

# 구강 편평세포암종에서 E-cadherin의 발현과 임상병리학적 지표와의 관계

신재명 · 김영실\* · 김창현 · 표성운

가톨릭대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과, 제주대학교 의과대학 병리학교실\*

**Abstract** (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2005;31:1-6)

## EXPRESSION OF E-CADHERIN WITH CORRELATION TO CLINICOPATHOLOGIC PARAMETERS IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Jae-Myoung Shin, Young-Sill Kim\*, Chang-Hyen Kim, Sung-Woon Pyo

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery,*

*\*Department of Pathology, College of Medicine, Cheju National University*

It becomes more concerned that the cell adhesion molecule plays an important role in the process of malignant transformation and tumor behaviors including invasive growth and metastasis. It is postulated if the expression of adhesion molecule is reduced in tumor tissue, the tumor cell will be undifferentiated and lose their cell adhesion ability and polarity. So the tumor cells lost the adhesion of cell to cell and to basement membrane that they became more aggressive. Reduced cadherin expression enhances invasiveness through infiltrative growth and metastasis of tumor cells is well known and mostly accepted in many epithelia tumors. We explored the expression of E-cadherin by immunohistochemical staining in 50 oral squamous cell carcinomas and investigated the correlation between the expression of E-cadherin and clinicopathologic parameters and prognosis. The expression of E-cadherin was reduced in 40/50(80%) of primary tumors, and 21/22(95.5%) of lymph nodes. The reduced expression of the E-cadherin was associated with lymph node metastasis(P=0.029), invasive mode(P=0.030) and marginal status(P=0.038). Survival analysis showed that predictive period of E-cadherin reduced group(37 months) was lower than that of E-cadherin preserved group(60 months), but there was no statistical significant difference.

**Key words** : Oral squamous cell carcinoma, E-cadherin, Prognostic factors

### I. 서 론

구강암은 안면부의 손상과 기능적 결손을 초래할 뿐만 아니라 경부임파절로 쉽게 전이되어 예후 또한 불량하다. 최근 구강암의 생물학적 특성을 임상적 지표외에 분자생물학적 측면에서 연구해 보자 하는 노력이 활발히 진행되어 구강암의 생성과 성장, 침습과 전이에 관계되는 유전자와 이들의 표현 물질이 밝혀지고 있다. 종양세포의 침습과 전이는 세포의 구조변화를 매개하는 단백질분자에 의해 세포와 세포사이 그리고 세포와 기질과의 부착이 조절됨으로써 세포의 탈락과 부착이 반

복되는 복잡한 단계를 거쳐 일어난다. 종양 조직에서의 세포 부착분자의 감소는 종양세포의 탈분화를 유발하고, 세포 부착과 극성 배열의 소실로 세포와 세포간, 그리고 세포와 기저막간의 부착상실로 침습성을 갖게 되므로 침윤과 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 현재 이러한 세포부착분자는 100여 가지 이상이 밝혀졌고, 현재 Cadherin, Integrin, Immunoglobulin superfamily, Selectin, CD44의 5군으로 나누어져 있으며 이들 각 군의 분자는 생화학적, 유전학적 특징은 다르나 기능은 서로 연관되어 있다<sup>1)</sup>.

Cadherin은 세포막 표면의 당단백으로서 칼슘의존성 접착물질로 작용하며 태아의 발생과 성인의 조직구조 유지에 주된 역할을 한다<sup>2,3)</sup>. 여러 종류의 cadherin 분자들 중에서 E-cadherin은 거의 모든 상피세포들 사이에 작용하여 유착 접합부(adherence junctions)의 형성에 관여하고 있으며, 이러한 역할로 전이 억제 유전자로 분류되기도 한다<sup>4)</sup>. 또한 E-cadherin은 세포질에 존재하는 catenin 단백질과 복합체를 형성하는데, 이 복합체 역시 세포골격 구성요소와 함께 세포간 유착 접합부 형성에 중요한 역할을 한다<sup>5)</sup>.

