
장액성 삼출액의 세포블록에서 E-cadherin의 면역세포화학적 발현

성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 해부병리과

김 병 현 · 권 오 준

= Abstract =

Immunocytochemical Expression of E-cadherin in Cell Blocks of Serous Effusions

Byung Heon Kim, M.D. and O Jun Kwon, M.D.

Department of Anatomic Pathology, Masan Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Masan, Korea

The differentiation between reactive mesothelial and carcinoma cells in serous effusion cytology can be a diagnostic challenge based on morphology alone. The expression of some cell adhesion molecules may be helpful in the differential diagnosis. This study evaluated the usefulness of E-cadherin immunocytochemistry for discrimination of carcinoma cells from reactive mesothelial cells. Alcohol fixed, paraffin embedded cell blocks taken from 42 reactive and 102 malignant serous effusions with histologically confirmed diagnoses were immunostained with monoclonal antibody to E-cadherin by LSAB method. E-cadherin expression was identified in only 2 benign reactive serous effusions(5%) whereas 91 malignant serous effusions(89%) expressed E-cadherin. The differences in immunostaining for E-cadherin between reactive and malignant serous effusions were statistically significant($p < 0.001$). The sensitivity and specificity of the E-cadherin immunostaining for carcinoma cells were 89% and 95%, respectively. In conclusion, E-cadherin is a useful diagnostic adjunct for differentiation between reactive mesothelial and carcinoma cells in serous effusions.

Key Words: Cytology, Effusion, Malignant, E-cadherin, Immunocytochemistry

책임저자 : 권오준

주 소 : (630-522) 경남 마산시 회원구 합성2동 50번지, 성균관대의대 마산삼성병원 해부병리과

전 화 : 055-290-6148

팩 스 : 055-290-6278

E-mail address: junkwon@unitel.co.kr

서 론

체강내 장액성 삼출액의 세포학적 검사에서 통상적인 Papanicolaou(Pap) 또는 hematoxylin-eosin(H-E) 염색에 의한 형태학적 소견만으로 반응성 중피세포와 암종세포 간의 감별은 매우 어려울 수 있다. 특히 중피세포가 감염, 간경화증 및 폐렴 등 여러 가지 자극에 의해 비정상 혹은 반응성 변화를 일으켜 전이성 암종세포와 세포학적 소견이 중복되면 형태학적 판정기준만으로 반응성 중피세포와 암종세포간에 감별진단이 어렵거나 불가능한 경우도 있다.^{1,2)} 이러한 경우 세포 형태학적 소견에 추가하여 면역세포화학법이 가장 널리 이용되고 있는 보조수단이다. 그러나 반응성 중피세포나 암종세포만을 증명할 수 있는 유일한 면역표지자는 현재까지 없는 것으로 알려져 있어 새롭게 개발된 면역표지자의 요구가 계속되고 있다. 최근에 비교적 새로운 면역항체인 E-cadherin을 조직 및 세포검체에 이용한 연구 결과, 반응성 중피세포는 감수성이 매우 낮고, 원발성 및 전이성 암종세포는 높은 감수성과 특이성을 나타내어 양자간의 감별진단에 매우 유용한 면역표지자로 알려져 있다.²⁻⁵⁾ 그러나 장액성 삼출액의 세포학적 검사에서 반응성 중피세포와 암종세포에 대한 E-cadherin 양성율은 반응성 중피세포에서 0~17%,^{1,7)} 그리고 암종세포에서 83~97%¹⁻⁸⁾로 보고자 사이에 차이가 있어 E-cadherin의 유용성에 대해 다소 이견이 있다.

이에 저자들은 체강에서 채취된 장액성 삼출액의 세포검사에서 E-cadherin 면역세포화학염색의 암종세포에 대한 감수성과 특이성은 어떠한지 그리고 반응성 중피세포와 암종세포간의 감별진단에 어느 정도 유용성이 있는지를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 연구재료

1999년 1월 1일부터 2001년 6월 30일까지 2년 6개월간 성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 해부병리과에 의뢰된 흉강, 심낭 및 복강 삼출액의 세포학적 검사에서 분명한 암종세포로 진단된 175명의 환자 중 조직생검 또는 종양 절제를 통하여 원발병소가 증명되고, 원발부위의 조직학적 진단과 세포블록 표본의

