

酪氨酸蛋白激酶7在胃腺癌中的表达及临床意义

叶志强, 张谢夫, 刘涛, 董新华, 郭鲁伟

叶志强, 张谢夫, 刘涛, 董新华, 郭鲁伟, 郑州大学第一附属医院胃肠外科 河南省郑州市 450052

叶志强, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的基础与临床研究。

作者贡献分布: 此课题由张谢夫与叶志强共同设计; 研究过程由叶志强、张谢夫、刘涛、董新华及郭鲁伟共同完成; 数据分析与论文写作由叶志强与刘涛完成。

通讯作者: 张谢夫, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院胃肠外科. zhangxiefu@medmail.com.cn
电话: 0371-67967131

收稿日期: 2015-04-18 修回日期: 2015-05-12

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-07-18

Clinical significance of expression of protein tyrosine kinase 7 in gastric adenocarcinoma

Zhi-Qiang Ye, Xie-Fu Zhang, Tao Liu, Xin-Hua Dong, Lu-Wei Guo

Zhi-Qiang Ye, Xie-Fu Zhang, Tao Liu, Xin-Hua Dong, Lu-Wei Guo, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xie-Fu Zhang, Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zhangxiefu@medmail.com.cn

Received: 2015-04-18 Revised: 2015-05-12

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-07-18

Abstract

AIM: To explore the role of protein tyrosine kinase 7 (PTK7) in gastric adenocarcinoma (GAC).

METHODS: A total of 210 GAC tissue samples and 30 normal gastric mucosal tissues were obtained from patients who underwent D2/D3 lymphadenectomy. Immunohistochemical method was used to detect the expression

of PTK7 in GAC tissues and normal gastric mucosa tissues. The correlations of expression of PTK7 in GAC with clinical characteristics and 3-year survival rate in GAC patients were analyzed.

RESULTS: In GAC tissues and normal gastric mucosa tissues, the expression of PTK7 differed significantly (87.14% vs 22.86%, $P < 0.05$). In GAC tissues, the expression of PTK7 has no significant correlation with gender, age, tumor location or size ($P > 0.05$), but was significantly correlated with Lauren classification ($P = 0.011$), differentiation ($P = 0.039$), invasion depth ($P = 0.025$) and distant metastasis ($P = 0.034$). In GAC patients, positive expression of PTK7 was associated with a poorer 3-year survival rate compared with patients with negative expression of PTK7 (39.89% vs 62.96%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of PTK7 in GAC is higher than that in normal gastric mucosa tissues, and high expression of PTK7 is related to clinical pathological characteristics. PTK7 may be a useful biomarker to predict the prognosis for patients with GAC. PTK7 might be a potential therapeutic target for GAC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric adenocarcinoma; Immunohistochemical; Survival rate; Protein tyrosine kinase 7

Ye ZQ, Zhang XF, Liu T, Dong XH, Guo LW. Clinical significance of expression of protein tyrosine kinase 7 in gastric adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(20): 3213-3218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3213.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i20.3213>

■背景资料

胃癌(gastric carcinoma, GC)是人类第五大恶性肿瘤,由于其诊断发现较晚以及其复杂的致病因素,使其5年生存率一直不尽如人意,其中胃腺癌(gastric adenocarcinoma, GAC)占GC患者的90%以上。酪氨酸蛋白激酶7(protein tyrosine kinase 7, PTK7)是一种缺乏催化活性的受体蛋白酪氨酸激酶,有文献报道PTK7与肿瘤的发生、发展和浸润有关,且PTK7在肺癌、结肠癌、乳腺癌、食管鳞状细胞癌中均出现高表达,与患者预后差有关。但国内外对于PTK7与GAC的关系的明确研究较为少见。

■同行评议者

肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

■ 研究前沿

PTK7是一种缺乏催化活性的受体蛋白酪氨酸激酶, 体外实验证明了PTK7在肿瘤细胞核内皮细胞的迁移中发挥着重要的作用, 在许多肿瘤中, PTK7出现高表达。但对于PTK7与GC的关系研究尚少。本文基于此, 对PTK7与GAC的关系进行相关临床研究, 以明确他们之间的关系, 为以后治疗提供依据。

摘要

目的: 研究酪氨酸蛋白激酶7(protein tyrosine kinase 7, PTK7)在胃腺癌(gastric adenocarcinoma, GAC)中的表达及临床意义。