#### 표 성 운

420-717 경기도 부천시 원미구 소사동 2번지  
가톨릭대학교 성가병원 치과, 구강악안면외과

#### Sung-Woon Pyo

Dept. of OMFS and Dentistry, Holy Family Hospital, The Catholic Univ. of Korea  
Sosa-dong, Wonmi-gu, Bucheon-si, Gyeonggi-do, 420-717, Korea  
Tel : 82-32-340-2130 Fax : 82-32-340-2255  
E-mail : spyo@catholic.ac.kr

\* 위 논문은 가톨릭대학교 성가병원 임상연구비 지원에 의하여 이루어졌음.

몇몇 상피성 암종에서 E-cadherin의 발현감소가 관찰되었으  
며<sup>6,7,8)</sup>, 두경부 종양에서는 주로 식도암과<sup>9)</sup>, 비인두강암에서의  
연구가 있었고<sup>10)</sup>, 구강암에서 발현 감소에 대한 연구도 보고 된  
바있다<sup>11)</sup>. 그러나 아직까지는 구강암에서의 E-cadherin과 현재  
인정되고 있는 다른 예후 인자와의 상관관계나 생존율에 끼치  
는 영향에 관한 연구는 많지 않다. 저자는 구강 편평세포암종  
으로 진단받고 외과적 절제술을 받은 환자의 파라핀 포매 조  
직을 이용하여 면역조직화학적 염색방법으로 E-cadherin의 발  
현정도를 관찰하여 이를 구강 편평세포암종의 조직학적 분화  
도, 임파절 전이와 원격전이의 유무 및 임상병기와의 상관관  
계, 그리고 생존율과의 관계를 조사하여 예후인자로서의 유용  
성을 조사하고자 하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1. 대 상

구강과 구인두부위의 원발 편평세포암종을 가진 50명의 환  
자로부터 50개의 원발성 종양과 22개의 임파절 전이 조직을 얻  
어 통상적인 방법으로 포르말린으로 고정하고, 파라핀으로 포  
매된 절편을 이용하였으며 임상 자료와 추적 자료로써 나이,  
성별, 흡연, 음주 습관, 종양의 원발 부위, UICC의 분류에 따른  
임상적, 병리학적 TNM 병기, 종양의 조직 병리학적 단계  
(WHO에 따른 분류), 5년 생존율 등을 조사하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) E-cadherin의 발현에 대한 면역 조직화학적 염색

파라핀 포매 조직에서 정상 조직을 포함한 4 $\mu$ m두께의 절편  
을 얻어 슬라이드에 부착하고 xylene으로 15분 동안 파라핀을  
제거하였으며, 3단계의 ethanol(100%, 95%, 80%)에 각각 담가  
xylene을 제거하고 탈수하였다. 내인성 peroxidase의 작용을 막  
기 위해 조직 절편을 실온에서 0.3% 과산화수소에 30분간 반응  
시켰다. Tris-buffered saline(TBS, pH 7.6)로 수세한 후 항원 수득  
률을 높이기 위해 조직 절편을 citrate buffer(pH6.0)에 담가 2100  
Retriever(PickCell Laboratories B.V. Amsterdam, Netherlands)에 120  
 $^{\circ}$ C에서 8분 동안 배양하였다. 비특이적 결합은 희석된 normal  
horse serum에 30분 동안 배양함으로써 배제하였다. 특이적 면  
역반응의 관찰을 위해 직접 제작한 생쥐의 단일클론항체인  
HECD-1로 절편을 4 $^{\circ}$ C에서 12시간동안 배양한 후에 biotinylated  
anti mouse 2차항체(Jackson laboratory, MA, USA)로 30분간 적용  
후, 완충액으로 수세하고 ABC complex로 다시 30분간 배양하  
였다. 마지막 발색 과정으로 조직 절편을 2분간 3,3'-diamino-  
benzidine and hydrogen peroxide (DAB Substrate Kit, Vector,  
Burlingame, CA, USA)로 발색한 후 Mayer's haematoxylin(Fisher  
Scientific, Pittsburgh, PA, USA)으로 대조염색하고, 탈수한 조직  
절편을 Permount(Fisher Scientific, Pittsburgh, PA, USA)로 밀봉하  
였다.