세포학적 진단이 일치하며 세포블록의 상태가 양호한 120예를 대상으로 하였다. 이중 암종세포의 수가 매우 적고 혈액성분이 많아 연구에 적합하지 않은 18예를 제외한 102예와 세포병리학적 소견 및 임상기록을 철저히 조사한 결과 악성 질환을 발견할 수 없고 충분한 양성 반응성 중피세포를 포함하고 있었던 42예의 세포블록을 연구대상으로 하였다. 양성 반응성 장액성 삼출액 42예는 흉강삼출액 20예, 복강삼출액 22예였고 악성 삼출액은 흉강삼출액 52예, 심낭삼출액 5예, 복강삼출액 45예였다. 장액성 삼출액은 모두 임상의의 천자로 얻어졌으며, 천자된 삼출액 전량을 의뢰받아 5분간 1500 rpm으로 원심 분리과정을 거친 후 검체의 양에 따라 3장 내지 5장의 세포도말 슬라이드를 제작하여 젖은 상태에서 즉시 95% 알코올에 30분 이상 고정된 후 통상적인 Pap 염색을, 그리고 잔여물은 세포블록 절편을 제작하여 H-E 염색을 시행하였다. Pap 염색을 시행한 세포도말 슬라이드와 H-E 염색을 한 세포블록 절편 슬라이드의 판독은 2명의 병리의사가 광학현미경하에서 통상적인 반응성 중피세포와 암종세포의 판정기준에 따라 모든 슬라이드를 재검토하였다.

2. 연구방법

1) 임상 및 병리학적 검색

연구대상 환자의 임상병력지와 병리보고서를 재검토하여 전이성 암종은 연령, 성별 및 원발부위, 그리고 양성 반응성 장액성 삼출액은 기존 질환 등을 면밀히 조사하였다. 장액성 삼출액은 진단에 필요한 경우는 periodic acid-Schiff(PAS)와 alcian blue 염색 등 점액 세포화학적 염색과 carcinoembryonic antigen(CEA), epithelial membrane antigen(EMA), cytokeratin, leukocyte common antigen, chromogranin A, synaptophysin, estrogen receptor, progesterone receptor, prostate specific antigen, CD56 및 S-100 단백질 항체 등을 이용한 면역세포화학적 염색을 시행하였다.

2) 면역세포화학적 염색

세포블록이 제작된 양성 반응성 장액성 삼출액 42예와 악성 삼출액 102예는 파라핀 포매피를 4 μ m 두께로 박질하여 탈파라핀 과정을 거친 후 면역염색을

시행하였다. 면역세포화학적 염색은 파라핀에 포매된 세포블록 절편 슬라이드에 labelled streptavidin-biotin(LASB) 방법을 이용하였다. 일차항체는 mouse E-cadherin(1:100, Zymed, South San Francisco, CA)을 사용하였다. 1차 항체와 이후의 과정은 DAKO사의 LSAB kit2를 사용하였다. 세포블록 절편 슬라이드는 phosphate 완충액을 거쳐 내인성 과산화수소의 활성을 억제하기 위해 3% hydrogen peroxide-methanol에 5분간 처리 후 증류수로 세척하였다. 그 후 phosphate 완충액에 10분간 처리 후 실온에서 30분간 일차항체와 반응시켰다. 그 다음 biotin이 부착된 이차항체에 10분 동안 실온에서 반응시키고 phosphate 완충액으로 수세한 후 streptavidin-alkaline peroxidase에 10분 동안 반응시킨 다음 10분간 phosphate 완충액으로 수세하였다. AEC(amino-ethylcarbazole)를 10분간 도포하여 발색하고 Meyer's hematoxylin으로 대조염색 후 봉입하였다.

3) 면역세포화학적 염색 결과의 판정

면역염색의 분포와 강도는 두 명의 병리전문의가 임상정보, 조직소견 및 세포소견을 모르는 상태에서 판독하였으며, E-cadherin 단백질 염색의 양성과 음성의 판단 기준은 세포막 혹은 세포질에 발현하는 세포가 전체 세포의 10% 미만인 경우는 - (음성), 10% 이상 25% 미만인 경우 +, 25% 이상 50% 미만인 경우 ++, 및 50% 이상인 경우 +++의 반정량적 판정으로 발현 정도를 구별하였다.

