

Borrmann 4형 위암에서 E-cadherin 및 CD44H의 발현

울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과, ¹병리과

육정환 · 최원용 · 신동규 · 김용진 · 김정선¹ · 오성태 · 김병식 · 박건춘

Expression of E-cadherin and CD44H in Borrmann Type IV Gastric Cancer

Jeong Hwan Yook, M.D., Won Yong Choi, M.D., Dong Gue Shin, M.D., Yong Jin Kim, M.D., Jung Sun Kim, M.D.¹, Sung Tae Oh, M.D., Byung Sik Kim, M.D. and Keon Chun Park, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: E-cadherin and CD44H have been shown to play a role in the progression and the metastasis of tumors. This study evaluated the clinical correlations between expression of E-cadherin and CD44H and various clinicopathologic factors and the value of expressions of E-cadherin and CD44H as prognostic factors in Borrmann type IV gastric cancer.

Materials and Methods: In 122 patients with Borrmann type IV gastric cancer, we performed the immunohistochemical stainings for E-cadherin and CD44H. We analyzed the correlation between the expressions of E-cadherin and CD44H and lymphatic invasion, venous invasion, perineural invasion, histologic type, lymph node metastasis, depth of invasion, stage, and peritoneal dissemination, and survival.

Results: There were no correlations between reduced expression of E-cadherin and CD44H and lymphatic invasion, venous invasion, perineural invasion, histologic type, lymph node metastasis, depth of invasion, and stage. However, there was a significant correlation between lymph node metastasis and the lymphatic invasion ($P=0.022$). There was also a significant correlation between the peritoneal dissemination and CD44H expression ($P=0.005$). The 5-year survival rate was correlated with CD44H ex-

pression ($P=0.026$), peritoneal dissemination ($P<0.01$), depth of invasion ($P<0.01$), lymph node metastasis ($P<0.01$), stage of tumor ($P<0.01$), and lymphatic invasion ($P<0.01$). There was no correlation between expression of E-cadherin and survival rate.

Conclusion: The expression of CD44H and peritoneal dissemination was correlated. The expression of CD44H was an independent prognostic factor in Borrmann type IV gastric cancer. Further prospective studies with a large number of cases are required. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2004;4:82-88)

Key Words: Borrmann type IV gastric cancer, E-cadherin, CD44H, Immunohistochemical staining

중심 단어: Borrmann 4형 위암, E-cadherin, CD44H, 면역조직화학염색

서 론

위암은 다른 암에서와 같이 조기 진단 및 적절한 치료가 중요하며, 암세포의 침윤도와 림프절전이의 유무가 예후와 밀접한 관계를 가진다. 위암이 더욱 진행되면 주위장기로의 직접 침습, 림프관으로 전이, 혈행성 전이, 복막전이의 4가지 전파경로에 의해 확산된다. 이렇게 위암이 전이되기 위해서는 위암세포와 주위의 간질이나 다른 세포와의 작용이 필요한데, 부분적으로는 암세포의 표면의 접착인자가 중요하며, 세포간의 접착이 떨어져야 한다.(1,2) 세포 접착인자 중에서 cadherin은 세포와 세포 사이의 유착을 일으키는 glycoprotein으로 칼슘이 매개한다. Cadherin은 조직분포에 따라서 10개 이상의 아형으로 분류되는데, E-(상피조직), N-(신경조직), P-(태반조직) cadherin 등이 있다. 위암에서 E-cadherin이 소실된 경우에는 미분화암이 발생하고 이때에는 E-cadherin이 소실되어 세포 사이의 부착이 잘되지 않아서 복강내에 세포의 유리를 유발하여 복강내의 전이를 많이 일으킨다. 따라서, E-cadherin의 이상발현은 종양침윤과 원격전이 및 불량한 예후와 관련이 있다고 한다.(3-5) 또한, CD44는 세포와 세포사이, 또는 세포와 간질 사이의

책임저자 : 육정환, 서울 송파구 풍납동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과, 138-040
Tel: 02-3010-3496, Fax: 02-474-9027
E-mail: jhyook@amc.seoul.kr

접수일 : 2004년 1월 19일, 게재승인일 : 2004년 3월 31일
본 연구는 아산재단 아산생명과학연구소의 연구비 지원(2001-205)으로 시행되었음.