#### 2) E-cadherin의 발현에 대한 결과 판독

정상 구강점막의 E-cadherin의 발현을 외부 양성 대조군으로  
사용하였고, 각 절편의 인접 정상 상피를 내부 양성 대조군으  
로 사용하였다. 음성 대조군으로는 일차 항체를 생략하였다.  
염색된 조직절편은 임상적 정보가 전혀 없는 병리의사가 반정  
량적으로 판독하였다. 조직 절편들은 종양의 침범부위 가장자  
리에서 세포막이 강하게 염색된 종양세포의 비율에 따라 분류  
하였다. 약술하면 score 0: 정상 발현이 5% 미만일 경우, score 1:  
5-25%인 경우, score 2: 26-50%인 경우, score 3: 51-75%인 경우 그  
리고 score 4: 76-100%인 경우로 세분하였다.

종양세포의 염색결과가 score 4를 보일 때 E-cadherin 발현의  
보존(preserved)으로 정의하였고, 종양세포가 score 1, 2, 3을 보  
일 때 E-cadherin 발현의 감소(reduced)로 정의하였다.

#### 3) 통계 분석

E-cadherin의 발현정도에 따른 임상, 병리적 척도와의 연관성  
은 Fisher's exact test와 Chi-Square test를 사용하였고 유의수준은  
P값이 0.05이하일 경우로 하였다. E-cadherin의 발현정도에 따  
른 5년 생존율은 Kaplan-Meier method를 사용하여 측정하였고,  
Log rank testing과 generalized Wilcoxon testing으로 분석하였다.

## III. 결 과

총 50예의 구강 편평세포암종 환자 중 남자가 33예(66%), 여  
자가 17예(34%)였고 평균연령은 65.6세였다. 구강 편평세포암  
종 환자 중에서 고분화성 암종(well differentiated carcinoma)은 16  
예, 중등도 분화성 암종(moderately differentiated carcinoma)은 13  
예, 저분화성 암종(poorly differentiated carcinoma)은 21예이었다.  
임상적 병기에 따라 분류하면 국소병기(T)는 T1 8예, T2 23예,  
T3 6예 그리고 T4 13예이었다. 임파절 전이병기(N)는 N0 25예,  
N1 10예, N2 15예, N3 0예 이었다. 기타 장기로 원격 전이된 예  
는 없었다.

#### 1. E-cadherin의 면역조직화학적 발현 양상

대조군으로 사용한 정상 점막에서 특징적으로 기저 세포층  
과 극피세포층의 세포막에서 강하게 발현되었고 세포간질이  
나 세포질에는 염색되지 않았다. 그러나 종양세포에서의 염색  
양상은 종양의 침범 부위에서 정상 점막에서와 같이 강한 세  
포막 염색을 나타낸 경우, 세포막과 세포질 염색이 같이 동반  
된 경우도 관찰되었으며 혹은 전혀 염색이 되지 않는 경우가  
관찰되었다(Fig. 1~3).

#### 2. E-cadherin의 원발성 암종과 임파절에서의 발현양상

전체 원발성 암종 50예 중 score 0은 10례, score 1은 10례, score  
2는 7례, score 3은 13례, score 4는 10례로써 E-cadherin의 발현감  
소는 모두 40례이고, 발현의 보존을 나타낸 예는 10례이었다(P