4) 통계학적 분석

통계학적 분석은 Fisher's exact test를 이용하여 중피세포와 전이성 암종세포간에서 E-cadherin 단백질 발현의 차이에 대한 유의성을 조사하였다. *p* 값이 0.05 이하일 때 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

E-cadherin 항체에 대한 암종세포의 양성율은 89% (91/102)였다. 양성 반응을 보인 악성 세포는 대부분이 세포 변연부를 따라 중등도 내지 강한 막성 발현을 하였고, 일부 암종세포는 세포질에 약하게 혹은 중등도로 발현하였다(Fig. 1A). 양성인 91예에서 막성 발현

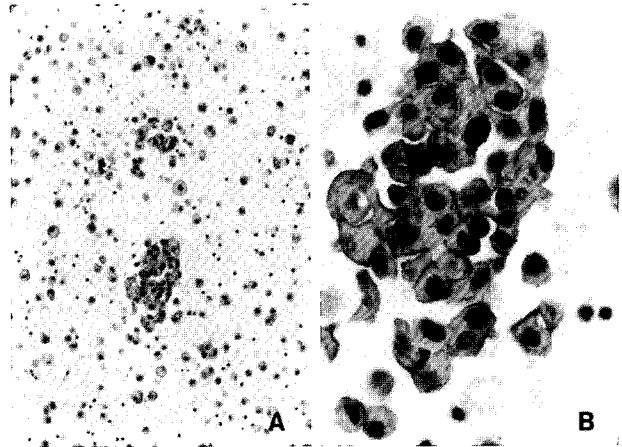


Fig. 1. Immunocytochemical staining of gastric carcinomatous cells in peritoneal serous effusion for E-cadherin: (A) Individual and clustered carcinomatous cells show strongly positive immunoreactivity. Reactive mesothelial cells and lymphocytes in the background are negative. (B) Carcinomatous cells show discontinuous or rarely continuous strong membranous expression. Lymphocytes and reactive mesothelial cells in the background are negative.

은 약양성 18%(16/91), 중양성 49%(45/91) 및 강양성 33%(30/91)로 중양성이 가장 높은 빈도를 보였으며, 발현세포의 비율은 암종세포의 10~95%로 다양한 차이가 있었지만 세포표면 혹은 세포접합부에서 분명한 막성 발현이 관찰되었다(Table 1). 암종세포는 세포 변연부를 따라 균등하게 염색되는 연속적 막성 발현과 부분적 혹은 불규칙적으로 염색 반응을 보이는 부분적 혹은 불연속적 막성 발현이 혼재해 있었으며 그 중 불연속적 막성 발현이 훨씬 우세하게 관찰되었다(Fig. 1B). 배경에 있는 반응성 중피세포, 림프구 및 단핵구는 음성이었다. 4예에서는 세포질내 국소적 점상 발현을 보이는 암종세포가 소수에서 관찰되었다. E-cadherin 음성 반응은 11예였으며 그 중 위 선암종 2예와 간세포암종 4예는 E-cadherin 면역반응이 전혀 관찰되지 않았으며(Fig. 2A), 폐 소세포암종 3예, 위 선암종 1예 및 대장 선암종 1예는 암종세포의 3~5%에서 중등도의 막성 발현이 관찰되었으나 판정기준에 따라 음성으로 간주하였다. 양성 반응성 삼출액은 95%(40/42)에서 음성이었고(Fig. 2B), 단지 5%(2/42)만이 양성이었다(Table 1). 배경에 혼재해 있는 림프구, 위인한세포 및 단핵구는 음성이었다. 양성 반응을 나타내는 2예에서 반응성 중피세포는 대부분이 세포질에 미만성으로 약하게 발현하였고 소수에서 국소적으

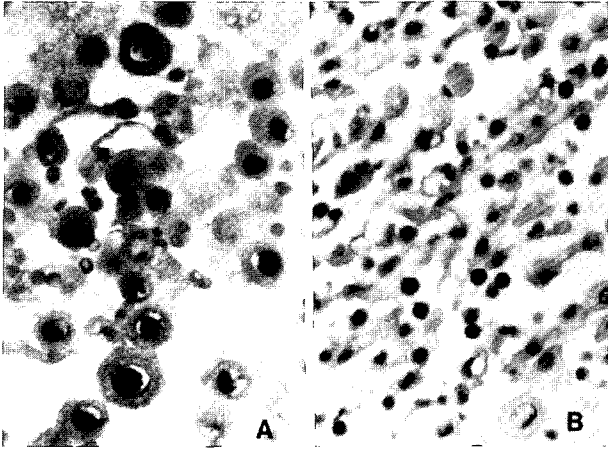


Fig. 2. Immunocytochemical staining of hepatocellular carcinomatous and reactive mesothelial cells in peritoneal serous effusions for E-cadherin: (A) Hepatocellular carcinomatous cells are negative(x400). (B) Reactive mesothelial cells with lymphocytes and pseudosignet ring cells in the background are negative.

