

위선암에서 Matrix Metalloproteinase-2, Cathepsin D 및 E-cadherin의 발현

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, ¹임상병리학교실

이상권 · 박승철 · 김원우 · 김 욱 · 이교영¹ · 전해명 · 김응국 · 고용복

Expression of Matrix Metalloproteinase-2, Cathepsin D and E-cadherin in Human Gastric Adenocarcinomas

Sang Kuon Lee, M.D., Seung Cheol Park, M.D., Won Woo Kim, M.D., Wook Kim, M.D., Kyo Young Lee, M.D.¹, Hae Myung Jeon, M.D., Eung Kook Kim, M.D. and Yong Bok Koh, M.D.

Departments of Surgery and ¹Clinical Pathology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: The prognosis of gastric cancer depends on the depth of invasion, lymph-node metastasis, invasion to adjacent tissues, and distant metastasis. Recently, it is known that tumor-associated proteases and adhesion molecules have been shown to play a relevant role in the process of progression and metastasis. The purpose of our study was to demonstrate the value of MMP-2 (matrix metalloproteinase), cathepsin D and E-cadherin as prognostic factors.

Materials and Methods: In this study, formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks from 69 patients with gastric cancer were immunohistochemically studied using antibodies to MMP-2, cathepsin D, and E-cadherin, and their expressions were analyzed according to the pathologic stage, lymph-node metastasis, histological differentiation, and patient survival. The medical records of these patients were retrospectively reviewed.

Results: Increased expression of MMP-2 significantly correlated with advanced pathologic stage ($P=0.026$). Patients with lymph-node metastasis also had increased expression of MMP-2. Those patients with increased expression of MMP-2 showed a poorer survival; nevertheless, it was not statistically significant. Increased expression of cathepsin D

significantly correlated with advanced pathologic stage ($p=0.029$). However, no correlation was observed between advanced pathologic stage and either lymph-node status or histological differentiation. Patients with increased expression of cathepsin D had a poorer survival, but that result was not statistically significant. No association was found between reduced expression of E-cadherin and pathologic stage, lymph-node status, or histological differentiation. Also, no correlation was found between the expression of E-cadherin and survival. In addition, when a combination of MMP-2 and cathepsin D expressions was analyzed, if both were negative, the survival seems to be longer, but it was not statistically significant.

Conclusions: In patients with gastric cancer, expressions of MMP-2 and cathepsin D correlated with tumor stage; therefore, they may be considered as prognostic factors. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2002;2:151-156)

Key Words: Stomach cancer, Prognostic factor, Protease, Adhesion molecule

중심 단어: 위암, 면역조직화학염색, 예후인자, 단백질분해효소, 세포간 접착분자

서 론

현재까지 위암의 예후인자로서 위벽 침윤도와 림프절 전이, 주변장기 및 원위부 전이 등이 중요한 인자로 알려져 있고, 또한 Lauren분류나 세포의 분화도, 림프/정맥침범 비율 등도 예후에 결정적인 영향을 미치며 가족성위암증후군 (familial gastric cancer syndrome)처럼 유전요인의 중요성도 부각되고 있다.(1) 악성 종양의 침범이나 전이 과정에 관여하는 인자로서 성장인자나 암유전자의 생산물, 단백질분해효소(protease), 세포간 접착분자(adhesion molecule) 등이 있는 것으로 알려져 있는데, 이미 알려진 위험인자로는 plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)이 있고 중점적으로 연구 대상인 인자로는 종양지표자인 CA 72-4와 CEA의 조합, 종양관련 단백질분해효소인 cathepsin D와 matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), 세포간 접착분자인 E-cadherin 및 ICAM, 유

책임저자 : 김 욱, 경기도 부천시 원미구 소사 2동
가톨릭대학교 성가병원 외과, 422-050
Tel: 032-340-2036 Fax: 032-340-2668
E-mail: luisleeyism@hanmail.net