**Table 2.** Correlation of the expression of E-cadherin and clinicopathologic findings

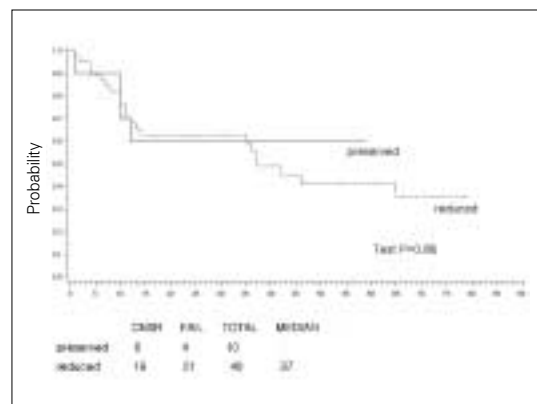
Clinicopathologic feature	n (%)	Reduced (n=40)	Preserved (n=10)	P-value
<b>Histologic grade</b>				
well	16(32)	12	4	P=0.805
moderately	13(26)	11	2	
poorly	21(42)	17	4	
<b>Mode of invasion</b>				
pushing	7(14)	5	2	P=0.030
band	16(32)	16	0	
CORDS	19(38)	13	6	
single cell	8(16)	6	2	
<b>Marginal status</b>				
positive	18(36)	17	1	P=0.038
negative	32(64)	23	9	
<b>Tumor size</b>				
T1	8(16)	5	3	P=0.578
T2	23(46)	19	3	
T3	6(12)	5	1	
T4	13(26)	11	3	
<b>Node involvement*</b>				
N(-)	25(50)	17	8	P=0.029
N(+)	25(50)	23	2	
<b>Clinical Stage</b>				
stage1	6(12)	3	3	P=0.256
stage2	9(18)	7	2	
stage3	12(24)	11	1	
stage4	23(46)	19	4	
Total	50	40	10	

\*N(-): no lymph node involvement

N(+): metastatic lymph node including N1, N2, N3 case.

**Table 3.** Association of clinical characteristics with overall survival

	P-value
Histologic grade	0.33
Pattern of invasion	0.21
Margin involvement	0.18
T-category	0.31
Nodal status	<0.001
Stage	0.12
E-cadherin	0.86



**Fig. 4.** Kaplan-Meier survival curve: Probability according to E-cadherin expression.

## IV. 고 찰

구강암의 침습과 전이는 예후와 관련이 있으며<sup>12)</sup>(spiro) 따라서 국소적 침윤이나 인접 임파절로의 전이는 예후의 지표가 된다. 이러한 침습성을 평가하기 위해 세포부착분자, 라미닌 수용체와 세포외기질 분해 효소들에 대한 연구가 이루어져 왔다<sup>13,14)</sup>. 세포부착분자는 형태조절분자로서 이에 의하여 매개되는 신호전달은 세포의 부착, 이동, 성장, 세포사멸과 특이 유전자발현 등을 조절하여 세포의 증식과 분화에 영향을 준다<sup>15)</sup>. 최근 부착분자의 발현변화는 세포의 분화와 이동에 영향을 주어 종양의 침습과 전이과정에서 중요한 역할을 한다는 보고가 있다<sup>1)</sup>. Cadherin은 척추동물에서 발견된 120kD의 막성 당단백질로서, 칼슘을 제거하면 트립신에 의하여 분해되고, 칼슘이온 의존성의 동종친화성 상호작용으로 세포를 연결시킴으로써 태생기의 발달과 성인의 조직구조 유지에 주된 역할을 한다<sup>2)</sup>. 면역학적 성질과 분포하고 있는 조직에 따라 E-cadherin, P-cadherin, N-cadherin 등 현재 11종류가 알려져 있으며, 그중 E-cadherin은 모든 피부 및 점막상피의 기저세포와 극세포간의 세포경계에 국한되어 발현하여 상피의 구조를 유지하는데 중요한 성분으로 세포간 접촉물질로써 작용한다. 또 배아발생, 형태학적 발달, 그리고 정상구조의 기능유지에 중요한 역할을 한다<sup>3)</sup>. Cadherin의 기능은  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -catenin 같은 세포내 단백질에 의하여 조절되며, 처음에는  $\alpha$ -catenin이 cadherin 접착계에 영향을 미친다고 하였으나<sup>16)</sup>, 최근에는  $\beta$ -catenin의 역할이 더 큰 것으로 알려져 있다<sup>17)</sup>.