方法: 收集210例接受D2/D3胃癌根治术GAC患者的手术切除标本以及30例正常癌旁胃黏膜组织, 免疫组织化学Envision法检测PTK7在GAC组织及正常组织中表达差异, 分析PTK7在GAC中的表达差异与患者临床病理资料以及3年生存率之间的关系。

结果: PTK7在GAC中的阳性表达明显比正常组织中高(87.14% vs 22.86%, $P < 0.05$)。在GAC中, PTK7的表达与患者的性别, 年龄, 肿瘤位置及大小无关($P > 0.05$), 与肿瘤的Lauren分型($P = 0.011$), 分化程度($P = 0.039$), 浸润深度($P = 0.025$)和是否转移($P = 0.034$)相关, PTK7阴性表达患者3年生存率更高(39.89% vs 62.96%, $P < 0.05$)。

结论: (1)PTK7在GAC组织中的表达水平显著高于其正常的胃黏膜组织; (2)PTK7的高表达与GAC的临床病理特征密切相关; (3)PTK7可能成为评价GAC患者预后的指标; (4)PTK7可能成为潜在的GAC早期诊断分子标志物或治疗靶点。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃腺癌; 免疫组织化学; 生存率; 酪氨酸蛋白激酶7

核心提示: 酪氨酸蛋白激酶7(protein tyrosine kinase 7, PTK7)虽然与肿瘤的发生、发展有关, 并且与多种肿瘤有密切关系, 但在胃癌中研究较少; 本文基于此, 对PTK7与胃腺癌(gastric adenocarcinoma, GAC)之间的关系进行研究, 以致其可能成为作为诊断、治疗、评估GAC预后的一个新的治疗。

叶志强, 张谢夫, 刘涛, 董新华, 郭鲁伟. 酪氨酸蛋白激酶7在胃腺癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(20): 3213-3218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3213.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i20.3213>

■ 相关报道

Shin等发现下调PTK7基因可以降低食管癌鳞状细胞癌的致瘤性, 并在ESCC细胞系中建立的PTK7的模型中证实了这一结果。

较晚以及其复杂的致病因素可能是5年生存率一直不尽如人意的原因^[3-5]。GC患者90%以上为胃腺癌^[6](gastric adenocarcinoma, GAC)。酪氨酸蛋白激酶7(protein tyrosine kinase 7, PTK7)是一种缺乏催化活性的受体蛋白酪氨酸激酶, 与肿瘤的发生、发展和浸润有关^[7-9], PTK7在肺癌、结肠癌、乳腺癌、食管鳞状细胞癌中均出现高表达^[10-12], 且与患者预后差有关^[13,14]。但国内外少见PTK7与GAC的关系, 本研究旨在探讨PTK7在GAC中的表达及其临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院胃肠外科GAC患者210例手术标本及30例癌旁正常组织, 2010-01/2011-12进行D2或D3标准胃癌根治术。研究对象均接受了标准的淋巴结清扫; 均按照指南行术前常规辅助检查, 所有患者在进行手术之前未曾接受过放疗、中医和西医治疗等, 术后标本经2名及以上资深专家证明为GAC。患者知情并签字同意, 医院和学校伦理委员会书面批准。本研究所有GAC患者均随访36 mo以上, 临床病理资料完整可查, GAC患者临床病理及病历资料从医院病历系统中获取。210例患者平均年龄为59.33岁±10.71岁, 男112例, 女98例。肿瘤位置位于贲门69例, 胃体68例, 胃底73例; 肿瘤大小, 5 cm及以上79例, 5 cm以下131例; Lauren分型肠型151例, 弥漫型41例, 混合型18例; 高分化52例, 中分化80例, 低分化78例; 浸润深度T₁T₂期56例, T₃T₄期154例。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测及相关分析: 采用免疫组织化学Envision法检测PTK7在210例GAC组织及30例正常的癌旁组织中的表达情况, 分析GAC患者的PTK7表达与临床病理资料(患者性别、年龄、肿瘤大小位置、Lauren分型、分化程度、浸润深度和有无转移)的关系, 分析GAC患者组织与正常组织中PTK7表达的差异, 分析GAC患者PTK7阴性表达组与阳性表达组3年生存率的差异。

1.2.2 免疫组织化学结果判定: 运用Greenspan半定量分析法, 观察随机选取的5个高倍镜视野, 并且人工计数细胞数100个/高倍镜视野, 用着色细胞数及颜色深浅计分, 用两种计分乘积来判定结果即二级计分法, 具体方法如