접수일 : 2002년 6월 3일, 게재승인일 : 2002년 7월 20일

전자관련인자인 *c-erbB-2*, *ras*, *p53* 등이 있다.(2)

MMP-2는 종양의 침윤 및 전이에 관련하는 주요 단백질 효소(3)로 대장암을 비롯해 위암, 유방암, 방광암, 난소암, 전립선암(4) 등 여러 악성 종양에서 발견되는 것으로 알려져 있다. 특히 위암과 관련해 종양의 진행과 림프절 전이가 MMP-2의 발현과 관련이 있다고 알려져 있다.(5) E-cadherin은 칼슘의존성 세포간 접착분자로 세포막 관통 당단백질(transmembrane glycoprotein)로 구성되어 있고 정상조직 구조의 세포막 형성과 유지에 매우 중요한 역할을 담당하고 있다. E-cadherin의 발현 감소는 세포간 결합의 붕괴와 관련되는 것으로 알려져 있다.(6) 위암에서 E-cadherin은 종양 침윤, 원격 전이 및 불량한 예후와 관련이 있는 것으로 되어 있다.(7) Cathepsin D는 위를 비롯한 다양한 조직에 분포하는 아스파라긴산 단백질효소로서 정상세포의 리소좀(lysosome) 내에 작용한다.(8) 실험적으로 밝혀진 바에 의하면 cathepsin D는 세포분열을 촉진하는 기능과 세포의 기질을 용해하는 기능이 있는 것으로 알려져 있어 cathepsin D가 종양의 침윤 및 전이 등에 관여할 것이라고 추측되고 있고, 특히 유방암에서는 cathepsin D의 발현이 독립적인 예후인자로 입증되어 있고,(2) 위암에서도 cathepsin D는 무질환 생존율과 관련이 있다고 보고되어 있다.(9)

본 연구에서는 MMP-2, E-cadherin 및 cathepsin D에 대한 면역조직화학적 방법을 사용하여 위암의 병기, 림프절 전이 유무 및 세포 분화도에 따른 발현도를 조사하고, 더 나아가 어떤 인자가 독립적인 예후변수로 작용할 수 있는지 분석해 보고자 한다.

방 법

1) 재료

가톨릭대학교 의과대학 부속 병원에서 1993년부터 1996년까지 위선암종으로 진단 받고 위절제술을 시행한 환자의 파라핀 포매 위암종 조직 중에서 보관상태가 양호한 69예를 연구대상으로 하였다. 위암의 병기, 림프절 전이 여부, 세포의 분화도 및 생존기간을 조사하고, 대조군으로는 정상 위조직을 이용하였다. 위암의 병기는 International Union Against Cancer (UICC, 1997)에 기준하여 분류하였다. 추적 조사 기간은 평균 51.6 (5~89)개월이었다.

2) 면역조직화학 염색검사(Immunohistochemical staining)

파라핀 포매 조직으로부터 5 μ m 두께의 조직 절편을 제작하여 규소로 처리된 슬라이드(Prove on+slide® (Fisher Scientific Co., Pittsburgh, PA, USA) 위에서 시행하였다. Histoclear (National diagnostics, Atlanta, Georgia, USA)와 xylene의 3:1 혼합액에서 5분씩 4회 반복 접촉하여 파라핀을 제거하고 무수알코올에서 15초간 2회, 75% 알코올로 세척하

