

# $\alpha$ -连接素表达与胃癌生物学行为的关系

徐采朴, 周永宁, 陈 渝

徐采朴, 周永宁, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军消化专科中心 重庆市 400038

陈渝, 中国人民解放军第三军医大学西南医院烧伤研究所 重庆市 400038  
徐采朴, 男, 江西省南昌市人, 汉族, 第三军医大学西南医院全军消化专科中心教授, 博士生导师, 专家组成员, 中国胃病专业委员会副会长, 主要从事幽门螺杆菌及胃癌和癌前疾病的研究。

项目负责人: 徐采朴, 400038, 重庆市沙坪坝区高滩岩, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军消化专科中心. xcpxx@medmail.com.cn  
电话: 023-68754143

收稿日期: 2003-03-21 接受日期: 2003-05-17

## Relationship between abnormal expression of $\alpha$ -catenin and biological behaviors of gastric carcinoma

Cai-Pu Xu, Yong-Ning Zhou, Yu Chen

Cai-Pu Xu, Yong-Ning Zhou, Department of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China  
Yu Chen, Institute of Burn Research, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Correspondence to: Cai-Pu Xu, Department of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China. xcpxx@medmail.com.cn

Received: 2003-03-21 Accepted: 2003-05-17

### Abstract

**AIM:** To assess the expression of  $\alpha$ -catenin in gastric carcinoma and to determine its relation with tumor clinicopathological features and patient survival.

**METHODS:** Immunohistochemical staining of  $\alpha$ -catenin was performed for 163 cases of gastric carcinomas, 44 cases of gastric dysplasia and 25 cases of intestinal metaplasia, and 28 cases of atrophic gastritis.

**RESULTS:** Normal membranous staining was observed in intestinal metaplasia and control biopsy specimens for  $\alpha$ -catenin. 76 % of tumors and 43 % of gastric dysplasia were stained abnormally for  $\alpha$ -catenin. Only one of atrophic gastritis showed abnormal staining. Abnormal  $\alpha$ -catenin expression occurred more significantly in Borrmann III / IV type than in Borrmann I / II type ( $P < 0.01$ ). A significantly higher proportion of signet-ring (91 %), mucinous (79 %) and tubular adenocarcinomas (78 %) showed abnormal  $\alpha$ -catenin expression compared with papillary adenocarcinomas (47 %) ( $P < 0.01$ ). Moreover, abnormal  $\alpha$ -catenin staining occurred more frequently in diffuse type (95 %, 38/40) than in intestinal type tumors (68 %, 73/108) ( $P < 0.01$ ). No association was found between abnormal  $\alpha$ -catenin and tumour invasive depth, lymph node metastasis and distance metastasis ( $P > 0.05$ , respectively). A survival advantage was not noted in the tumors retaining normal staining of  $\alpha$ -catenin.

**CONCLUSION:** Abnormal expression of  $\alpha$ -catenin occurs frequently in gastric carcinoma, and is closely related to

its poor differentiation. Abnormal expression of  $\alpha$ -catenin in gastric dysplasia may be an early event in tumorigenesis.

Xu CP, Zhou YN, Chen Y. Relationship between abnormal expression of  $\alpha$ -catenin and biological behaviors of gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(9):1275-1278