0 引言

数年来, 胃癌(gastric carcinoma, GC)的发病率有下降趋势, 但由于GC所引起的死亡仍然高居所有恶性肿瘤的第2位^[1,2]。GC的诊断发现

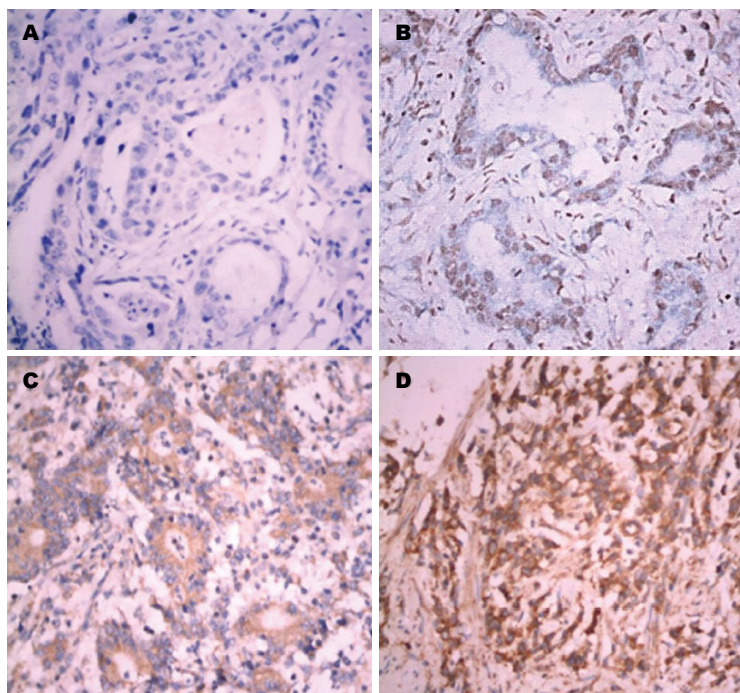


图 1 PTK7在胃腺癌组织中的表达(IHC × 400). A: PTK7在高分化腺癌中阴性表达(-); B: PTK7在高分化腺癌中弱阳性表达(+); C: PTK7在中分化腺癌中阳性表达(++); D: PTK7在低分化腺癌中强阳性表达(+++). PTK7: 酪氨酸蛋白激酶7.

创新点

虽然很多文献证实PTK7与肿瘤的发生、发展和浸润有关,并且在肺癌、食管癌、结肠癌、乳腺癌中均出现高表达,但对于PTK7与GAC之间的关系在国内少有文献报道.本文基于此,研究PTK7与GAC之间的表达及其临床的意义.

表 1 PTK7在胃腺癌和胃正常组织中表达的百分比n(%)

类别	PTK7		P值
	阴性	阳性	
胃腺癌组织	27(12.86)	183(87.14)	0.0121
正常胃组织	10(33.33)	20(66.67)	

¹Fisher确切概率法; PTK7: 酪氨酸蛋白激酶7.

下: 阳性细胞计数<10%计0分, 10%-25%计1分, 26%-50%计2分, >50%计3分, 细胞着色强度: 棕褐色、棕黄色、淡黄色, 不着色分别计3、2、1和0分. 积分结果≤1为阴性, >1为阳性.

1.2.3 术后随访: 术后复查血常规、肝功能和肿瘤标志物, 在前2年应每月1次病史询问, 并由主治以上职称医生行系统的体格检查, 然后每半年检查1次, 术后3年内至少1次/6 mo的胸腹部CT扫描检查, 胃镜或者超声胃镜检查至少每年1次, 总共3年. 随访方式采用住院复查、电话随访以及门诊随访. PTK7阳性组随访时间6-36 mo, 中位随访时间为25 mo, 12例患者失访, 失访率为6.42%(12/183); PTK7阴性组患者随访时间为11-36 mo, 中位随访时间为30 mo, 2例患者失访, 失访率为7.41%(2/27). 随访止于2015-01-01, 患者死亡或失访亦随访终止.