여 잔여 xylene을 제거하고 합수시켰다. 특히 항원의 노출을 돕기 위하여 citrate buffer solution으로 121°C에서 15분간 가압멸균(autoclave)한 다음 실온으로 식힌 후 Dulbecco's phosphate buffered saline으로 3회 세척하였다. 이후 비특이 반응을 억제하기 위하여 blocking solution (histostain sp for AEC, Zymed Co., South San Francisco, California, USA)으로 2분 처리한 후, 1:100, 1:50, 1:75로 각각 희석한 monoclonal anti-human MMP-2 (NeoMarkers, Fremont, CA, USA), cathepsin-D, E-cadherin (Zymed Inc. South San Francisco, CA, USA) 항체를 40°C에서 20분간 결합시킨 다음 수회 세척 후 biotinylated anti-mouse immunoglobulin (histostain sp for AEC, Zymed Inc., South San Francisco, CA, USA)으로 40°C에서 7분간 처리하고 수회 세척 후 avidin-alkaline phosphatase로 40°C에서 7분간 반응시킨 후 적색의 색소원(chromogen)으로 40°C에서 2~5분간 발색시켜서 세척 후 hematoxylin으로 20초간 대조염색을 시행하고 세척하여 광학 현미경으로 관찰 판독하였다.

3) 염색의 평가

MMP-2의 경우 대조군과 비교할 때 종양세포의 세포질과 종양주위의 섬유모세포가 발현이 거의 되지 않거나 아주 약하게 염색된 때를 음성으로, 절반 이상이 염색된 경우를 양성으로 판독하였고, cathepsin D의 경우 양성 대조로 강하게 발현된 대식세포로 정하여 암종에서 전혀 발현을 하지 않거나 약하게 부분적으로 염색되면 음성으로, 그리고 절반 이상에서 강하게 발현되면 양성으로 정의하였다. E-cadherin의 경우 종양의 세포질 또는 세포막을 따라 적갈색으로 염색되면 양성으로, 종양이 전혀 염색이 안 되거나 불균질하고 약하게 염색되면 음성으로 판독하였다. 염색이 음성인 경우를 발현 감소군으로, 양성인 경우를 발현 유지군으로 정하였다.

판독은 두 명의 독립된 관찰자가 조직을 관찰하여 의견이 일치할 때 그 결과를 채택하였고 서로 판독 결과가 다를 경우 제3자에게 의뢰해서 내린 최종 결론을 채택하였다.

4) 통계적 분석

MMP-2, cathepsin D 및 E-cadherin의 발현과 위암의 병기, 림프절 전이 유무 및 세포 분화도와와의 관련성을 chi-square 검정법, 혹은 Mantel-Haenszel chi-square 검정법으로 분석하였다. 생존율의 차이는 로그순위 검정법(log-rank test)을 이용하여 유의성을 검증하였고 *p*값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) 일반적 특징

대상 환자 69명에서 남자가 43명, 여자가 26명이었고 연

Table 1. Expression of MMP-2, cathepsin D and E-cadherin according to the pathological stage, lymph node status, and histological differentiation

| | Positive expression of MMP-2* | Positive expression of cathepsin D [†] | Reduced expression of E-cadherin |
|-----------------|-------------------------------|---|----------------------------------|
| Stage | | | |
| IA | 2 (11.7%) | 3 (17.6%) | 12 (70.5%) |
| IB | 3 (21.4%) | 5 (35.7%) | 11 (78.5%) |
| II | 5 (35.7%) | 8 (57.1%) | 7 (50.0%) |
| IIIA | 4 (36.3%) | 3 (27.2%) | 8 (72.7%) |
| IIIB | 4 (44.4%) | 5 (55.5%) | 5 (55.5%) |
| IV | 2 (50.0%) | 3 (75.0%) | 3 (75.0%) |
| LN status | | | |
| Negative | 9 (23.0%) | 15 (38.4%) | 24 (61.5%) |
| Positive | 11 (36.6%) | 12 (40.0%) | 22 (73.3%) |
| Differentiation | | | |
| Well | 1 (20.0%) | 2 (40.0%) | 5 (100.0%) |
| Moderate | 3 (25.0%) | 3 (25.0%) | 6 (50.0%) |
| Poor | 16 (30.7%) | 22 (42.3%) | 35 (67.3%) |

*Positive expression of MMP-2 significantly correlated with pathological stage (P=0.026). [†]Positive expression of cathepsin D significantly correlated with pathological stage (P=0.029).