### 摘要

**目的:** 检测  $\alpha$ -连接素在胃癌及癌前组织的表达, 并分析其与临床病理学及患者生存的关系。

**方法:** 采用免疫组织化学方法检测 163 例胃癌、44 例异型增生、25 例肠化生、28 例萎缩性胃炎石蜡标本的  $\alpha$ -连接素表达水平。

**结果:** 肠化生以及对照组胃黏膜均保留正常的细胞膜染色; 萎缩性胃炎组仅有 1 例异常染色。  $\alpha$ -连接素在胃癌异常表达率为 76 %; 异型增生为 43 %。 Borrmann III 型和 Borrmann IV 型  $\alpha$ -连接素异常表达率显著高于 Borrmann I 型和 Borrmann II 型 ( $P < 0.01$ )。  $\alpha$ -连接素在管状腺癌、黏液腺癌及印戒细胞癌的异常表达率分别为 78 %、79 % 和 91 %, 显著高于乳头状腺癌 (47 %) ( $P < 0.01$ )。  $\alpha$ -连接素在肠型胃癌和弥漫型胃癌的异常表达率分别为 68 % (73/108) 和 95 % (38/40), 二者之间具有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。  $\alpha$ -连接素表达与胃癌浸润深度、淋巴结转移和远处转移无关 (分别  $P > 0.05$ )。  $\alpha$ -连接素正常表达患者并未显示生存优势。

**结论:** 胃癌组织广泛存在  $\alpha$ -连接素表达异常, 且异常表达与分化程度密切相关,  $\alpha$ -连接素表达异常可能是胃癌发生、发展过程中的早期事件。

徐采朴, 周永宁, 陈渝.  $\alpha$ -连接素表达与胃癌生物学行为的关系. 世界华人消化杂志 2003;11(9):1275-1278

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1275.asp>

### 0 引言

研究证明, 细胞黏附功能下降是恶性肿瘤进展的关键因素。上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)是一类介导同种上皮细胞-细胞间黏附、具有维持组织结构完整性和极性的钙依赖性跨膜蛋白<sup>[1-5]</sup>。E-钙黏蛋白的功能的发挥还需要与其配体-连接素(catenin)结合成复合体<sup>[6-8]</sup>。  $\beta$ -连接素与E-钙黏蛋白直接结合,  $\alpha$ -连接素介导E-钙黏蛋白/ $\beta$ -连接素与细胞骨架的肌动蛋白相连。因此,  $\alpha$ -连接素表达下调可能影响E-钙黏蛋白功能, 并

进而导致细胞黏附下降<sup>[9-11]</sup>。

此前,我们采用免疫组织化学方法对163例胃癌组织E-钙黏蛋白和 $\beta$ -连接素的表达情况及其与临床病理学和生存期的关系进行了研究<sup>[12]</sup>。本项研究中,我们同样采用免疫组织化学方法对上述163例胃癌的 $\alpha$ -连接素( $\alpha$ -Cat)表达进行检测,并分析其与胃癌生物学行为之间的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集1995-01/1997-12胃癌手术标本共163例,男123例,女40例,年龄28-77(平均 $53 \pm 10$ )岁。排除手术后4 wk死亡病例;所有病例术前均未进行任何抗肿瘤治疗。每例均有详细的临床资料和手术记录。113例获得随访,随访时间为6-60 mo。经40 g/L甲醛固定,石蜡包埋。取胃镜黏膜活检标本85例,其中萎缩性胃炎28例,肠化生25例(其中伴萎缩性胃炎13例),异型增生32例(另手术标本12例,共44例);取健康者胃黏膜12名做正常对照。胃癌分期参照TNM标准;胃癌组织学分类分别依据Lauren和WHO分类法;胃癌大体形态依据Borrmann分类法。异型增生、萎缩性胃炎及肠化生的诊断参照WHO胃组织学分类中心标准和国际胃肠病理学会Padova国际分类标准(1998)<sup>[13]</sup>。

**1.2 方法** 全部标本连续切片,每例6张切片,片厚 $5 \mu\text{m}$ ,1张HE染色,1张进行 $\alpha$ -Cat免疫组织化学染色,其余切片备用。正常胃黏膜组织作为阳性对照,用PBS代替第一抗体作阴性对照,癌旁5-6 cm正常组织作为内对照。免疫组化采用S-P法, $\alpha$ -Cat单克隆抗体和S-P试剂盒购自福州迈新生物技术开发公司。染色方法按S-P试剂盒说明进行。 $\alpha$ -Cat免疫染色阳性物质呈棕褐色(图1)。根据文献将染色半定量计分,0分:细胞膜、质均未染色;1分:细胞质染色为主;2分:细胞膜、质混合染色;3分:正常细胞呈细胞膜染色。同一张肿瘤组织切片,由于分化程度的差异,染色也存在差异,此种情况以主导染色计分;如染色差异超过20%以上,则以混合染色计分。失去细胞膜染色被视为异常,即0-2分为异常染色。

