

대장암의 E-cadherin의 발현양상

계명대학교 의과대학 외과학교실

배 병 진 · 박 성 대 · 배 옥 석

Expression of E-cadherin in Colorectal Cancers

Byung Jin Bae, M.D., Sung Dae Park, M.D., Ok Suck Bae, M.D.

*Department of General Surgery, Keimyung University School of Medicine,
Taegu, Korea*

Abstract : Tumor invasion and it's metastasis are the major causes of the failure of treatment in colorectal cancer patients. E-cadherin, thought to be related to invasion and metastasis in colorectal cancer, is a cell-cell adhesion molecule found mainly in epithelial tissues. The expression of E-cadherin was evaluated in 23 colorectal cancer patients. In order to stain colon cancer tissues and normal colonic mucosa simultaneously on the same slides and to reduce a personal error during immunohistochemical staining procedure, we took colonic cancer tissues which had normal colonic mucosa right after surgery. The expression of E-cadherin in colorectal cancers was investigated using immunohistochemical staining method. We defined two experimental groups as follows. A: the intensity of E-cadherin expression in cancer was significantly reduced, when compared with that of normal colonic mucosa. B : Little difference between the two tissues in the expression of E-cadherin. Of 23 cases, 9 cases belonged to A group, and 14 cases belonged to B group. The number of cases with vascular and neural invasion of the tumor was significantly higher in A group than in B group. The expression of E-cadherin was reduced in tumors with lymph node metastasis, but the results was not statistically significant. Above results indicate that the loss of E-cadherin expression in colorectal cancers may be related to tumor invasion to adjacent tissues.

Key Words : E-cadherin, Immunohistochemistry, Colorectal cancer

서 론

E-cadherin은 분자량이 120 kDa인 표면 당단백질

(surface glycoprotein)인데 세포간의 연결을 유지시켜주는 일종의 유착분자(adhesion molecule)로 종양 분화도와 종양의 악성정도와 반비례하는 것으로 알려

져 있다. E-cadherin의 발현의 감소는 종양세포의 이동을 조장시켜 종양의 진행과 전이에 관련이 있는 것으로 알려져 있다. E-cadherin이 전이 억제의 초기 단계에 영향을 주는 것으로 알려져 있으나 직접적으로 전이를 억제하는지에 대해서는 아직 명확하지 않으므로 E-cadherin과 전이에 대한 관계를 확인하고자 본 연구를 시행하였다. 본 연구에서는 면역조직화학염색을 정상 조직과 종양 조직을 분리하여 염색할 경우 실험의 오차가 발생할 수 있으므로 이러한 오차를 최대한 감소시키기 위하여 대장암 수술 후 조직을 일부 절제할 때 정상 조직을 일부 포함한 종양 조직을 절제하였다. 정상 조직과 암 조직을 같은 조건하에서 동시에 염색하여 염색 시 발생할 수 있는 문제점을 제거하고 정상 조직과 암 조직에서 E-cadherin의 발현율과 임상병리학적인 요인들을 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연구는 2000년 4월부터 2001년 12월까지 동산의료원 일반외과에서 대장암으로 진단 받고 수술받은 23명의 환자를 대상으로 하였다. 대장 정상 조직과 암 조직이 동시에 염색되도록 대장암 수술후 정상 조직을 일부 포함한 대장암 조직을 절제하여 포르말린에 보관 고정한 후 파라핀 포매 조직을 제작하였다. 판독의 주관적인 견해를 제거하기 위하여 모든 슬라이드를 일련 번호로 기록해 두고 환자의 정보는 별도로 보관하여 두었다가 면역조직화학 염색을 시행하였다. 대장암 조직과 정상 조직의 발현의 차이가 없는 군과 정상 조직보다 종양 조직의 발현이 현저히 저하된 군에서의 환자의 나이, 성별, 병변의 위치, 병변의 크기, 종양 병기, 종양의 조직학적 분화도, 동반 용종 유무, mucin component 유무, 주위 혈관 침윤, 신경 침윤, 림프절 전이, TNM(tumor, node, metastasis) 병기 등의 임상병리학적 소견과의 관계를 비교 분석하여 이 유전자에 의한 대장암 진행과 전이와의 관계를 비교 분석하였다.