종양조직에서 세포간의 분리가 종양의 침윤과 전이에 일차적인 필수 과정이므로 E-cadherin의 발현감소는 상피성 암종의 분화도, 임파절 전이, 그리고 환자의 임상병기와 관계있음이 여러 연구에 의하여 밝혀졌다<sup>6,7,8)</sup>. 구강 점막과 비슷한 편평중층상피로 이장된 식도암에서 E-cadherin 발현감소가 종양조직의 분화정도 및 예후와 연관성이 있음을 관찰하였고<sup>18)</sup>, 비인두강의 암종에서도 이들 세포부착분자와 임상병기, 임파절 전이 및 생존과 연관성이 있음을 관찰하였다<sup>10)</sup>.

E-cadherin 발현감소의 기전에 대해서는 정확히 알려져 있지 않지만, Kimura 등에 의하면 첫째 cadherin 표현의 하향조절과 유전자 돌연변이, 둘째 E-cadherin의 비정상 형태와 결손, 셋째 세포내 매개체인 catenin의 생화학적 수정의 세 가지 가설이 제시되고 있다<sup>10,19)</sup>.

지금까지 알려진 바에 의하면 상피의 구조를 유지하는 E-cadherin의 발현감소가 세포와 세포사이의 접촉유지에 영향을 미침으로써 종양이 원발 부위로부터 다른 곳으로 전이되는 것으로 생각되며, 세포부착분자의 발현감소가 임파전이 및 국소 침습에 유리한 상황을 유발하여 구강 편평세포암종 환자의 불량한 예후와 밀접한 관련이 있는 것으로 사료된다. 본 연구의 경우 편평세포암종 원발성 암종 및 임파절 전이조직에서 주변 정상조직에 비하여 발현이 감소하였다(P<0.001). 원발성 암종의 경우 80%의 발현감소, 임파절 전이조직의 경우 95.5%의 발현감소를 보였다. 이는 식도암 80%<sup>9,18)</sup>, 비인두강암종 69%<sup>10)</sup>, 구

강암 63%<sup>20)</sup>, 설암 39%<sup>21)</sup>에서의 결과와 비교하여 볼 때 약간 높은 발현감소율이다. E-cadherin의 발현은 보고자에 따라 차이가 있는데, 이는 실험에 사용한 일차 항체가 다르고 병리의사의 평가 기준의 차이가 있기 때문으로 생각되나, 발현감소는 일관성 있게 주장되고 있다.

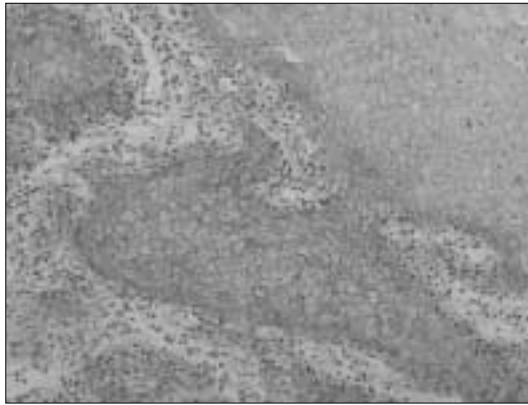
대부분의 보고에서 분화도가 낮을수록 E-cadherin의 발현이 소실됨으로 보고하고 있다<sup>7,20)</sup>. 그러나 본 연구에서는 조직학적 분화도가 E-cadherin의 발현감소와 유의성을 나타내지는 않았지만, 조직학적 분화도는 종양의 기원세포의 기능을 나타내므로 미분화가 진행될수록 발현이 저하되고 따라서 세포사이의 유착이 와해되며 침윤성이 증가할 것으로 생각된다. 아마도 미분화된 세포에서의 발현 감소는 미분화된 종양세포의 세포질내에서 관찰되는 것으로 보아 세포막으로의 이동의 감소나 비활성화되는 것으로 추측된다. 그리고 본 연구에서는 암종의 침습성을 관찰할 수 있는 가장자리에서 단일 세포 혹은 여러 개의 세포가 모여 주변조직으로 침투하는 증례에서 발현감소가 유의하게 많이 나타났으며, 수술후 재발가능성 여부를 파악하는 지표가 되는 변연(margin)상태의 관점에서는 발현이 감소된 증례에서 절제부위에 대한 동결생검(Frozen biopsy)결과와는 달리 최종적으로 암세포를 관찰할 수 있었다. 이에 따라 생검등으로 E-cadherin의 발현여부를 파악한 후 감소된 경우 충분한 안전변연(safety margin)을 확보하는 외과적 적출술을 시행함이 바람직하다고 하겠다.