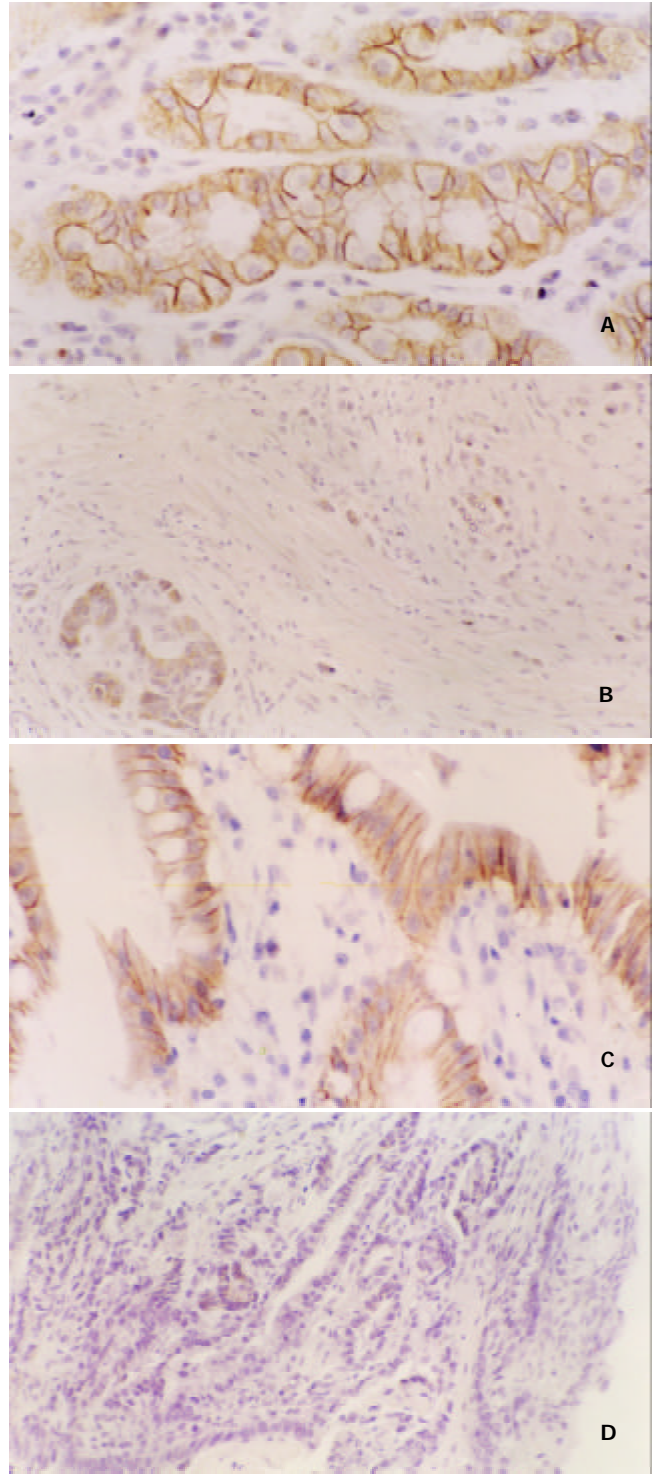
**统计学处理** 采用SPSS 8.0统计分析软件包进行统计学处理。 $\chi^2$ 检验分析 $\alpha$ -Cat的表达与临床病理特征的关系。

## 2 结果

**2.1 胃癌及癌前病变组织 $\alpha$ -Cat表达** 对照组及正常癌旁组织均保留细胞膜阳性染色,细胞-细胞连接处尤为明显。163例胃癌组织中 $\alpha$ -Cat异常表达率为76.1%。44例异型增生中, $\alpha$ -Cat异常表达率为43.2%。萎缩性胃炎仅1例表达异常;肠化生组织 $\alpha$ -Cat均表达正常(图1)。