부착과 이동에 중요하며 전이에 중요한 역할을 하는 세포 표면 접착인자이다.(6) CD44는 세포막에 위치한 transmembrane glycoprotein으로 세포 외의 hyaluronate의 수용체이며, 세포 내에서는 ankyrin과 결합한다.(7,8) 비호지킨성 림프종에서는 CD44의 발현의 증가가 암의 전이와 예후가 나쁜 것과 관련이 있다.(9) 위암조직에서의 CD44의 발현은 장형에서 92%, 미만형에서 17%로 장형 위암에서 림프절전이에 관여하는 것으로 보고되고 있다.(10) 본 연구에서는 E-cadherin과 CD44H에 대한 면역조직화학적 방법을 이용하여 위선암 중에서 복막전이 가장 많은 육안형인 Borrmann 4형에서 발현도를 조사하고, 발현의 이상여부와 기존의 예후 인자들과의 상관 관계를 알아보고, 기존의 예후인자와 함께 어떤 인자가 독립적 예후인자로 작용하는지 분석하고자 하였다.

방 법

1) 대상

1994년 1월부터 1997년 12월까지 서울아산병원 외과에서 위선암으로 개복수술을 받은 환자 중에서 Borrmann 4형으로 확진되었고, 조직표본의 보관상태가 양호한 122예를 대상으로 하였다. 환자의 성별, 림프절전이, 위벽 침윤도, 병기, 복막전이, 림프관 침습, 정맥관 침습, 신경주위조직 침습, 조직학적 분류, E-cadherin 양성률 및 CD44H의 양성률을 조사하였다. 생존율분석은 SPSS프로그램의 Kaplan-Meier방법을 이용하였고, 각 예후인자들에 대한 검정은 log-rank test로 하였고, E-cadherin과 CD44H의 발현과 위암의 각 인자들의 상관관계는 Chi-Square 검정 및 logistic regression 분석으로 하였고, 통계적으로 의미있는 유의수준은 P<0.05로 하였다.

2) 면역조직화학 염색(Immunohistochemical staining)

선택된 환자의 파라핀 포매조직을 3~4µm의 두께로 박절하고 자일렌으로 10분간 4회의 탈파라핀 과정을 거친 후 무수알코올, 90%, 75% 및 50% 에탄올에 각 2분씩 처리하여 흡수시켰다. 그 후 내인성 과산화 효소의 활성을 억제하기 위하여 0.3% hydrogen peroxide ethanol에 10분간 처리 후 PBS (phosphate buffer solution)로 세척한 후 antigen retrieval을 위해서 0.01 M citrate buffer solution에 담가서 500 watt microwave oven에 10분간 처리하였다. PBS로 5분간 3회 세척 후 비특이적 항체를 막기 위하여 blocking serum으로 30분간 처리한 후 일차항체를 처리하여 4°C에서 하루 보관하였다. 이차항체로 30분간 처리 후 ABC solution으로 30분간 처리 후 DAB (diaminobenzidine) solution을 이용하여 1~10분간 실온에서 발색시키고, 0.1% hematoxylin으로 대조염색하고 봉입하였다. 결과는 E-cadherin과 CD44H 모두에서 중앙의 세포막에 갈색으로 염색되면 양성으로, 중앙이 전혀

Table 1. Survival rate according to clinical factors of 122 Borrmann type IV gastric cancers