统计学处理 实验数据采用SPSS17.0软件包进行分析. 连续变量采用t检验, 相关性分析采用配对四格表的关联性分析, 临床病理因素

间的关系进行 χ^2 检验, Kaplan-Meier法和Log-rank检验行生存分析. $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 GAC组织以及正常胃黏膜组织中PTK7的表达情况 PTK7主要表达于GAC细胞核及细胞质中(图1), 在GAC组织以及正常胃黏膜组织中PTK7阳性表达分别为87.14%(183/210)和66.67%(20/30), PTK7在GAC组织中的阳性表达明显高于在正常胃黏膜中的表达, 差异具有统计学意义($P=0.012$)(表1).

2.2 PTK7的表达与GAC患者的临床病理因素之间的关系 GAC患者中, PTK7的表达与患者的年龄、性别、肿瘤大小及位置无关, 与组织的Lauren分型、分化程度高低、浸润深度和是否有转移相关(表2).

2.3 PTK7阳性表达与阴性表达的GAC患者远期生存率 GAC患者PTK7阴性表达与阳性表达患者的3年生存率(62.96% vs 39.89%, $P<0.05$). Kaplan-Meier法和Log-rank检验行生存分析, GAC患者中, PTK7阴性表达与阳性表达组患者显示为不同生存曲线($\chi^2=4.851$, $P=0.028$)(图2).

3 讨论

据世界卫生组织统计, GC发生仍然非常流行, 其发生率仍然排在人类恶性肿瘤的第5位^[15].

应用要点

根据PTK7在GC中的表达情况, 可将PTK7作为评估GAC预后的一个新的指标, PTK7也可能成为将来GAC治疗的一个新的靶点, 同时PTK7还可能成为临床上早期诊断的标志物之一.

表 2 PTK7在胃腺癌中的表达

临床参数	PTK7		// χ^2 值	P值
	阴性	阳性		
年龄(岁)	59.33 ± 10.71	59.67 ± 11.41	1.550	0.122
性别[n(%)]			0.437	0.508
男	16(14.2)	96(85.8)		
女	11(11.2)	87(88.8)		
部位[n(%)]			0.255	0.880
贲门	10(14.49)	59(85.51)		
胃体	8(11.76)	60(88.24)		
胃底	9(12.32)	64(87.68)		
肿瘤大小[n(%)]			0.004	0.947
<5 cm	17(12.98)	114(87.02)		
≥5 cm	10(12.65)	69(87.35)		
Lauren分型[n(%)]			6.640	0.011
肠型	25(16.56)	126(83.44)		
弥漫型	2(4.87)	39(95.13)		
混合型	0(0.00)	18(100.00)		
分化[n(%)]			6.468	0.039
高分化	12(23.08)	40(76.82)		
中分化	10(14.29)	70(85.71)		
低分化	6(7.70)	72(92.30)		
浸润程度[n(%)]			5.007	0.025
T ₁ , T ₂	12(21.43)	44(78.57)		
T ₃ , T ₄	15(9.74)	139(90.33)		
pTNM分期[n(%)]			5.049	0.025
I, II	16(19.27)	67(80.73)		
III, IV	11(8.66)	116(91.34)		
远处转移[n(%)]				0.034 ¹
无	26(15.12)	146(84.88)		
有	1(2.63)	37(97.37)		

¹Fisher确切概率法; PTK7: 酪氨酸蛋白激酶7.

实现R0切除和标准的淋巴结清扫对于GC患者的生存仍具有重要意义^[16-18]. 近年来, 研究^[17,19,20]表明积极的化疗, 特别是新辅助化疗可以降低GAC患者的临床分期, 缩小肿瘤体积, 增加患者手术实现R0切除的几率, 提高患者的总生存率和无病生存率, 但患者的生存率仍然很低, 尤其是T₃₋₄期GC患者, 无论是否有淋巴结转移, 即使进行了R0切除后, 使30%-50%的GAC患者得到治愈, 术后5年生存率却仅为8%-26%^[21-23]. 不健康的生活方式以及环境的严重污染, GAC患者的数量仍在增加, 因此, 如何早期发现诊断GAC就显得尤为重要^[24,25].

PTK7由7个免疫球蛋白样子的环外域, 催化活性的酪氨酸蛋白域和跨膜结构域, 人类PTK7基因位于染色体6p21.1-p12.2, PTK7基

因是由20个外显子构成的^[26]. 体外实验证明了PTK7在肿瘤细胞核内皮细胞的迁移中发挥着重要的作用^[27,28], 在许多肿瘤中, PTK7出现高表达^[29].