**2.2  $\alpha$ -Cat表达与胃癌大体形态的关系** 胃癌组织以癌肿最大直径分为小于5 cm、5-10 cm、大于10 cm等三类。 $\alpha$ -Cat在癌肿小于5 cm、5-10 cm及大于10 cm,

其异常表达率分别为50.0%、86.8%和87.2%。结果表明随着癌肿大小的增加, $\alpha$ -Cat的异常表达率亦均显著增高( $P < 0.005$ )。依据Borrmann分型(139例),胃癌大体形态可分为Borrmann I(隆起型)、II(溃疡型)、III(溃疡浸润型)和IV(弥漫浸润型)型。 $\alpha$ -Cat在Borrmann I、II、III及IV型的异常表达率分别为50.0%、85.7%、72.6%和82.1%, $\alpha$ -Cat在Borrmann I及II和III及IV型之间,其异常表达率无显著差异。



A 正常细胞膜染色( $\times 400$ )。B 低分化腺癌保留腺管处细胞染色,并可见核染,余未着色( $\times 200$ )。C 中度肠化细胞膜正常染色( $\times 400$ )。D 中-重度异型增生细胞未染色( $\times 200$ )。  
图1  $\alpha$ -catenin的表达(SP)。

2.3  $\alpha$ -Cat 表达与胃癌组织学的关系 癌细胞局限于肌层内(T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>期)与癌细胞已浸润至质膜或质膜以外(T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>期)的胃癌之间,  $\alpha$ -Cat 异常表达率无显著性差异(P > 0.05). 163例胃癌, 淋巴结转移 92例, 转移率 56.4%, 结果显示,  $\alpha$ -Cat 的异常表达与淋巴结转移与否之间无显著性差异(P > 0.05). 本组胃癌远处转移 34例(肝脏转移 3例、胰腺转移 2例、腹腔种植 7例、3组淋巴结转移 22例), 转移率 20.1%, 结果表明, 胃癌发生远处转移与否, 其  $\alpha$ -Cat 异常表达之间无显著性差异(P > 0.05). 依据 WHO 分类,  $\alpha$ -Cat 在管状腺癌、黏液腺癌及印戒细胞癌的异常表达率分别为 78.0%, 79.2% 和 90.0%, 高于乳头状腺癌(46.7%), 具有显著性差异(P < 0.01), 未分化癌因例数少(3例), 未统计处理. 根据 Lauren 分型, 胃癌组织学可分为肠型(分化好)、弥漫型(分化差)和混合型. 结果表明, 弥漫型  $\alpha$ -Cat 异常表达率显著高于肠型(P < 0.01 表 1).

表 1  $\alpha$ -Cat 表达与胃癌组织学的关系

肿瘤病理	n	$\alpha$ -Cat 表达 N(%)	
		正常	异常
T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub>	65	16 (36.9)	49 (63.1)
T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub>	98	23 (23.5)	75 (76.5)
淋巴结转移 N <sub>0</sub>	71	20 (28.2)	51 (71.8)
N <sub>1</sub> /N <sub>2</sub>	92	19 (20.7)	73 (79.3)
远处转移 M <sub>0</sub>	129	33 (25.6)	96 (74.4)
M <sub>1</sub>	34	6 (17.6)	28 (82.4)
乳头状腺癌	16	9 (53.3)	7 (46.7) <sup>a</sup>
管状腺癌	109	24 (22.0)	85 (78.0)
黏液腺癌	24	5 (20.8)	19 (79.2)
印戒细胞癌	11	1 (9.1)	10 (90.9)
未分化癌	3	0	3 (100)
肠型	108	35 (32.4)	73 (67.6) <sup>b</sup>
弥漫型	40	2 (5.0)	38 (95.0)
混合型	15	2 (13.3)	13 (86.7)