Clinical factors	Number (%)	5 year survival rate (%)	P-value
Sex			0.32
Male	58 (48)	26	
Female	64 (52)	28	
Lymphatic invasion			0.008
Negative	72 (59)	34	
Positive	50 (41)	18	
Venous invasion			0.22
Negative	118 (97)	28	
Positive	4 (3)	0	
Perineural invasion			0.27
Negative	101 (83)	30	
Positive	21 (17)	10	
Histologic type			0.25
Poorly differentiated	86 (70)	23	
Mod. differentiated	8 (7)	62	
Signet ring cell	25 (21)	29	
Mucinous	3 (3)	100	
Depth of invasion			0
T2	29 (24)	60	
T3	80 (66)	20	
T4	13 (10)	0	
Lymph node metastasis			0
N0	17 (14)	60	
N1	32 (26)	31	
N2	73 (60)	20	
Stage			0
Ib	5 (4)	66	
II	23 (19)	63	
IIIa	25 (21)	26	
IIIb	28 (23)	21	
IV	41 (33)	4	
Peritoneal dissemination			0
Negative	98 (80)	34	
Positive	24 (20)	0	
E-cadherin			0.98
Negative	78 (64)	27	
Positive	44 (36)	26	
CD44H			0.026
Negative	51 (42)	36	
Positive	71 (58)	18	

염색이 안 되거나 불균질하고 약하면 음성으로 판독하였다.

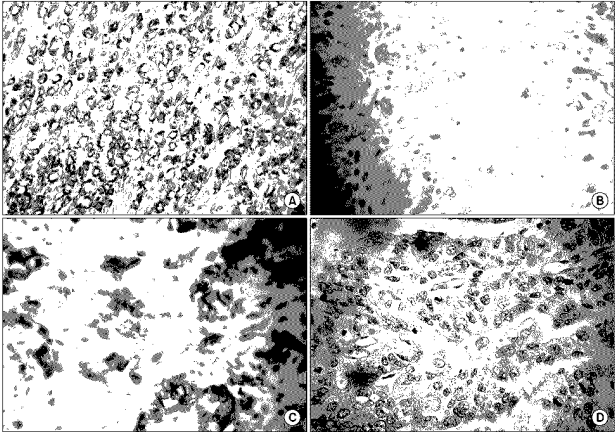


Fig. 1. Immunohistochemical staining of E-cadherin and CD44H on gastric adenocarcinoma ($\times 400$). (A) E-cadherin is positively expressed in the cellular membrane of cancer cell. (B) Expression of E-cadherin is reduced in the cytoplasm and cellular membrane of cancer cell. (C) CD44H is positively expressed in the cytoplasm and cellular membrane of cancer cell. (D) CD44H is not expressed in the cancer cell.

결 과

1) 임상 병리학적 특성

환자의 평균나이는 53세(24~80세)였고, 남녀의 성비는 58 : 64로 여자가 많았다. 림프관 침습은 50예(41%)가 양성, 정맥관 침습은 4예(3.3%)가 양성, 신경섬유 침습은 21예(17%)가 양성이었다. 조직학적으로는 저분화형이 86예(70%), 인환세포형이 25예(21%)의 순이었다. 위벽침윤도는 장막 이상을 침습한 경우가 대부분으로 93예(76%)였고, 림프절전이: 105예(86%)에서 양성이었다. 병기를 보면 Ib가 4.1%, II가 18.9%, IIIa가 20.5%, IIIb가 23%, IV가 33.6%였다. 복막전이가 있었던 경우는: 24예(19.7%)였고, 간전이가 있었던 예는 없었다. E-cadherin의 음성률은 78예(64%)였으며, 이 중에서 불규칙한 발현양성은 31예(39.7%)였고, CD44H의 양성률은 71예(58%)였다(Fig 1, Table 1).