량은 평균 56.3±12.2 (26~80)세이었다. 병기별로는 제IA기가 17명(24.7%), 제IB기가 14명(20.3%), 제II기가 14명(20.3%), 제IIIA기가 11명(15.9%), 제IIIB기가 9명(13.0%), 제IV기가 4명(5.8%)이었다. Borrmann형에 따르면 제0형이 23명(33.3%), 제1형이 3명(4.4%), 제2형이 7명(10.1%), 제3형이 33명(47.8%), 제4형이 3명(4.4%)이었고, 69명 가운데 39명(56.5%)에서는 림프절 전이가 없었고 30명(43.5%)에서는 림프절 전이가 있었다. 세포 분화도별로는 고분화암이 5명(7.2%), 중분화암이 12명(17.4%), 저분화암이 52명(75.4%)이었다. 대상 환자의 5년 생존율은 제IA기가 94%, 제IB기가 84%이었고 제II기가 79%, 제IIIA기가 55%, 제IIIB기가 44%, 그리고 제IV기가 25%이었다(P=0.0004 by log-rank test).

2) MMP-2, cathepsin D 및 E-cadherin의 발현

MMP-2, cathepsin D 및 E-cadherin의 면역조직화학염색(Fig. 1)에서 위암의 병기, 림프절 전이 여부, 세포의 분화도에 따른 발현 결과를 Table 1에 정리하였다. MMP-2의 경우 위암의 병기가 진행될수록 발현이 통계적으로 유의하게 증가되었다(P=0.026). 림프절 전이가 있거나 분화도가 낮을수록 MMP-2의 양성 발현율도 증가하는 경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었다. Cathepsin D도 역시 병기가 높을수

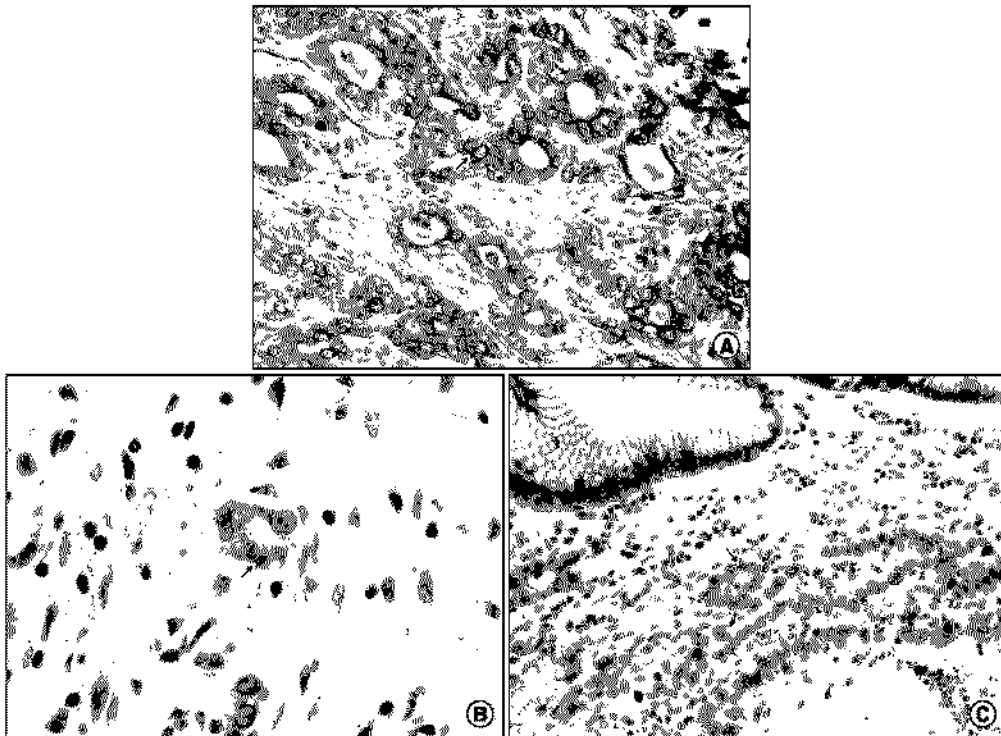


Fig. 1. Immunohistochemical staining of MMP-2, E-cadherin and cathepsin D on gastric adenocarcinoma. (A) MMP-2 is positively expressed in the cellular membrane of cancerous cells (arrow). (B) The cytoplasm and cellular membrane of cancerous cells are positively stained with cathepsin D (arrow). (C) Expression of E-cadherin is reduced in the cytoplasm and cellular membrane of cancer cells (arrow). (A, C ×200, B ×400).