总之, PTK7在GAC患者的癌旁正常组织中的表达显著比GAC组织中少, 在GAC患者中, PTK7阴性表达比PTK7阳性表达的GAC患者3年生存率更高, PTK7的高表达与GAC患者的性别、年龄、肿瘤大小以及位置无关, 而与GAC患者的Lauren分型, GAC瘤细胞分化程度, 患者的pTNM分期以及是否有淋巴结转移有关, 而Lauren分型, 肿瘤细胞分化程度, 肿瘤pTNM分期以及是否有淋巴结转移都与GAC患者预后有着千丝万缕的关系. 因此, PTK7在GAC患者中的表达情况可以作为评估GAC预

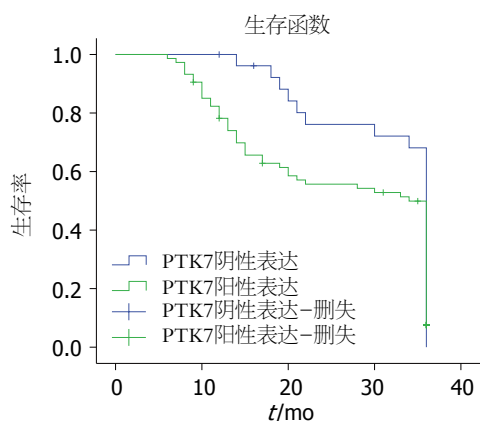


图 2 GAC患者PTK7阴性表达与PTK7阳性表达累积生存率. PTK7: 酪氨酸蛋白激酶7; GAC: 胃癌。

后的一个新指标, 而PTK7则可能成为GAC治疗新的靶点, PTK7也可能成为GAC早期诊断的标志物。

4 参考文献

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504 [PMID: 9167458 DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2]
- Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29 [PMID: 10449602]
- Hansson LE, Sparén P, Nyrén O. Survival in stomach cancer is improving: results of a nationwide population-based Swedish study. *Ann Surg* 1999; 230: 162-169 [PMID: 10450729 DOI: 10.1097/0000658-199908000-00005]
- Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 17-20 [PMID: 16440411]
- Okines AF, Reynolds AR, Cunningham D. Targeting angiogenesis in esophagogastric adenocarcinoma. *Oncologist* 2011; 16: 844-858 [PMID: 21632459 DOI: 10.1634/thenocologist.2010-0387]
- Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 915-925 [PMID: 14685170 DOI: 10.1038/nrm1261]
- Golubkov VS, Prigozhina NL, Zhang Y, Stoletov K, Lewis JD, Schwartz PE, Hoffman RM, Strongin AY. Protein-tyrosine pseudokinase 7 (PTK7) directs cancer cell motility and metastasis. *J Biol Chem* 2014; 289: 24238-24249 [PMID: 25006253 DOI: 10.1074/jbc.M114.574459]
- Jin N, Siddiqui RA, English D, Rhoades RA. Communication between tyrosine kinase pathway and myosin light chain kinase pathway in smooth muscle. *Am J Physiol* 1996; 271: H1348-H1355 [PMID: 8897927]
- Hunter T, Cooper JA. Protein-tyrosine kinases. *Annu Rev Biochem* 1985; 54: 897-930 [PMID: 2992362 DOI: 10.1146/annurev.bi.54.070185.004341]
- Endoh H, Tomida S, Yatabe Y, Konishi H, Osada H, Tajima K, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Prognostic model of pulmonary adenocarcinoma by expression profiling of eight genes as determined by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* 2004; 22: 811-819 [PMID: 14990636 DOI: 10.1200/JCO.2004.04.109]
- Na HW, Shin WS, Ludwig A, Lee ST. The cytosolic domain of protein-tyrosine kinase 7 (PTK7), generated from sequential cleavage by a disintegrin and metalloprotease 17 (ADAM17) and γ -secretase, enhances cell proliferation and migration in colon cancer cells. *J Biol Chem* 2012; 287: 25001-25009 [PMID: 22665490 DOI: 10.1074/jbc.M112.348904]
- Prebet T, Lhoumeau AC, Arnoulet C, Aulas A, Marchetto S, Audebert S, Puppo F, Chabannon C, Sainty D, Santoni MJ, Sebbagh M, Summerour V, Huon Y, Shin WS, Lee ST, Esterni B, Vey N, Borg JP. The cell polarity PTK7 receptor acts as a modulator of the chemotherapeutic response in acute myeloid leukemia and impairs clinical outcome. *Blood* 2010; 116: 2315-2323 [PMID: 20558616 DOI: 10.1182/blood-2010-01-262352]
- Speers C, Tsimelzon A, Sexton K, Herrick AM, Gutierrez C, Culhane A, Quackenbush J, Hilsenbeck S, Chang J, Brown P. Identification of novel kinase targets for the treatment of estrogen receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6327-6340 [PMID: 19808870 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1107]
- Shin WS, Kwon J, Lee HW, Kang MC, Na HW, Lee ST, Park JH. Oncogenic role of protein tyrosine kinase 7 in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2013; 104: 1120-1126 [PMID: 23663482 DOI: 10.1111/cas.12194]
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 274s-275s [PMID: 14645409 DOI: 10.1200/JCO.2003.09.172]
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
- Sakamoto J. Neoadjuvant chemotherapy: a standard treatment for locally advanced gastric cancer in the near future? *Gastric Cancer* 2003; 6: 131-133 [PMID: 14520524 DOI: 10.1007/s10120-003-0254-3]
- Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Imamura H, Fujitani K, Oshita H, Ito S, Kawashima Y, Fukushima N. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 1015-1022 [PMID: 19644974 DOI: 10.1002/bjs.6665]
- 谢振山, 张谢夫, 刘光辉, 刘涛, 董新华, 杨振. 应用多西他赛联合S-1新辅助化疗方案治疗可切除的进展期胃癌的疗效. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5334-5338
- Macdonald JS. Role of post-operative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg*