많은 보고에서 암의 병기가 높을수록 E-cadherin의 발현이 약해지거나, 소실됨을 보고하고 있어 E-cadherin의 발현 및 기능의 소실이 암세포의 침윤과 전이의 초기단계에 중요함을 보여 준다<sup>22,23)</sup>. 본 연구에서도 통계적 유의성은 없지만 암의 병기가 높을수록 높은 발현감소를 나타내었다. 이는 구강암의 진행과정에서 초기에 E-cadherin의 발현이 감소되므로, 일부에서 제기되는 종양 억제 유전자로서의 역할을 하는 것이라고 유추할 수 있었다.

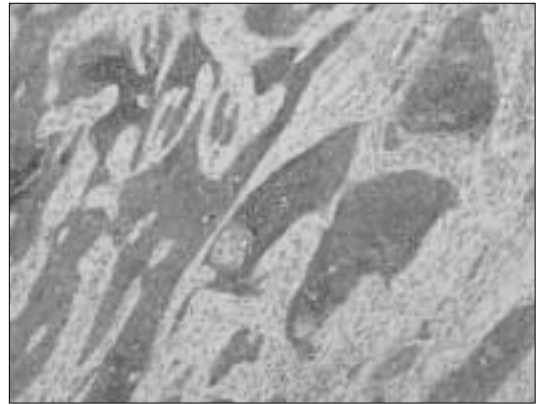
E-cadherin의 감소는 세포간 결합의 상실로 전이가 유발되어 생존율의 악화를 유발할 것으로 사료된다. 위암 환자에서의 E-cadherin 발현에 따른 생존율을 보면 발현이 유지된 군의 5년 및 10년 생존율은 각각 61%, 55%로 발현이 감소된 22%, 15%에 비해 높았다<sup>24)</sup>. 본 연구의 E-cadherin 발현에 따른 생존 예측 기간을 보면 E-cadherin의 발현이 감소된 경우 평균 37개월로 발현이 유지된 경우의 60개월보다 낮았으나 추적조사 기간 중 많은 증례의 소실로 표본수가 감소하는 등의 이유로 통계적 유의성은 관찰할 수 없었다. 그러나 결국 구강암 환자의 생존율에 간접적인 영향을 미침을 부인할 수 없으리라 생각된다.

## V. 결 론

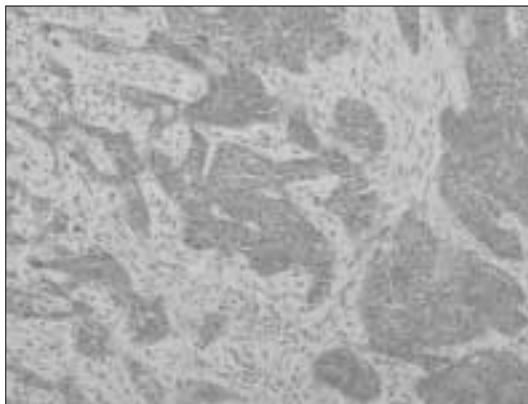
저자는 구강 편평세포암종 조직 50례에서 면역조직화학적 염색을 통하여 세포 부착물질인 E-cadherin의 발현을 조사하고 이의 임상병리학적 특성지표와 예후와의 상관관계를 알아보았다. 결론적으로 E-cadherin의 발현감소는 구강과 구인두부위



**Fig. 1.** E-cadherin immunostaining patterns in oral squamous cell carcinoma( $\times 100$ ). Positive staining pattern with homogenous membrane staining more than 76% of cells.