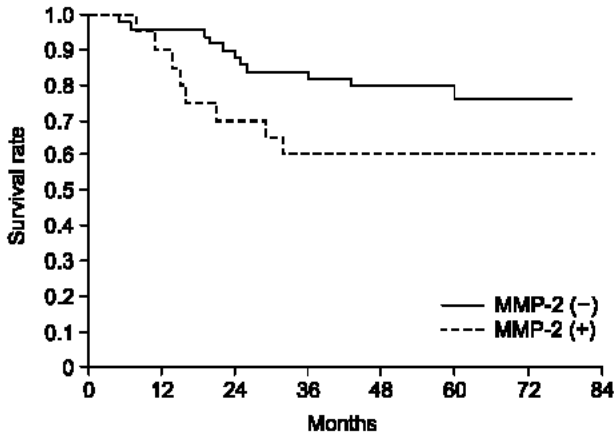


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curve according to the expression of MMP-2. Positive staining did not significantly correlated with patient survival (P=0.1092).

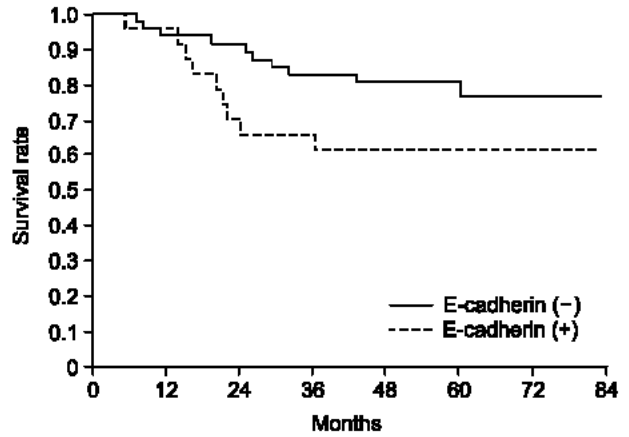


Fig. 4. Kaplan-Meier survival curve according to the expression of E-cadherin. Reduced expression did not significantly correlated with patient survival (P=0.1056).

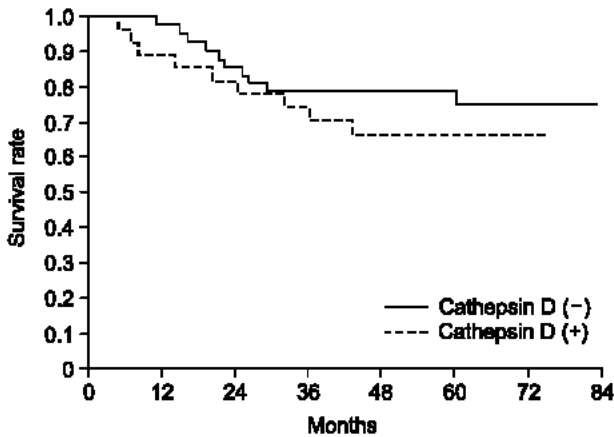


Fig. 3. Kaplan-Meier survival curve according to the expression of cathepsin D. Positive expression did not significantly correlated with patient survival (P=0.3419).