로 중등도의 양성 반응을 보였다. 막성 발현은 관찰되지 않았다. 암종세포에 대한 E-cadherin의 특이성은 95%였다. E-cadherin에 대한 반응성 중피세포와 암종세포의 발현율은 통계학적으로 매우 유의한 상관관계를 나타냈다($p < 0.001$).

고 찰

E-cadherin은 세포표면에 존재하는 120-kD의 칼슘의존성 막투과성 당단백으로서 동종친화성 상호반응에 의해 같은 종류의 세포를 결합하는 역할을 하며, 특히 상피세포의 정상적인 분화과정에서 세포간의 부착에 중요한 기능과 종양에서 침윤과 전이를 억제하는 역할을 담당하고 있는 것으로 알려져 있다.^{9,10)}

E-cadherin은 정상 상피세포와 그들에서 기원하는 종양세포의 표면에서 발현하나 여러 가지 암종에서 기원세포에 비해 E-cadherin의 발현이 감소하는 것으로 밝혀져 암종의 불량한 예후와 전이능과 연관성이 있는 것으로 추측하고 있다.¹¹⁻¹⁴⁾ 그러나 분화가 매우 불량한 종양에서 E-cadherin 단백질 발현이 오히려 증가된다는 상반된 보고도 있다.¹⁵⁾

장액성 삼출액에서 반응성 중피세포와 암종세포에 대한 E-cadherin 양성율은 반응성 중피세포에서 0~17%,¹⁻⁷⁾ 그리고 암종세포에서 83~97%¹⁻⁸⁾로 보고자들

사이에 차이가 있어 E-cadherin의 유용성에 대해 다소 논란이 있으나 많은 연구자들²⁻⁵⁾은 양자간의 감별진단에 유용한 보조수단으로 인정하고 있다. 본 연구에서 반응성 중피세포에 대한 E-cadherin 양성율은 5%로 매우 낮았으며 이 결과는 타 연구자들의 보고 0~3%⁴⁻⁶⁾보다 약간 높았으며, 12~17%^{1-3,7)}보다는 비교적 낮았다. 본 연구 결과에서 암종세포에 대한 E-cadherin 양성율은 89%로 이전 보고의 양성율인 83~88%^{1,3-5,7,8)}보다는 높았고, 94~97%^{2,6)}보다는 낮았다. 본 연구에서 암종세포의 감수성은 89%이고 반응성 중피세포에 대한 암종세포의 특이성은 95%로 양자 모두 상당히 높아 E-cadherin이 반응성 중피세포와 암종세포의 감별에 유용한 면역표지자임을 지지하는 다른 연구자들의 결과와 일치하였다. E-cadherin 양성율이 보고자들간에 차이가 나는 것은 항체의 종류, 검체의 유형, 고정액, 검체의 제작과정, 기관마다 감수성 및 관찰 증례수 등의 차이에 의한 것으로 추정된다.^{2,7)}

E-cadherin은 위의 인환세포암종,^{16,17)} 유방의 소엽성암종¹⁸⁾ 및 간세포암종¹⁹⁾ 등 일부 악성 종양에서 발현을 완전히 소실하는 것을 제외하고 대부분의 암종은 조직 검사에서 발현을 유지하고 있는 것으로 알려져 있다. Schofield 등¹⁾은 장액성 삼출액에서 암종세포의 대부분이 이질성 발현 혹은 발현이 감소하지만 완전히 소실되지 않고 발현이 유지되는 것을 확인하고 E-cadherin 면역염색이 장액성 체액의 암종세포 진단에 유용하다고 하였다. 본 연구에서도 E-cadherin 양성인 91에는 각각에서 전체 암종세포 중 발현세포의 비율은 10~95%로 차이가 심하였지만 세포표면 혹은 세포접합부에서 뚜렷한 막성 발현이 관찰되고 아울러 이러한 막성 발현의 대부분은 부분적 혹은 불연속적인 이질성 발현으로 관찰되어 장액성 체액에서 암종세포는 E-cadherin이 완전히 소실하지 않고 발현감소 혹은 이질성 발현을 하므로 반응성 중피세포와 암종세포의 감별진단에 유용하다고 피력한 Schofield 등¹⁾의 견해에 부합하였다. E-cadherin의 발현감소, 이질성 발현 및 소실 등에 대한 기전을 규명하기 위해 많은 종류의 암종을 연구하였으나 위의 저분화암종^{16,17)}과 간세포암종¹⁹⁾ 등 일부 암종에서 E-cadherin 유전자의 돌연변이가 보고되어 이들 암종은 유전자의 변이에 의해 발현감소, 이질성 발현 혹은 소실이 일어나는 것으로 추정하고 있으나 대부분의 다른 암종은 유전자의 돌연변이가 증명되지 않아 E-cadherin 단백질의 기능적 혹은 구조적 변화에 의한 것으로 추정하고 있