2. 면역조직화학적 염색방법

면역조직화학적 염색은 E-cadherin에 대한 단일클론항체(Zymed Lab. USA)를 일차 항체로 1:100으로 희석하여 사용하였으며, LSAB kit(DAKO, USA)를 이용하여 labelled strepavidine-biotin법으로 다음과 같이 염색하였다. 슬라이드를 59 °C에서 30분간 처리한 후 xylene에 각각 5분씩 3번 처리하고 100%, 95%, 80%, 70%의 에타놀에 각각 5분씩 처리하였으며 95%에서는 3회에 걸쳐서 처리하였다. 3% 과산화수소에 간간히 흔들어 주면서 20분간 처리한 후 중류수로 3회 세척하고 pH 6.0 citrate buffer에 10분간 진탕한 후 약 20분간 상온에서 식히고 PBS buffer로 5분씩 3회 세척한 후 1차 항체를 조직에 떨어뜨려 coverslip 한 다음 humid chamber에 넣어 37 °C oven에서 1시간 반응시켰다. PBS buffer로 5분씩 3회 세척한 후 2차 항체를 조직에 떨어뜨려 20분간 실온에서 반응시켰다. 다시 PBS buffer로 5분씩 3회 세척하고, avidin-peroxide를 처리하여 20분간 실온에서 반응시킨 후 PBS buffer로 5분씩 3회 세척하였다. DAB를 조직에 떨어드려 현미경으로 발색상태를 확인(1~5분 정도)한 다음 물에서 발색을 정지시켰다. Hematoxyline로 대조 염색을 1분 정도하고 1% acid alcohol에 감별한 후 암모니아수에서 2~3회 중화시켰다. 80%, 95%, 100%의 에타놀에 각 2~3분씩 탈수한 후 xylene에 5분씩 3회 처리한 후 봉입제를 사용하여 coverglass를 덮은 후 판독하였다. 결과의 판독은 간질세포 및 염증세포의 염색은 제외하고 대장의 정상 조직 및 암 조직의 발현율과 발현강도를 구하고 두 값의 곱으로 염색정도를 확인하고 정상 조직과 암 조직에서, 그 값이 4 이상 차이가 있을 경우 발현의 차이가 있는 군, 4 미만이거나 차이가 없는 군을 차이가 없는 군으로 나누었다(Table 1).

이들 두 군과 임상병리학적인 요인들과 비교 분석하였고 판독은 환자의 정보를 모르는 상태에서 일련 번호만 보고 그 성적을 기록하고 컴퓨터에 저장하였다.

Table 1. Interpretation of immunohistochemical stain of E-cadherin

Expression(%)	Rate	염색강도
0.5 - 25	1	약한 발현 1
25 - 50	2	중등도 2
50 - 75	3	고도 3
> 75	4	

3. 결과의 평가

E-cadherin의 면역조직학적 염색 결과와 환자의 나이, 병변의 위치, 병변의 크기, 종양의 조직학적 분화도, 종양에서의 점액 생성유무, 대장에서의 종양 이외의 용종의 유무, 주위 혈관 침윤 유무, 신경 침윤 유무, 림프절 전이 유무, TNM 병기 등의 임상병리학적 소견과의 연관성을 비교 분석하였다. 각각의 인자들은 환자의 정보를 모르는 통계전문가에게 의뢰하여 Student's t-test, Chi-square test 방법으로 SAS 통계 program을 이용하여 통계적 유의성을 검증하였다

성 적

정상 조직과 비교한 암 조직 23례 중에서 9례가 발현이 감소되었고 평균연령은 63세 였고 남녀비는 14:9 였다(Table. 2).

1. E-cadherin의 발현과 TNM 병기 및 원격전이와의 관계

정상 조직과 비교한 연구에서 전체 23명중에서 TNM stage I 2례, stage II 10례, stage III 10례, stage IV 1례 였으며 E-cadherin은 TNM 병기와의 통계학적 연관성은 없었다.

2. E-cadherin 발현 저하와 림프절 전이와의 관계

정상 조직과 비교한 23례 중에서 림프절 전이 된 군은 10례 였으며 림프절 전이 된 군의 발현 저하율은 4/10(40%), 전이되지 않은 군의 발현 저하율은

5/13(62.5%)로 림프절 전이 된 군에서 낮은 발현 저하율을 보였으나 통계학적인 의의는 없었다.

3. E-cadherin 발현 저하와 종양의 크기와의 관계

정상 조직과 비교한 23례 중에서 종양의 크기가 5cm 미만인 12례와 크기가 5cm 이상인 11례의 발현 저하율을 비교한 결과 5 cm 미만인 군은 4/12(33.3%), 5cm 이상인 군은 5/11(45.5%)로 종양의 크기가 큰 군에서 발현 저하율이 높게 나왔으나 통계학적인 의의는 없었다.

4. E-cadherin 발현 저하와 종양의 위치와의 관계

정상 조직과 비교한 23례 중에서 직장에 위치한 종양은 7례 였으며 그 외 대장에 위치한 종양은 16례 였고 발현 저하율은 2/7(28.5%), 7/16(43.8%)로 대장에서 높게 나왔으나 통계학적인 의의는 없었다.

5. E-cadherin 발현 저하와 혈관 침습과 신경 침습 유무와의 관계

정상 조직과 비교한 연구에서는 전체 23명중에서 혈관 침습 16례, 신경 침습 8례 였다. E-cadherin 발현 저하와 혈관 침습과 신경 침습과의 상관관계는 P-value 0.036, 0.045로 통계학적으로 유의한 것으로 나타났다.