<sup>a</sup>P < 0.01

2.4  $\alpha$ -Cat 表达与生存时间的关系 本组 163 例胃癌中, 1 例术后 12 d 死亡, 49 例失访, 最后随访病例 113 例. 应用 Kaplan-Meier 曲线及 Cox 多元回归分析分析显示: 患者半数生存期为 1 067 (78-2 365) d;  $\alpha$ -Cat 异常表达患者其平均生存时间为(1378 ± 110) d, 正常表达者则为(1117 ± 143),  $\alpha$ -Cat 表达与患者生存时间无相关关系(P = 0.914).

### 3 讨论

已发现 E-钙黏蛋白-连接素复合体在人类众多恶性肿瘤中表达异常. 国内外研究<sup>[14-17]</sup>显示 E-钙黏蛋白-连接素复合体在胃癌的异常表达率为 20-90%. 此前, 我们<sup>[12]</sup>采用免疫组化对 163 例胃癌组织检测显示, E-钙黏蛋

白及  $\beta$ -连接素异常表达率分别为 46% 和 48%, 本项研究采用同样方法发现 163 例胃癌中  $\alpha$ -Cat 异常表达率为 74%, 以上结果表明胃癌广泛存在 E-钙黏蛋白-连接素复合体表达异常. 我们亦发现胃癌  $\alpha$ -Cat 表达异常比 E-钙黏蛋白和  $\beta$ -连接素频繁( $\chi^2 = 35.1$ , P < 0.01), 表明在细胞恶性转化过程中,  $\alpha$ -Cat 更易于表达下调<sup>[18]</sup>. 对 97 例胃癌癌前组织的检测发现 44 例异型增生中, 19 例(43%)  $\alpha$ -Cat 表达异常, 表明  $\alpha$ -连接素表达下调可能是胃癌发生、发展过程中的早期事件<sup>[19, 20]</sup>. 我们发现  $\alpha$ -Cat 表达与胃癌细胞分化程度密切相关, 低分化腺癌  $\alpha$ -Cat 的异常表达率显著高于高/中分化腺癌(P < 0.01), 表明  $\alpha$ -Cat 在细胞分化机制中可能发挥某种重要作用, 可作为胃癌分化指标. 但  $\alpha$ -Cat 与浸润深度、淋巴结转移及远处转移无相关关系.

浸润和转移是癌症患者致死的首要原因. E-钙黏蛋白介导的黏附系统已被公认为“浸润抑制系统”, 且 E-钙黏蛋白基因已被公认为抑癌基因<sup>[14, 21-23]</sup>. 当 E-钙黏蛋白表达下调或功能障碍, 将使同种细胞失去黏附; 而对于上皮性肿瘤, 则意味肿瘤细胞具备侵袭性生长的特点, 并容易从原发灶脱落分离, 向局部淋巴结转移或远处转移. E-钙黏蛋白黏附功能的发挥, 还要受其配体-Cat 调节. Cat 是与 E-钙黏蛋白关系最为密切的细胞质黏附相关蛋白, 在胞质内  $\beta$ -连接素直接与 E-钙黏蛋白胞质区的细胞内肽段结合,  $\alpha$ -Cat 则将  $\beta$ -连接素与细胞骨架的肌动蛋白微丝相连, 共同形成 E-钙黏蛋白-连接素复合体, 使 E-钙黏蛋白集中定位于细胞与细胞间的接触部位, 从而介导同种细胞的连接和维持细胞的极性. 因此,  $\alpha$ -Cat 具有调节 E-钙黏蛋白功能的作用, 其表达下调将影响 E-钙黏蛋白介导的细胞-细胞黏附活性, 尽管此时 E-钙黏蛋白和  $\beta$ -连接素表达正常<sup>[19, 24]</sup>. 体外实验<sup>[25]</sup>证实, 缺失  $\alpha$ -Cat 的 PC9 肺癌细胞株, 尽管 E-钙黏蛋白表达正常, 但细胞-细胞间黏附丧失; 而当转染  $\alpha$ -Cat 基因后, 细胞黏附功能恢复. 我们发现胃癌  $\alpha$ -Cat 表达异常(73.6%)比 E-钙黏蛋白(44.6%)<sup>[12]</sup>更为频繁, 表明那些 E-钙黏蛋白表达正常的胃癌细胞, 由于  $\alpha$ -Cat 失去表达或表达下调, 导致细胞-细胞间黏附下降, 从而发生浸润和转移<sup>[26-28]</sup>. 此外,  $\beta$ -连接素异常生化修饰如酪氨酸磷酸化可破坏 E-钙黏蛋白与  $\alpha$ -连接素的连接, 也可影响 E-钙黏蛋白介导的细胞黏附功能<sup>[29]</sup>.