Table 1. Result of E-cadherin in Immunoreactivity in Benign Reactive and Malignant Serous Effusions

Cytodiagnosis	No. of Positive cases/ No. of Total cases(%)	E-cadherin immunoreactivity				p-value
		+++	++	+	-	
Reactive mesothelial cells	2/42(5)	-	-	2	40	<0.001
Carcinoma	91/102(89)	30	45	16	11	
Lung carcinoma	37/40(93)					
Adenocarcinoma	34/34	14	17	3	-	
Squamous cell carcinoma	3/3	3	-	-	-	
Small cell carcinoma	0/3	-	-	-	3	
Breast ductal carcinoma	2/2(100)	1	-	-	-	
Gastric adenocarcinoma	24/27(89)	4	13	7	3	
Colonic adenocarcinoma	9/10(90)	2	5	2	1	
Hepatic carcinoma	5/9(56)					
Cholangiocarcinoma	5/5	1	3	1	-	
Hepatocellular carcinoma	0/4	-	-	-	4	
Common bile duct adenocarcinoma	1/1(100)	1	-	-	-	
Pancreatic adenocarcinoma	2/2(100)	-	1	1	-	
Urinary bladder TCC	1/1(100)	-	1	-	-	
Ovarian adenocarcinoma	7/7(100)	3	2	2	-	
Uterine cervical carcinoma	2/2(100)					
Squamous cell carcinoma	1/1	1	-	-	-	
Adenocarcinoma	1/1	-	1	-	-	
Endometrial adenocarcinoma	1/1(100)	-	1	-	-	

TCC: Transitional cell carcinoma, -: positive cell <10%, +: 10% < positive cell < 25%, ++: 25% < positive cell < 50%, +++: positive cell > 50%, p-value: significance of immunocytochemical results between reactive mesothelial and malignant cells.

다.²⁰⁾ 본 연구에서 음성으로 판정하였던 11예 중 E-cadherin이 전혀 발현하지 않았던 위의 인환세포암종 2예와 간세포암종 4예는 선행 연구^{16,17,19)}에서 E-cadherin 유전자의 돌연변이가 확인되었기 때문에 진정한 유전자 돌연변이에 의해 완전 소실된 것으로 추정되고, 암종세포의 3~5%에서 중등도의 막성 발현이 관찰되었던 폐 소세포암종 3예, 위의 저분화 선암종 1예 및 대장의 저분화 선암종 1예는 본 연구의 결과만으로 정확한 원인을 규명할 수 없지만 유전자의 돌연변이가 없이 단백질의 구조적 혹은 기능적 변화만이 일어나 대부분의 암종세포에서 면역세포화학적 염색으로 검출되지 않을 정도로 매우 감소하여 발현되지 않았을 것으로 추측된다. 그러나 유전자의 돌연변이의 가능성도 완전히 배제할 수 없어 추후 세포유전학적 분석이 필요하다.

Chhieng 등³⁾은 저분화 선암종의 3예에서 E-cadherin이 전혀 발현되지 않았던 것을 지적하면서 E-cadherin 발현은 저분화 선암종에서 음성일 수 있으나 대부분의 암종이 이론적으로 E-cadherin 단백질이 완전히 소실하지 않고 발현감소 혹은 이질성 발현을 한다는 근거에 따르면 위음성일 가능성도 있다고 하였다. 본 연구의 결과에서 암종 예 중 E-cadherin이 전혀 발현하지 않아 완전한 음성이었던 6예와 암종세포의 3~5%에서만 중등도의 막성 발현을 나타내어 음성으로 간주하였던 5예 등 11예가 있었다. 이러한 E-cadherin이 발현하지 않았던 암종세포는 반응성 중피세포를 암종세포로 잘못 판독하였거나 E-cadherin 면역염색 제작과정의 오류로 야기된 음성일 가능성도 배제할 수 없어 PAS, alcian blue, CEA, EMA, alpha-fetoprotein 및 calretinin 등 상피성 및 중피성 면역표지자로 확인한