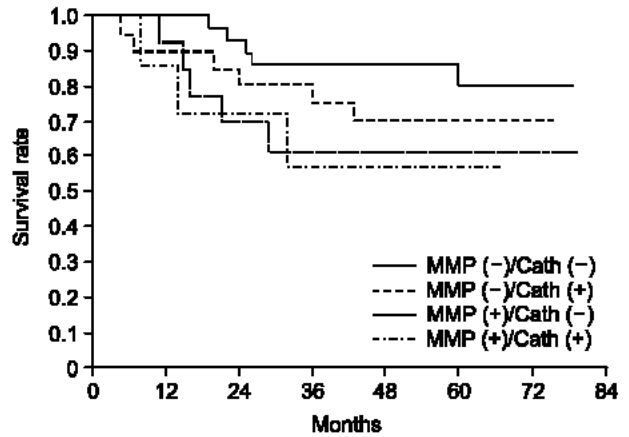


Fig. 5. Kaplan-Meier survival curve according to the expression of MMP-2 and cathepsin D. Positive expressions of both MMP-2 and cathepsin D did not significantly correlated with patient survival (P=0.3015).

록 발현이 유의하게 증가되었다(P=0.029).

3) 생존율과의 관계

MMP-2 발현에 따른 생존율을 Kaplan-Meier법으로 분석해 본 결과 MMP-2 발현이 양성이면 생존율이 낮았지만 통계적으로는 유의하지 않았다(Fig. 2). Cathepsin D도 양성이면 생존율이 낮았지만 역시 통계적 의의는 없었다(Fig. 3). E-cadherin은 발현이 유지되면 생존율이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 4). 발현 양성률과 임상적 병기와 의미 있는 상관관계를 보인 MMP-2와 cathepsin D를 조합하여 생존율과의 관계를 조사해 본 바, 비록 양자가 모두 음성일 때 생존율이 가장 높았고 모두 양성일 때 생존율이 가장 낮았으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 5).

고 찰

암 환자에서 암세포의 전이는 사망의 가장 흔한 원인이다. 최근에는 종양의 전이와 진행과정에 세포의 기질 분해 효소가 깊이 관여하고 있다고 보고되고 있다.(10) 최근 18년 동안 발표된 위암의 예후인자와 관련된 논문 200여종을 조사한 바 있는 Allgayer 등(2)은 현재까지 많은 연구가 진행되어 온 인자들 가운데 PAI-1, c-erbB-2, cathepsin D, MMP-2, CD44, E-cadherin, p53, cripto 등이 일부 이미 예후 인자로 주목되고 있거나 혹은 새로운 예후변수로 인정될 것이라고 예측하고 있다.

세포의 기질을 용해하는 효소인 MMP는 1962년 최초로 발견된 이후 현재까지 크게 16종류의 아형들이 있는 것으

로 알려져 있으며 그중 MMP-2와 MMP-9은 악성종양에서 특이적으로 발현되는 것으로 알려져 있고 collagen의 기저막을 분해하여 악성종양세포 전이와 침윤에 관여하는 기전이 밝혀져 있다.(11) 특히 MMP-2는 대표적인 악성종양세포의 표적물질로 악성종양에서는 활성화되지 않으며 악성종양에서 종양의 침윤이 시작되는 초기 단계부터 활성화되는 것으로 보고되고 있다.(12) 위암에서 MMP-2의 양성 발현은 환자의 생존율과 유의하게 관련이 있어 불량한 예후인자라고 Sier 등(13)이 보고하였고 정 등(14)도 MMP-1, MMP-2, MMP-3 및 type IV collagen의 발현이 위선암종에서 생존기간 단축과 발현양상 간에 유의한 상관관계가 있다고 하였다. 한편, Mizutani 등(15)은 위암에서 MMP-1과 MMP-2가 암세포의 복강 내 파종과 관련이 있다고 하였고, MMP-1과 MMP-2에 대한 항체를 투여하여 암침윤의 억제 효과를 보고하였다. 본 연구에서도 위암에서의 MMP-2 양성 발현은 위암 병기가 진행될수록 증가하여 예후인자로서의 의의가 있을 것으로 생각된다. 또한 림프절 전이가 있을수록 MMP-2의 양성률도 증가하는 것을 관찰할 수 있어 예후인자로서의 유용성을 시사하였다.