**Fig. 2.** E-cadherin immunostaining patterns in oral squamous cell carcinoma( $\times 100$ ). Reduced staining pattern with mixed negative and positive cells(5-75%).



**Fig. 3.** E-cadherin immunostaining patterns in oral squamous cell carcinoma( $\times 100$ ). Negative staining pattern with no or less than 5%.

**Table 1.** E-cadherin expression pattern in primary lesion and lymph node

	Frequency	P-value
Primary(n=50)		
preserved	10	P<0.001
reduced	40	
Lymph node(n=22)		
preserved	1	P<0.001
reduced	21	

<0.001). 임파절 전이 조직 22례 중 score 0은 1례, score 1은 11례, score 2는 2례, score 3은 6례, score 4는 1례로써, E-cadherin의 발현감소를 나타낸 예는 21례, 발현의 보존을 나타낸 예는 1례(P<0.001)이었다(Table 1).

### 3. 임상병리학적 지표와 E-cadherin의 발현

암종의 조직학적 분화도에 따른 E-cadherin의 발현에 있어서는 유의한 차이가 없었다. 구강암이 주변의 정상 결합조직으로 침윤하는 부위에서 침습성이 높은 single cell 유형이 pushing 유형이나 band 유형보다 E-cadherin의 발현감소가 유의성 있게 나타났다(P=0.030). 수술후 조직 변연의 종양 세포의 존재와 관련된 변연상태(marginal status)에 따른 분류에서도 E-cadherin의 발현 감소군에서 positive가 유의성 있게 높게 나타났다(P=0.038).

그러나 종양의 국소적 크기(T)와 임상적 진전 상태에 따른 병기(Stage)와 E-cadherin의 발현에 관해서는 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 원발 부위에서 E-cadherin의 발현이 감소된 예에서 주위 임파절로 전이가 많이 나타났다(P=0.029)(Table 2).

### 4. E-cadherin의 발현과 5년 생존율

Kaplan-Meier의 분석에 의하면 50명의 환자의 5년 생존율(5 year overall survival)은 43%(95% 신뢰구간)이었다. 5년 생존에 영향을 끼치는 인자는 임파절 전이(P<0.001)이었으며 조직학적 분화도, 침습형태, 크기, 병기 그리고 E-cadherin의 발현의 감소는 관련이 없었다(Table 3). 또한 E-cadherin의 발현 감소(평균 37개월)로 발현이 유지된 경우(60개월)보다 낮았으나 통계적 유의성이 없었다(Fig. 4).

에서 발생한 편평세포암종의 침습도, 임파절 전이와 유기적인 관련이 있으며, 생존율은 발현감소에 따라 줄어들기는 하나 통계적 유의성은 없었다. 그러므로 E-cadherin의 발현에 관한 연구는 구강암의 악성도를 예측할 수 있는 예후인자의 보조적인 도구로 사용될 수 있을 것으로 생각되며 이의 표현이 상실되는 기전에 대한 더 많은 연구가 요구된다.