我们对获得随访的 113 例应用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 多元回归方法进行分析, 发现  $\alpha$ -Cat 正常表达与异常表达患者之间比较并无生存优势(P = 0.914), 表明  $\alpha$ -Cat 表达与患者生存无相关关系.

### 4 参考文献

- Zhou YN, Wu ZD, Xu CP, Fang DC. E-cadherin complex in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:436-440
- Zheng ZH, Sun XJ, Qiu GR, Liu YH, Wang MX, Sun KL. E-cadherin gene mutation in precancerous condition, early and advanced stage of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

- 2002;10:153-156
- 3 Becker KF, Kremmer E, Eulitz M, Becker I, Handschuh G, Schuhmacher C, Muller W, Gabbert HE, Ochiai A, Hirohashi S, Hofler H. Analysis of E-cadherin in diffuse-type gastric cancer using a mutation-specific monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1999;155:1803-1809
  - 4 Cai J, Ikeguchi M, Tsujitani S, Maeta M, Liu J, Kaibara N. Significant correlation between micrometastasis in the lymph nodes and reduced expression of E-cadherin in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2001;4:66-74
  - 5 Berx G, Van Roy F. The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. *Breast Cancer Res* 2001;3:289-293
  - 6 Bair EL, Massey CP, Tran NL, Borchers AH, Heimark RL, Cress AE, Bowden GT. Integrin and cadherin-mediated induction of the matrix metalloprotease matrilysin in cocultures of malignant oral squamous cell carcinoma cells and dermal fibroblasts. *Exp Cell Res* 2001;270:259-267
  - 7 Katoh M. Frequent up-regulation of WNT2 in primary gastric cancer and colorectal cancer. *Int J Oncol* 2001;19:1003-1007
  - 8 Chan AO, Lam SK, Chu KM, Lam CM, Kwok E, Leung SY, Yuen ST, Law SY, Hui WM, Lai KC, Wong CY, Hu HC, Lai CL, Wong J. Soluble E-cadherin is a valid prognostic marker in gastric carcinoma. *Gut* 2001;48:808-811
  - 9 Leung WK, Yu J, Ng EK, To KF, Ma PK, Lee TL, Go MY, Chung SC, Sung JJ. Concurrent hypermethylation of multiple tumor-related genes in gastric carcinoma and adjacent normal tissues. *Cancer* 2001;91:2294-2301
  - 10 Ramesh S, Nash J, McCulloch PG. Reduction in membranous expression of beta-catenin and increased cytoplasmic E-cadherin expression predict poor survival in gastric cancer. *Br J Cancer* 1999;81:1392-1397
  - 11 Tamura G, Yin J, Wang S, Fleisher AS, Zou T, Abraham JM, Kong D, Smolinski KN, Wilson KT, James SP, Silverberg SG, Nishizuka S, Terashima M, Motoyama T, Meltzer SJ. E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:569-573
  - 12 Zhou YN, Xu CP, Han B, Li M, Qiao L, Fang DC, Yang JM. Expression of E-cadherin and beta-catenin in gastric carcinoma and its correlation with the clinicopathological features and patient survival. *World J Gastroenterol* 2002;8:987-993
  - 13 Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, Riddell RH, Sipponen P, Watanabe H. Gastric dysplasia. The padove international classification. *Am J Surg Pathol* 2000;124:167-176
  - 14 Ikeguchi M, Makino M, Kaibara N. Clinical significance of E-cadherin-catenin complex expression in metastatic foci of colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2001;77: 201-207