Cathepsin D는 리소좀(lysosome) 내에 작용하는 단백질효소로 Allgayer 등(16)은 위암에서의 cathepsin D의 발현은 무병기간과 관련된 독립적 변수라고 주장하였다. 이밖에 Ikeguchi 등(17)도 위암세포에서 cathepsin D의 고발현은 장형과 미만형 모두에서 불량한 예후와 관련이 있다고 보고하였다. 본 연구에서도 위암에서의 cathepsin D의 발현과 위암의 병기와의 관계가 유의하게 있는 것으로 관찰되었다. 그러나 생존율과의 유의성은 확인할 수 없었다. 국내외 또 다른 연구에서도 cathepsin D의 발현이 예후인자로서의 유의성을 입증하지 못하였다.(18)

E-cadherin은 세포간 접착분자로 E-cadherin의 발현 감소는 암조직의 분화도, 침윤, 전이, 예후와 밀접한 관계를 갖게 된다.(6) Jawhari 등(19)은 E-cadherin-catenin의 발현 감소 또는 소실은 불량한 예후와 관련이 있다고 보고하였고 Hiscox와 Jiang(20)은 E-cadherin-catenin복합체가 직장대장암의 나쁜 예후인자라고 하였다. E-cadherin의 발현 감소나 소실은 조기 위암에서도 나타날 수 있는데 ECG IIb와 IIc에서 더 흔히 관찰된다고 한다.(21) 국내의 한 연구에서도 E-cadherin/ β -catenin의 비정상적 발현이 위암의 불량한 예후인자라고 하였다.(22) 하지만 E-cadherin의 세포막 발현 감소가 림프절 전이와 관련이 있으나 생존율과의 상관관계는 관찰되지 않았다는 보고도 있다.(23) 본 연구에서도 위암의 병기, 림프절 전이 유무 및 세포 분화도와 E-cadherin과의 연관성은 관찰되지 않았고 생존율과의 관계도 입증할 수 없었다.

본 연구에서 MMP-2와 cathepsin D의 발현이 위암의 병기와 유의하게 관계가 있는 것으로 나타났지만 생존율과의 관계의 유의성을 입증할 수가 없어 MMP-2와 cathepsin D를

조합하여 생존율을 조사해 보았다. 양측이 모두 음성일 때 생존율이 높았고 모두 양성일 경우 생존율이 낮은 경향을 보였다. 하지만 대상군 중에서 위암 제IV기 모집단의 숫자가 적어서 통계적 분석에 영향을 미쳤을 수도 있다고 본다.

결론적으로 MMP-2와 cathepsin D의 양성 발현은 위암의 병기와 유의한 관계가 있었고, 병기가 더 진행될수록 양성 발현이 높아진다는 사실을 알 수 있었다.