### 참고문헌

- Pignatelli M, Vessey CJ: Adhesion molecule; Novel molecular tools in tumor pathology. *Human Pathol* 1994;25:849-856.
- Takeichi M: Cadherin; Cell adhesion receptor as a morphogenetic regulator. *Science* 1991;251:1451-1455.
- Takeichi M: The Cadherin; Cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 1988;102:639-655.
- Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Wawrda A, et al: E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevent invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 1991;173:166-1691.
- Nagafuchi A, Taketi M, Tsukita S: The 102kD cadherin-associated protein; Similarity to vinculin and post-transcriptional regulation of expression. *Cell* 1991;65:849-857.
- Shiozaki H, Tahara H, Oka H, Miyata M, Kobayashi K, Tamura S, et al: Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 1991;139:17-23.
- Oka H, Shiozaki H, Tahara H, Tamura S, Miyata M, et al: Immunohistochemical evaluation of E-cadherin adhesion molecule expression in human gastric cancer. *Virchows Arch Abt A Pathol Anat* 1992;421:149-156.
- Schipper JH, Unger A, Jahnke K: E-cadherin as a functional marker of the differentiation and invasiveness of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clinical Otolaryn Allied Sci* 1994;19:381-384.
- Sander DS, Bruton R, Darnton SJ, Casson AG, Hanson I, Williams HK, Jankowski J: Sequential change in cadherin-catenin expression associated with the progression and heterogeneity of primary oesophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 1998;79:573-579.
- Zheng Z, Pan J, Chu MB, Wong YC, Cheung AL, Taso SW: Downregulation and abnormal expression of E-cadherin and  $\beta$ -catenin in nasopharyngeal carcinoma; Close association with advanced disease stage and lymph node metastasis. *Human Pathol* 1999;30:458-466.
- William HK, Sanders DS, Jankowski PA, Landini G, Brown AM: Expression of cadherins and catenins in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. 1998;27:308-317.
- Spiro RH, Alfonso AE, Farr FW: Cervical lymph node metastasis from epidermoid carcinoma of oral cavity and oropharynx. *Am J Surg* 1974;128:562-567.
- 이상화, 표성운, 김영실, 최목균: 설편평세포암에서 CD44, MMP-2, MMP-9, TIMP-1의 발현. *대약성외지* 2003;25:273-282.
- 윤경인, 표성운, 김영실, 이철원: 혀의 편평상피세포암에서 MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-13의 발현양상. *대구약외지* 2002;28:182-187.
- Gumbiner BM: Cell adhesion; The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell* 1996;84:345-357.
- Shimoyama Y, Nagafuchi A, Fujita S, Gotoh M, Takeichi, Tsukita S, Hirohashi S: Cadherin dysfunction in a human cancer line; Possible involvement of loss of  $\alpha$ -catenin expression in reduced cell-cell adhesiveness. *Cancer Res* 1992;52:5770-5774.
- Oyama T, Kanai Y, Ochiai A, Akimoto S, Oda T, Yanagihara K, et al: A truncated  $\beta$ -catenin disrupts the interaction between E-cadherin and  $\alpha$ -catenin; A cause of loss of intercellular adhesiveness in human cancer cell lines. *Cancer Res* 1994;54:6282-6287.
- Nakanishi Y, Ochiai A, Akimoto S, Kato H, Watanabe H, Tachimori Y, et al: Expression of E-cadherin,  $\alpha$ -catenin,  $\beta$ -catenin and plakoglobin in esophageal carcinoma and its prognostic significance. *Oncology* 1997;54:158-165.
- Kimura Y, Shiozaki H, Doki Y, Yamamoto M, Utsunomiya T, Kawanishi K, et al: Cytoplasmic  $\beta$ -catenin in esophageal cancers. *Int J Cancer* 1999;84:174-178.
- Bagutti C, Speight PM, Watt FM: Comparison of integrin, cadherin and catenin expression in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Pathol* 1988;186:8-16.
- 이수진: 설 편평세포암종에서 E-Cadherin과  $\beta$ -Catenin의 발현. 가톨릭대학교 대학원논문집, 서울, 2003.
- Horn KV, Tang DG: Adhesion molecules and tumor cell interaction with endothelium and subendothelial matrix. *Cancer Metastasis Rev* 1992;11:353-357.
- Tanaka N, Sugiahara K, Odajima T, Mimura M, Kimijima Y, Ichinose S: Oral squamous cell carcinoma -Electron microscopic and immunohistochemical characteristics. *Med Electron Microsc* 2002; 35:127.
- 박순철: 위암 환자에서 E-cadherin 및 CD44v6 발현에 따른 재발 위험도. 가톨릭대학교 대학원논문집, 서울, 2003.