2) 인자들 간의 상관관계

E-cadherin과 CD44H의 발현여부는 림프관 침습, 정맥관 침습, 신경섬유 침습, 조직학적 분류, 림프절전이 여부, 위벽 침윤도 및 병기에 따른 의미있는 차이는 없었다(Table 2). 림프절전이에 관계되는 인자는 림프관 침습($P=0.022$)이 가장 중요한 인자였고, 림프관 침습, 정맥관 침습, 신경섬유 침습 및 E-cadherin과 CD44H의 발현여부, 조직학적 분류는 중요한 인자가 아니었다(Table 3). 복막전이와 관계되는 인자는 CD44H의 양성여부($P=0.005$)가 가장 중요한 인자였고, 림프관 침습, 정맥관 침습, 신경섬유 침습, E-cadherin의 발현여부 및 조직학적 분류는 모두 영향을 미치지 못하였다(Table 4).

3) 생존율 분석

생존율에 영향을 주는 인자는 림프관 침습 양성($P=$

Table 2. Relationships between clinical factors and expression of E-cadherin and CD44H

Clinical factors	E-cadherin			CD44H		
	Positive	Negative	P-value	Positive	Negative	P-value
Lymphatic invasion			0.24			0.27
Negative	43	29		39	33	
Positive	35	15		32	18	
Venous invasion			0.63			0.48
Negative	75	43		8	9	
Positive	3	1		63	42	
Perineural invasion			0.19			0.38
Negative	62	39		57	44	
Positive	16	5		14	7	
Histologic type			0.97			0.42
Poorly differentiated	54	32		51	35	
Mod.differentiated	5	3		4	4	
Signet ring cell	17	8		13	12	
Mucinous	2	1		3	0	
Lymph node metastasis			0.06			0.31
Negative	7	10		8	9	
Positive	71	34		63	42	
Depth of invasion			0.82			0.65
T2	20	9		16	13	
T3	51	29		49	31	
T4	7	6		6	7	
Stage of disease			0.56			0.24
Ib	2	3		2	3	
II	13	10		11	12	
IIIa	18	7		12	13	
IIIb	17	11		17	11	
IV	28	13		29	12	

Table 3. Factors related to lymph node metastasis

Clinical factors	Relative risk	95% confidence interval	P-value
Lymphatic vessel invasion (negative vs. positive)	11.5	1.424 ~ 93.0	0.022
Venous invasion (negative vs. positive)	1.901	0.231 ~ 14.12	0.847
Perineural invasion (negative vs. positive)	1.802	0.199 ~ 16.294	0.601
E-cadherin expression (negative vs. positive)	0.369	0.118 ~ 1.151	0.086
CD44H expression (negative vs. positive)	1.747	0.557 ~ 5.479	0.338
Histologic type	0.635	0.118 ~ 6.344	0.596

0.008), 위벽 침윤도(P=0.00), 림프절전이 양성여부(P=0.00), 병기(P=0.00), 복막전이 양성여부(P=0.00), CD44H의 양성여부(P=0.026)이었고, 성별, 정맥관 침습, 신경주위조직 침습,

조직학적 분류, E-cadherin의 발현여부는 생존율에 영향을 주지 못하였다(Table 1).

Table 4. Factors related to peritoneal dissemination

Clinical factors	Relative risk	95% confidence interval	P-value
Lymphatic vessel invasion (negative vs. positive)	0.483	0.161 ~ 1.453	0.196
Venous invasion (negative vs. positive)	0.606	0.045 ~ 8.080	0.705
Perineural invasion (negative vs. positive)	1.89	0.449 ~ 7.956	0.386
E-cadherin expression (negative vs. positive)	0.425	0.135 ~ 1.332	0.142
CD44H expression (negative vs. positive)	6.665	1.770 ~ 25.095	0.005
Histologic type	0.399	0.023 ~ 6.819	0.525

고 찰

위암의 육안 형태 중에서 Borrmann 4형은 다른 형태의 육안형에 비해서 복막전이 많은 특징을 갖고 있으며, 이로 인해 예후가 매우 불량하다고 알려져 있다.(11) 이런 전이에는 일련의 연관된 단계가 있는데, 원발종양으로부터 암세포의 분리, 복강 내로 암세포의 이동, 복막에 암세포의 부착과 부착부위에서 암세포의 증식 등으로 생각할 수 있다. 암세포의 이주 과정에서 세포와 세포간, 세포와 기질간의 상호작용이 매우 중요하며, 최근에 이러한 과정에 세포 접착분자가 중요한 역할을 한다는 것이 보고되고 있으며, 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 세포의 접착분자에는 cadherin, integrin, selectin, CD44, immunoglobulin 등이 있다.