REFERENCES

1. Werner M, Becker KF, Keller G, Hofler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:207-216.
2. Allgayer H, Heiss MM, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-1664.
3. Mori M, Mimori K, Shiraiishi T, Fujie T, Baba K, Kusumoto H, Haraguchi M, Ueo H, Akiyoshi T. Analysis of MT1-MMP and MMP2 expression in human gastric cancers. *Int J Cancer* 1997;74:316-321.
4. Liabakk NB, Talbot I, Smith RA, Wilkinson K, Balkwill F. Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and metalloproteinase 9 (MMP-9) type IV collagenases in colorectal cancer. *Cancer Res* 1996;56:190-196.
5. Monig SP, Baldus SE, Hennecken JK, Spiecker DB, Grass G, Schneider PM, Thiele J, Dienes HP, Holscher AH. Expression of MMP-2 is associated with progression and lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Histopathology* 2001;39:597-602.
6. Wijnhoven BPL, Dinjens WNM, Pignatelli M. E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Br J Surg* 2000;87:992-1005.
7. Shino Y, Watanabe A, Yamada Y, Tanase M, Yamada T, Matsuda M, Yamashita J, Tatsumi M, Miwa T, Nakano H. Clinicopathologic evaluation of immunohistochemical E-cadherin expression in human gastric carcinomas. *Cancer* 1995; 76:2193-2201.
8. Ried WA, Valler MJ, Kay J. Immunolocalization of cathepsin D in normal and neoplastic human tissues. *J Clin Pathol* 1986;39:1323-1330.
9. Allgayer H, Babic R, Grutzner KU, Beyer BC, Tarabichi A, Schildberg F, Heiss MM. An immunohistochemical assessment of cathepsin D in gastric carcinoma: its impact on clinical prognosis. *Cancer* 1997;80:179-187.
10. MacDougall JR, Matrisian LM. Contributions of tumor and stromal matrix metalloproteinases to tumor progression, invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1995;14:351-362.
11. Murray GI, Duncan ME, Arbuckle E, Melvin WT, Fothergill JE. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gastric cancer. *Gut* 1998;43:791-797.
12. Nomura H, Sato H, Seiki M, Mai M, Okada Y. Expression of membrane-type matrix metalloproteinase in human gastric

- carcinomas. *Cancer Res* 1995;55:3263-3266.
13. Sier CF, Kubben FJ, Ganesh S, Heerding MM, Griffioen G, Hanemaaijer R, et al. Tissue levels of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 are related to the overall survival of patients with gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1996;74:413-417.
 14. 정은선, 김병기, 박조현, 심상인. 위선암중에서 matrix metalloproteinase-1,2,3 및 type IV collagen의 발현양상: 림프절 전이 및 예후와의 관계. *대한병리학회지* 1999;33:251-258.
 15. Mizutani K, Kofuji K, Shirouzu K. The significance of MMP-1 and MMP-2 in peritoneal disseminated metastasis of gastric cancer. *Surg Today* 2000;30:614-621.
 16. Allgayer H, Babic R, Grutzer KU, Beyer BC, Tarabichi A, Schildberg FW, Heiss MM. Tumor-associated proteases and inhibitors in gastric cancer: analysis of prognostic impact and individual risk protease patterns. *Clin Exp Metastasis* 1998;16:62-73.
 17. Ikeguchi M, Fukuda K, Oka S, Yamaguchi K, Hisamitsu K, Tsujitani S, Sakatani T, Ueda T, Kaibara N. Clinicopathological significance of cathepsin D expression in gastric adenocarcinoma. *Oncol* 2001;61:71-78.
 18. 한상욱, 주희재, 조용관, 이경포, 김명욱. 위선암에서의 Cathepsin D 발현에 대한 면역조직학적 분석. *대한암학회지* 1997;29:93-102.
 19. Jawhari A, Jordan S, Poole S, Browne P, Pignatelli M, Farthign MJ. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin-catenin complex in gastric carcinoma: relationship with patient survival. *Gastroenterol* 1997;112:46-54.
 20. Hiscox S, Jiang WG. Expression of E-cadherin, α , β and γ -catenin in human colorectal cancer. *Anticancer Res* 1997;17:1349-1354.
 21. Ohene-Abuakwa Y, Noda M, Perenyi M, Kobayashi N, Kashima K, Hatton T, Pignatelli M. Expression of the E-cadherin/catenin (α -, β -, and γ -) complex correlates with the macroscopic appearance of early gastric cancer. *J Pathol* 2000;192:433-439.
 22. 문성배, 김재광, 박수현, 한준열, 최명규, 이교영, 강창석, 정규원, 선희식. 위와 대장의 선암 및 선종에서 E-cadherin/ β -catenin 복합체의 발현. *대한소화기학회지* 2000;36:473-482.
 23. Ramesh S, Nash J, McCulloch PG. Reduction in membranous expression of beta-catenin and increased cytoplasmic E-cadherin predict poor survival in gastric cancer. *Br J Cancer* 1999;81:1392-1397.
-