결과 분명한 상피성 기원의 암종세포로 증명되었고 또한 재차 면역염색을 시행하여 양성 대조군과 비교한 결과 역시 음성이 증명되어 위음성의 가능성을 배제할 수 있었다. 이러한 이유에서 통상적인 Pap 혹은 H-E 염색에 의한 세포학적 검사시 분명한 암종세포가 관찰되나 E-cadherin에 대해 음성 반응일 경우에는 상피성 혹은 중피성 세포에 대한 면역표지자로 위음성의 진위를 확인할 필요가 있고 아울러 면역염색의 제작과정에 대한 내부 정도관리에 세심한 주의를 기울일 필요가 있을 것으로 생각한다.

기존 보고^{1,8)}의 삼출액 검체에서 악성 세포에 대해 양성율이 83~97%로 매우 높아 감수성이 뛰어난 표지자임은 분명하나 반응성 중피세포에서도 보고자^{1,7)}에 따라 0~17%로 다소 다양한 발현율을 나타내므로 반응성 중피세포와 암종세포의 감별이 어려울 수 있다. 이러한 경우 E-cadherin에 대한 반응성 중피세포와 암종세포의 발현 양상을 비교하면 감별진단에 도움을 받을 수 있다. Kitazume 등⁵⁾에 의하면 악성 세포는 일반적으로 막성 발현을 하고, 특히 세포 접합부에 강하게 염색되며, 인환세포암종을 포함하는 저분화 선암종은 종종 세포질내 점상 발현을 하고 선암종 배경에 있는 반응성 중피세포는 음성을 나타내어 감별이 가능하다고 하였다. 본 연구에서 악성 세포는 대부분이 발현강도에 차이는 있었지만 세포표면 혹은 세포접합부에서 분명한 막성 발현을 보였고 반응성 중피세포는 거의 대부분이 음성 반응을 나타내 이들의 보고와 일치하였다. 본 연구에서 4예의 악성 삼출액에서 소수의 암종세포의 세포질내 국소적 점상발현이 관찰되어 이들의 결과와 일치하였으나 그 수가 적어서 감별진단에 활용하기는 미흡하였다. Simsir 등²⁾은 선암종에서 E-cadherin은 분명한 막성 염색을 나타냈으며, 특히 유방 선암종은 20예 중 19예에서 세포막을 따라 연속적인 막성 발현이 뚜렷하게 나타나고, 비유방 선암종은 부분적 혹은 불연속적인 발현을 하므로 유방선암종과 비유방 선암종간에 감별이 가능하다고 하였으며, 한편 반응성 중피세포는 세포질에서 미만성으로 약하게 발현하므로 반응성 중피세포와 암종세포간의 구별에 도움을 받을 수 있다고 하였다. 본 연구에서 반응성 중피세포는 세포질에 미만성으로 약하게 발현하고 암종세포는 대부분이 뚜렷한 막성 발현을 보여 발현양상이 양자간의 감별에 유용하다는 Simsir 등²⁾의 견해와 일치하였으나 유방의 선암종과 비유방 암종세포의 막성 발현은 차이가 관찰되지 않아 암종세포에

서 발현양상에 따라 유방암종과 비유방 암종간의 감별이 가능하다는 이들의 의견에 동의할 수 없었다.

결 론

저자는 1999년 1월 1일부터 2001년 6월 30일까지 2년 6개월간 성균관대의대 마산삼성병원 해부병리과에 의뢰된 장액성 삼출액 중 양성 반응성 질환으로 밝혀진 양성 장액성 삼출액 42예와 조직학적으로 원발병소가 확인된 악성 장액성 삼출액 102예의 세포블록을 대상으로 E-cadherin 면역세포화학적 염색을 시행하여 반응성 중피세포와 암종세포의 감별에 대한 유용성과 중피세포의 감수성과 특이성을 검색한 결과를 요약하면 다음과 같다.