이중에서 특히, E-cadherin의 변성은 세포분화의 소실을 초래하고, 세포가 이탈하여 다른 장기로 전이되게 한다. 종양의 분화가 높고 종양세포의 부착이 좋을 수록 E-cadherin의 발현은 균질하게 발현되고, 분화가 나쁘면 발현이 불안정하거나 소실되게 된다.(3,12) 이것은 위암에서는 암세포의 E-cadherin 발현이 위선의 분화와 관계된다는 것을 의미하며, 조직학적 유형의 생성에 어떤 역할을 한다는 것을 의미한다고 하였다. Behrens 등(13)은 E-cadherin의 발현감소는 종양이 육안적으로 침윤성일 때 더 관계가 있다고 하였다. Shino 등(3)은 위암에서의 E-cadherin의 이상발현 양성률은 Borrmann 4형에서는 55.6%로서 Borrmann 3형의 24.1%보다 높다고 하였고, E-cadherin의 발현음성은 지역 림프절 전이보다 원격 림프절 전이가 있는 경우에 높았고, 복막전이가 있는 경우에 높다고 하였으며, 예후가 나쁜 것과의 관계가 있다고 하였다. Yonemura 등(14)도 E-cadherin의 발현 저하가 있었던 위암에서는 림프절과 복막에 전이가 더 많았고, 생존율도 더 짧았기 때문에 강력한 예후인자라고 보고하였다. 대장암의 경우를 보면 E-cadherin의 발현 감소가 종양의 분화 정도와 병기, 림프절 전이와는 상관 관계가 있었으나 생존율과는 관계가 없었다고 하였다.(15) 국내의 한 보고에서는 위암의 E-cadherin의 발현음성과 위암병기, 림

프절전이 유무 및 생존율과의 관계를 입증하지 못하였다고 보고하였다.(16) 본 연구에서는 E-cadherin의 발현음성률은 64%로 다른 보고보다 약간 높았으나 이것은 경성위암이나 조직형이 미분화형일 경우 분화형에 비해서 음성률이 높다는 보고와 일치하며,(3,17) E-cadherin의 발현음성과 복막 전이, 림프절 전이와의 연관성 및 예후와의 관계는 찾지 못하였다. 상기한 바와 같이 E-cadherin의 발현음성과 림프절 전이, 복막전이 및 생존율과의 상관관계는 암의 종류와 또는 보고자들마다의 차이가 있으므로 좀 더 많은 연구가 필요하리라고 생각된다.