  - 15 Joo YE, Rew JS, Kim HS, Choi SH, Park CS, Kim SJ. Changes in the E-cadherin-catenin complex expression in early and advanced gastric cancers. *Digestion* 2001;64:111-119
  - 16 Ohene-Abuakwa Y, Noda M, Perenyi M, Kobayashi N, Kashima K, Hattori T, Pignatelli M. Expression of the E-cadherin/catenin (alpha-, beta-, and gamma-) complex correlates with the macroscopic appearance of early gastric cancer. *J Pathol* 2000;192:433-439
  - 17 Werner M, Becker KF, Keller G, Hofler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:207-216
  - 18 Shiozaki H, Iihara K, Oka H, Kadowaki T, Matsui S, Gofuku J, Inoue M, Nagafuchi A, Tsukita S, Mori T. Immunohistochemical detection of  $\alpha$ -catenin expression in human cancers. *Am J Pathol* 1994;144:667-674
  - 19 Yu J, Ebert MP, Miehlke S, Rost H, Lendeckel U, Leodolter A, Stolte M, Bayerdorffer E, Malfertheiner P. alpha-catenin expression is decreased in human gastric cancers and in the gastric mucosa of first degree relatives. *Gut* 2000;46:639-644
  - 20 Zhou YN, Xu CP, Han B, Wang JS, Fang DC, Peng GY, Yang JM, Liu HF. E-cadherin expression correlates with clinicopathological features in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:1121-1124
  - 21 Lee JH, Koh JT, Shin BA, Ahn KY, Roh JH, Kim YJ, Kim KK. Comparative study of angiostatic and anti-invasive gene expressions as prognostic factors in gastric cancer. *Int J Oncol* 2001;18:355-361
  - 22 Fukudome Y, Yanagihara K, Takeichi M, Ito F, Shibamoto S. Characterization of a mutant E-cadherin protein encoded by a mutant gene frequently seen in diffuse-type human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2000;88:579-583
  - 23 Xiangming C, Hokita S, Natsugoe S, Tanabe G, Baba M, Takao S, Kuroshima K, Aikou T. Cooccurrence of reduced expression of alpha-catenin and overexpression of p53 is a predictor of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Oncology* 1999;57:131-137
  - 24 Watabe M, Nagafuchi A, Tsukita S, Takeichi M. Induction of polarized cell-cell association and retardation of growth by activation of the E-cadherin-catenin adhesion system in a dispersed carcinoma line. *J Cell Biol* 1994;127:247-256
  - 25 Shun CT, Wu MS, Lin MT, Chang MC, Lin JT, Chuang SM. Immunohistochemical evaluation of cadherin and catenin expression in early gastric carcinomas: correlation with clinicopathologic characteristics and *Helicobacter pylori* infection. *Oncology* 2001;60:339-345
  - 26 Li Y, Ji XR. Relationship between expression of E-cadherin,  $\alpha$ -catenin and biological behaviors of human pancreatic cancer. *Zhonghua Xiaohua Zazhi* 2002;22:150-152
  - 27 Dai TQ, Chen JQ, Xu HM. The clinical significance of E-cadherin and alpha-catenin expression in human gastric cancer. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2001;23:35-38
  - 28 Tanaka M, Kitajima Y, Edakuni G, Sato S, Miyazaki K. Abnormal expression of E-cadherin and beta-catenin may be a molecular marker of submucosal invasion and lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 2002;89:236-244
  - 29 Katoh M. Frequent up-regulation of WNT2 in primary gastric cancer and colorectal cancer. *Int J Oncol* 2001;19:1003-1007