■名词解释

酪氨酸蛋白激酶7(PTK7): 是在结肠癌细胞系中分解而发现的, 也被叫结肠癌激酶4(colon carcinoma kinase 4), 是一种缺乏催化活性的受体蛋白酪氨酸激酶, 是PTK7/Otk的共同受体, 在许多肿瘤中出现高表达, 包括肺癌、结肠癌、食管癌、乳腺癌等; 并且与肿瘤的发生有着千丝万缕的关系。

同行评价

PTK7在GAC中的表达及临床意义的研究报道不多, 作者研究显示其可以作为评估GAC预后的一个新指标, 治疗新的靶点, 早期诊断的标志物, 为进一步临床研究提供了基础。

- Oncol* 2005; 90: 166-170 [PMID: 15895449 DOI: 10.1002/jso.20223]
- 22 Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Motohashi H, Karpeh MS, Brennan MF. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000; 89: 2237-2246 [PMID: 11147594 DOI: 10.1002/1097-0142(20001201)89: 11<2237:: AID-CNCR12>3.0.CO; 2-9]
- 23 Theuer CP, Kurosaki T, Ziogas A, Butler J, Anton-Culver H. Asian patients with gastric carcinoma in the United States exhibit unique clinical features and superior overall and cancer specific survival rates. *Cancer* 2000; 89: 1883-1892 [PMID: 11064344 DOI: 10.1002/1097-0142(20001101)89: 9<1883:: AID-CNCR3>3.3.CO; 2-8]
- 24 Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Messano A, Pinto E. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999; 57: 55-62 [PMID: 10394126 DOI: 10.1159/000012001]
- 25 Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-923 [PMID: 1707989]
- 26 Jung JW, Ji AR, Lee J, Kim UJ, Lee ST. Organization of the human PTK7 gene encoding a receptor protein tyrosine kinase-like molecule and alternative splicing of its mRNA. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1579: 153-163 [PMID: 12427550 DOI: 10.1016/S0167-4781(02)00536-5]
- 27 Golubkov VS, Strongin AY. Insights into ectodomain shedding and processing of protein-tyrosine pseudokinase 7 (PTK7). *J Biol Chem* 2012; 287: 42009-42018 [PMID: 23095747 DOI: 10.1074/jbc.M112.371153]
- 28 Shin WS, Maeng YS, Jung JW, Min JK, Kwon YG, Lee ST. Soluble PTK7 inhibits tube formation, migration, and invasion of endothelial cells and angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 371: 793-798 [PMID: 18471990 DOI: 10.1216/j.bbrc.2008.04.168]
- 29 Jin J, Ryu HS, Lee KB, Jang JJ. High expression of protein tyrosine kinase 7 significantly associates with invasiveness and poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e90247 [PMID: 24587299 DOI: 10.1371/journal.pone.0090247]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