또한, 여러 연구에 의해 복강 내에서 부유하는 암세포가 모두 복막전이로 나타나는 것은 아니라는 것이 알려져 있다. 이와 같이 복막에 암세포가 부착되는 것이 복막 전이의 매우 중요한 단계이다. 암세포가 복막에 부착하는 것은 암세포의 접착분자에 의해서 매개되며, CD44가 역할을 한다. CD44는 세포막에 위치한 transmembrane glycoprotein으로 세포 외의 hyaluronate의 수용체이며, 세포 내에서는 ankyrin과 결합한다.(7,8) 따라서, 이 물질은 세포와 세포간 또는, 세포와 세포의 기질의 상호 작용에 관계하며, 세포의 활성화나 분화 및 증식에 관여한다. 일반적으로 CD44는 정상적으로 혈구세포, 상피세포, 내피세포, 평활근 세포, 망막세포나 중추신경계의 교세포 등에 존재하며, 림프구에서 잘 알려져 있으며, 림프절에 있는 정맥관 내피세포에의 세포 접착물질의 역할을 한다.(6,18,19) CD44의 유전자는 약 20개의 exon으로 구성되어 있으며, 이들 중에서 10여 개의 exon은 다양하게 접합 절단되어 여러 가지 표현형을 나타낼 수 있으며, 여러 종류의 CD44 isoform이 발견되어 있다. 이 중 CD44H는 10개의 exon들이 모두 탈락된 것으로 증배염 및 혈액세포 기원의 세포에서 발현되며,(20) 위암세포가 복막 전이를 형성함에 있어서 가장 중요한 단계인 복막내피세포에 대한 부착에 hyaluronate를 인지하는 CD44H의 매개가 일부 역할을 한다.(21) Nishimura 등(22)은 CD44H는 경성위암에서 암세포의 복막전이에 중요한 역할을 한다는 것을 실험적으로 증명하였다. 유방암에서의 CD44의 발현은 조직학적으로 저분화형과 고도의 세포 분열 등과 관계가 있다고 하였지만,(23) 위암에서는 조직학적 차이에 따른 발현의

차이는 없었다고 하였다.(24) 본 연구에서도 조직학적 유형에 따른 CD44H의 발현의 차이는 없었다. CD44의 발현은 침윤성암에서의 발현이 암 주위의 점막내암이나 이행성증에 비하여 강하며, 종양자체의 발현이 림프절전이보다 강하므로 전이성보다는 침윤성에 더 큰 역할을 한다고 하였으며, CD44의 약한 발현이 좋은 예후와 관계가 있다고 하였다.(24) 본 연구에서도 CD44H의 발현은 복막전이에 영향을 주는 중요한 인자였고, 결과적으로 5년 생존율에도 나쁜 영향을 주는 것과도 관련이 있었다. 이는 복막전이가 이루어지려면 복강내에 암세포가 유리되는 것뿐만 아니라 암세포가 복막에 부착되어 증식하는 것이 복막전이의 중요한 과정이라는 것을 시사한다. 이러한 결과들로 볼 때, CD44H는 위암의 진행과 전이에 일정 부분의 역할을 한다는 것을 알 수 있으며, 향후 좀 더 많은 위암을 대상으로 하는 여러 가지 세포 접착분자의 연구는 위암의 침윤과 전이 및 예후에 관한 많은 정보를 제공할 것으로 생각된다.

결 론

위암환자의 병리조직절편을 이용하여 E-cadherin, CD44H와 Borrmann 4형의 임상병리학적 특징과의 상관관계를 조사한 결과, E-cadherin의 발현 이상은 여러 인자와 상관관계가 없었으나 CD44H의 발현은 복막전이에 영향을 주었으며, 예후인자로도 고려될 수 있었다. 따라서 CD44H의 임상적 유용성의 가능성을 보고하며, 향후 좀 더 많은 환자 및 위암의 다른 육안형태의 환자를 대상으로 하는 전향적 연구가 필요하리라 생각한다.

REFERENCES

1. Roos E. Cellular adhesion, invasion and metastasis. *Biochim Biophys Acta* 1984;738:263-284.
2. Nicolson GL. Cancer metastasis: tumor cell and host organ properties important in metastasis to specific secondary sites. *Biochim Biophys Acta* 1988;948:175-224.
3. Shino Y, Watanabe A, Yamada Y, et al. Clinicopathologic evaluation of immunohistochemical E-cadherin expression in human gastric carcinomas. *Cancer* 1995;76:2193-2201.
4. Wijnhoven BPL, Dinjens WNM, Pignatelli M. E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Br J Surg* 2000;87:992-1005.
5. Moon SB, Kim JK, Park SH, et al. Expression of E-cadherin and β -catenin complex in human adenocarcinoma and adenoma of stomach and colon. *Korean J Gastroenterology* 2000;36:473-482.
6. Haynes BF, Telen MJ, Hale LP, Denning SM. CD44-a molecule involved in leukocytes adherence and T-cell activation. *Immunol Today* 1989;10:423-428.
7. Bourgignon LYW, Lokeshwar VB, He X, Chen X, Bourgignon

