42]研究表明,抗HER-2抗体,Trastuzumab可以激发抗肿瘤T细胞产生持久的免疫反应。在接受抗HER-2治疗后的,CD8⁺T细胞应答反应更长、更持久,抗PD-1抗体可利用Trastuzumab产生的免疫效果从而增强对GC的治疗活性。同样地,抗VEGF抗体和免疫疗法的组合也证明了具有协同抗肿瘤作用,高水平的抗VEGF治疗可以通过降低VEGF水平来增强肿瘤的免疫应答,而且可以通过抑制肿瘤细胞的免疫逃逸机制来促进自身免疫对肿瘤的攻击,与单独的每种单克隆抗体治疗相比,PD-1和VEGF的双重阻滞增加了对肿瘤生长的抑制,通过使用有效的靶向治疗药物,激活更强的特异性免疫应答^[43]。基于以上研究,VEGF呈现高表达的AFPGC也许从抗血管生成药物联合免疫制剂的治疗中获得更大的利益,抗VEGF/HER-2和抗PD-1/PD-L1联合治疗AFPGC值得进一步研究。

3.4 双免疫制剂联合治疗AFPGC

由于抗CTLA-4及抗PD-1/PD-L1抗体发挥作用的途径不同,因此两种免疫抑制剂的联合应用可能会引起更佳的效果。在一些临床试验研究中^[44,45],将针对PD-1的Nivolumab联合针对CTLA-4的Ipilimumab应用在黑色素瘤与转移性肠癌等患者中,均观察到了良好的反应性与安全性,也印证了药

物联合应用同时作用于肿瘤细胞的多个靶点,可以更加有效地阻断信号的传导通路,抑制肿瘤细胞的生长与增殖。我们期待双免疫联合治疗在 AFPGC 中也可以取得令人满意的效果。

随着分子技术的发展,将会有更多的研究来逐步明确 AFPGC 的发生机制和基因特征,为开展更精确的治疗提供依据,从根本上改善 AFPGC 患者的预后。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Lakshmanan A, Kurian A, Subramanyan A. An alpha fetoprotein producing gastric tumor with yolk sac, hepatoid and papillary adenocarcinoma components [J]. *Clin Diagn Res*, 2017, 11(9):ED03-ED05.
- [3] Liu XL, Yang MD, Gao J, et al. Clinicopathologic features and prognosis of 51 patients with α -fetoprotein-producing gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2015, 37(3):231-234.[刘晓玲, 杨牡丹, 高峻, 等. 51 例产甲胎蛋白胃癌的临床病理特征和预后[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(3):231-234.]
- [4] Fang Y, Wang L, Li GM, et al. Expression of c-Met, VEGF, EGFR and HER-2 in AFP-positive gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2016, 26(8):662-669.[方瑜, 王琳, 李桂梅, 等. 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.]
- [5] He L, Ye F, Qu L, et al. Protein profiling of alpha-fetoprotein producing gastric adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19):28448-28459.
- [6] Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K, et al. Clinicopathological features of alpha-fetoprotein producing early gastric cancer with enteroblastic differentiation[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(36):8203-8210.
- [7] Tsung SH. Alpha-fetoprotein producing gastric cancer[J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115(2):130-131.
- [8] Yang J, Zhou YJ. Study on the level of multidrug resistance protein in AFP-positive gastric cancer [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017, 26(12):1365-1369.[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.]
- [9] Dai Y, Jiang J, Wang Y, et al. The correlation and clinical implication of VEGF-C expression in microvascular density and lymph node metastasis of gastric carcinoma [J]. *Am J*

Transl Res, 2016, 8(12):5741-5747.