102예의 악성 장액성 삼출액에서 암종세포의 감수성은 89%이고, 42예의 양성 장액성 삼출액에서 반응성 중피세포의 감수성은 5%로 양자간의 발현율은 통계학적으로 유의성이 있었으며, 반응성 중피세포에 대한 암종세포의 특이성은 95%였다. 이상의 결과에서 암종세포에 대한 E-cadherin의 감수성과 특이성이 높아 반응성 중피세포와 암종세포간의 감별진단에 유용한 면역표지자로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Schofield K, D'Aquila T, Rimm DL: The cell adhesion molecule, E-cadherin, distinguishes mesothelial cells from carcinoma cells in fluids. *Cancer* 81:293-298, 1997
2. Simsir A, Fetsch P, Mehta D, Zakowski M, Abati A: E-cadherin, N-cadherin, and calretinin in pleural effusions: the good, the bad, the worthless. *Diagn Cytopathol* 20: 125-130, 1999
3. Chheng DC, Yee H, Cangiarella JF, Symmans WF, Cohen JM: Use of E-cadherin and CD44 aids in the differentiation between reactive mesothelial cells and carcinoma cells in pelvic washings. *Cancer* 90:299-306, 2000
4. Schofield K, D'Aquila T, Rimm DL: E-cadherin expression is a sensitive and specific method for detection of carcinoma cells in fluid specimens. *Diagn Cytopathol* 22:263-267, 2000
5. Kitazume H, Kitamura K, Mukai K, et al.: Cytologic differential diagnosis among reactive mesothelial cells, malignant mesothelioma, and adenocarcinoma: utility of combined E-cadherin and calretinin immunostaining. *Cancer* 90:55-60, 2000
6. Davidson B, Berner A, Nesland JM, et al.: E-cadherin and

- alpha-, beta-, and gamma-catenin protein expression is up-regulated in ovarian carcinoma cells in serous effusions. *J Pathol* 192:460-469, 2000
7. Lozano MD, Panizo A, Toledo GR, Sola JJ, Pardo-Mindan J: Immunocytochemistry in the differential diagnosis of serous effusions: a comparative evaluation of eight monoclonal antibodies in Papanicolaou stained smears. *Cancer(Cancer Cytopathol)* 93:68-72, 2001
 8. 임성직, 김교영, 김윤화 등: 악성 삼출액에서 E-cadherin 발현의 유용성. *대한세포병리학회지* 10:121-126, 1999
 9. Takeichi M: Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenic regulator. *Science* 251:1451-1455, 1991
 10. Tamura S: The E-cadherin-mediated cell-cell adhesion system in human cancers. *Br J Surg* 84:899-900, 1997
 11. 홍숙희, 노미숙: 위선암종에서 E-cadherin과 p53 단백질의 발현. *대한병리학회지* 33:80-87, 1999
 12. 맹이소, 김원일, 이교영, 김영신, 강창석, 심상인: 전립선 선암종에서의 p53 및 E-cadherin 단백질의 면역조직화학적 연구. *대한병리학회지* 32:215-221, 1998
 13. 김진아, 김원일, 심상인, 강창석, 이교영, 김영신. 유방암 종에서의 nm23 및 E-cadherin 단백질의 발현. *대한병리학회지* 32:29-34. 1998
 14. Darai E, Scoazec J, Walker-Combrouze F, et al.: Expression of cadherins in benign, borderline, and malignant ovarian epithelial tumors: a clinicopathologic study of 60 cases. *Hum Pathol* 28:922-928, 1997
 15. Shimoyama Y, Hirohashi S, Hirano S, et al.: Cadherin cell adhesion molecules in human epithelial tissues and carcinomas. *Cancer Res* 49:2128-2133, 1989
 16. Muta H, Noguchi M, Kanai Y, Ochiai A, Nawata H, Hirohashi S: E-cadherin gene mutation in signet ring cell carcinoma of the stomach. *Jpn J Cancer Res* 87:843-848, 1996
 17. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, et al.: E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 54:3845-3852, 1994
 18. Berx G, Cletonjansen AM, Strumane K, et al.: E-cadherin is inactivated in a majority of invasive human lobular breast cancers by truncation mutations throughout its extracellular domain. *Oncogene* 13:1919-1925, 1996
 19. Slagle BL, Zhou YZ, Birchmeir W, Scorsone KA: Deletion of the E-cadherin gene in hepatitis B virus positive Chinese hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 18:757-762, 1993
 20. Shiozaki H, Tahara H, Oka H, et al.: Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 139:17-23, 1991