- GJ. CD44-like endothelial cell transmembrane glycoprotein (GP116) interacts with extracellular matrix and ankyrin. *Mol Cell Biol* 1992;12:4464-4471.
8. Bourgignon LYW, Lokeshwar VB, Chen X, Kerrick WG. Hyaluronic acid (HA)-induced lymphocyte signal transduction and HA-(GP85/CD44)-cytoskeleton interaction. *J Immunol* 1993;151:6634-6644.
9. Jalkanen S, Joensuu H, Soderstrom KO, Klemi P. Lymphocyte homing and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Invest* 1991;87:1835-1840.
10. Yokozaki H, Ito R, Nakayama H, Kuniyasu H, Taiyama K, Tahara E. Expression of CD44 abnormal transcripts in human gastric carcinoma. *Cancer Lett* 1994;83:229-234.
11. Sowa M, Kato Y, Nishimura M, Yoshino H, Kubo T, Umeyama K. Clinicohistochemical studies on type 4 carcinoma of the stomach - with special reference to mucopolysaccharides and sialic acid in tumor tissue. *Jpn J Surg* 1989;19:153-162.
12. Mayer B, Johnson JP, Leil F, et al. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993;53:1690-1695.
13. Behrens J, Mareel MM, Van Roy FM, Birchmeier W. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 1989;108:2435-2447.
14. Yonemura Y, Ninomiya I, Kaji M, et al. Decreased E-cadherin expression correlates with poor survival in patients with gastric cancer. *Anal Cell Pathol* 1995;8:177-190.
15. Kim TY, Baek MJ, Chae MK, et al. Expression of E-cadherin and α -catenin in patients with colorectal cancer. *J Korean Surg Soc* 2001;60:524-530.
16. Lee SK, Park SC, Kim WW, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2, cathepsin D and E-cadherin in human gastric carcinoma. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2002;2:151-156.
17. Tanaka M, Kitajima Y, Edakuni G, Sato S, Miyazaki K. Abnormal expression of E-cadherin and β -catenin may be a molecular marker of submucosal invasion and lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 2002;89:236-244.
18. Berg EL, Goldstein LA, Julita MA, et al. Homing receptors and vascular addressins: Cell adhesion molecules that direct lymphocyte traffic. *Immunol Rev* 1989;108:5-18.
19. Stauder R, Eisterer W, Thaler J, Gunthert U. CD44 variant isoforms in non-Hodgkin's lymphoma: a new independent prognostic factor. *Blood* 1995;85:2885-2899.
20. Stamenkovic I, Aruffo A, Amiot M, Seed B. The hematopoietic and epithelial forms of CD44 are distinct polypeptides with different adhesion potentials for hyaluronate-bearing cells. *EMBO J* 1991;10:343-348.
21. Park CH, Hong YS, Kim IC. Expression of CD44H in gastric cancer cells and binding ability to the peritoneal mesothelium. *J Korean Surg Soc* 1998;54:966-974.

22. Nishimura S, Chung YS, Yashiro M, Inoue T, Sowa M. CD44H plays an important role in peritoneal dissemination of scirrhous gastric cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:1235-1244.
23. Joensuu H, Klemi P, Toikkanen S, Jalkanen S. Glycoprotein CD44 expression and its association with survival in breast cancer. *Am J Pathol* 1993;143:867-874.
24. Washington K, Gottfried MR, Telen MJ. Expression of the cell adhesion molecule CD44 in gastric adenocarcinomas. *Human Pathol* 1994;25:1043-1049.
-