- [10] 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.
- [11] Mi HN, Zhao XN, Yang YP. Expression of AFP in gastric cancer and its relationship with VEGF[J]. *Modern Oncology*, 2011, 19(1):106-108.[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]. *现代肿瘤学*, 2011, 19(1):106-108.]
- [12] Parikh PK. Recent advances in the discovery of small molecule c-Met kinase inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 143:1103-1138.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Zhou F, Shang W, Yu X. Glypican-3: a promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment [J]. *Med Res Rev*, 2018, 38(2):741-767.
- [17] 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.
- [18] Jiang B, Li M, Ji F. MicroRNA-219 exerts a tumor suppressive role in glioma via targeting Sal-like protein 4[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6):6213-6221.
- [19] Yang J. SALL4 as a transcriptional and epigenetic regulator in normal and leukemic hematopoiesis[J]. *Biomark Res*, 2018, 6:1.
- [20] Ushiku T, Shinozaki A, Shibahara J, et al. SALL4 represents fetal gut differentiation of gastric cancer, and is diagnostically useful in distinguishing hepatoid gastric carcinoma from hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(4):533-540.
- [21] Ikeda H, Sato Y, Yoneda N, et al. α -Fetoprotein-producing gastric carcinoma and combined hepatocellular and cholangiocarcinoma show similar morphology but different histogenesis with respect to SALL4 expression [J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(11):1955-1963.
- [22] Pan L, Liang W, Gu J, et al. Long noncoding RNA DANCR is activated by SALL4 and promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(2):1915-1930.
- [23] Zhang H. Clinical efficacy and prognosis of apatinib in the

treatment of advanced gastric cancer [J]. Family Medicine, 2017, 12(1):44–45.[张红.针对阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后处理[J].家庭医药, 2017, 12(1):44–45.]

[24] Yang YF, Dong XW. Clinical efficacy and prognosis of apatinib in the treatment of advanced gastric cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2017, 32(8):1318–1320.[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.]

[25] Zhu XR, Zhu ML, Wang Q, et al. A case report of targeted therapy with apatinib in a patient with advanced gastric cancer and high serum level of alpha-fetoprotein [J]. Medicine, 2016, 95(37):e4610.

[26] Li J, Qin S, Xu J, 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.

[27] Lin Y, Zhai E, Liao B, et al. Autocrine VEGF signaling promotes cell proliferation through a PLC-dependent pathway and modulates Apatinib treatment efficacy in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(7):11990–12002.

[28] Cheng AL, Guan Z, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status; subset analyses of the phase III sorafenib Asia-Pacific trial[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(10):1452–1465.

[29] Kim C, Lee JL, Choi YH, et al. Phase I dose-finding study of sorafenib in combination with capecitabine and cisplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric cancer[J]. Invest New Drugs, 2012, 30:306–315.

[30] Koneri K, Hirano 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.

[31] Fang YU, Wang L, Yang N, et al. Successful multimodal therapy for an α -fetoprotein-producing gastric cancer patient with simultaneous liver metastases[J]. Oncol Lett, 2015, 10(5):3021–3025.

[32] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9742):687–698.

[33] 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.

[34] Mawalla B, Yuan X, Luo X. Treatment outcome of anti-angiogenesis through VEGF-pathway in the management of

gastric cancer: a systematic review of phase II and III clinical trials[J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1):21.

[35] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, 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.

[36] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11):1224–1235.

[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] Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6):717–726.

[39] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10111):2461–2471.

[40] Feng JH, Qin SK, Wang L. Research status and progress of apatinib mesylate[J]. Chinese Clinical Oncology, 2017, 22(4):345–356.[冯久桓,秦叔逵,王琳.甲磺酸阿帕替尼的研究现状与进展[J].临床肿瘤学杂志, 2017, 22(4):345–356.]

[41] Mi YJ, Liang YJ, Huang HB, et al. Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters [J]. Cancer Res, 2010, 70(20):7981–7991.

[42] Stag J, Loi S, Divisekera U, et al. Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(17):7142–7147.

[43] Alsina M, Moehler M, Hierro C, et al. Immunotherapy for Gastric Cancer: A Focus on Immune Checkpoints[J]. Target Oncol, 2016, 11(4):469–477.

[44] D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(3):416–426.

[45] Gourd E. Nivolumab plus ipilimumab in metastatic colorectal cancer[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(3):e139.