고 칠

종양 세포가 전이되기 위해서는 종양 세포가 종양 조직으로부터 분리되어 나와서 장관 벽을 침습하고 혈관이나 림프관으로 유입이 되고 그 새로운 환경에서 생존하여 새로운 장기에서 정착하여 계속 성장하여야 하는 여러 단계를 거쳐야 한다. 종양 세포의 침윤과 전이는 능동적으로 혹은 주위 조직의 구조변화를 매개하는 단백 분자에 의해 세포와 세포사이, 세포와 기질 혹은 내피세포와의 부착에 의해 세포가 탈락과 부착을 하는 복잡한 단계를 거쳐 일어난다. 이중 초기 단계인

Table 2. Correlation between clinicopathologic parameters and E-cadherin expression in normal and malignant tissues in colorectal cancer patients (n=23)

Variable		E-cadherin(-) [†]	E-cadherin(+) [†]	P-value
Sex	Male	8 (88.9%)	6 (42.9%)	0.020
	Female	1 (11.1%)	8 (57.1%)	
Age	<60yrs	-	9 (64.3%)	0.000
	≥60yrs	9 (100%)	5 (35.7%)	
Tumor site	Rectum	2 (22.2%)	5 (35.7%)	0.487
	Colon	7 (77.8%)	9 (64.3%)	
Differentiation	M/D	8 (88.9%)	14 (100%)	0.163
	W/D	1 (11.1%)	-	
Mucin	+	2 (22.2%)	2 (14.3%)	0.627
	-	7 (77.8%)	12 (85.7%)	
Vessel invasion	+	4 (44.4%)	12 (85.7%)	0.036
	-	5 (55.6%)	2 (14.3%)	
Perineural invasion	+	1 (11.1%)	7 (50%)	0.045
	-	8 (88.9%)	7 (50%)	
Polyp	+	0	2 (14.3%)	0.147
	-	9 (100%)	12 (85.7%)	
Size	<5cm	4 (44.4%)	8 (57.1%)	0.552
	≥5cm	5 (55.6%)	6 (42.9%)	
TNM stage	I	1 (11.1%)	1 (7.1%)	0.778
	II	4 (44.4%)	6 (42.9%)	
	III	4 (44.4%)	6 (42.9%)	
	IV	-	1 (7.1%)	
Node	+	4 (44.4%)	6 (42.9%)	0.940
	-	5 (55.6%)	8 (57.1%)	

[†]E-cadherin (-) : decreased E-cadherin expression than normal colon epithelium.

[†]E-cadherin (+): E-cadherin expression was the same staining intensity as normal colon epithelium.

M/D : moderate differentiation; W/D : well differentiation.

종양 세포의 분리가 일어나기 위해서는 세포간의 유착이 약해져야 되는데 세포의 유착에 관여하는 분자들은 크게 칼슘이온 의존성 군과 칼슘이온 비의존성 군으로 나뉘며, 이중 칼슘이온 의존성 유착분자들을 "cadherin"이라 한다. Cadherin은 칼슘이온 비의존성 군보다 더 강한 세포간의 유착을 일으키며 세포간 유착에 영향을 주는 것으로 알려져 있다[1,2]. 세포의 N-terminal 부위의 113 아미노산 부위 즉 칼슘이온 부착 부위가 세포 유착과 유착성(binding specificity)을 결정하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[3]. 세포간의 유착 역할을 하는 cadherin은 분포

부위에 따라 상피성의 E-cadherin, 태반성의 P-cadherin, 신경성의 N-cadherin이 밝혀져 있고[4,5], 그 외에 새로운 여러 종류가 발견되고 있다. Catenin은 catenin α, β, γ로 구성되며 E-cadherin 분자들을 세포 골격인 세사(microfilament)에 결합시키는 역할을 하고 이중 α-catenin은 cadherin-β-catenin 복합체를 actin 세사에 결합하는데 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있고 E-cadherin과 α-catenin의 발현은 서로 연관성이 있는 것으로 보고되고 있다[6]. Catenin이 E-cadherin 보다도 종양 침습과 전이에 예민하고 유용한 탐지자로 보고되고 있다[5]. α-

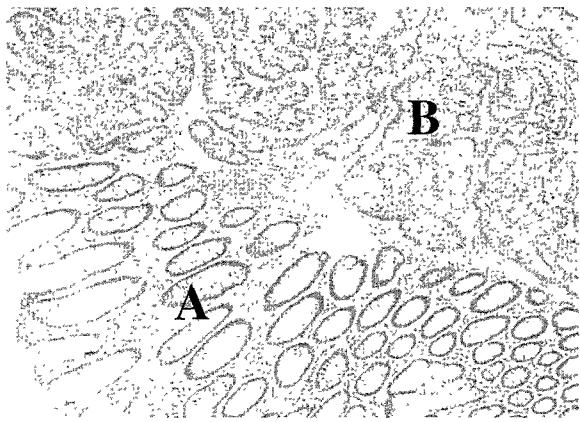


Fig. 1. Intensity of E-cadherin expression was same between normal epithelium (A) and tumor tissue(B)

catenin 발현의 소실은 E-cadherin에 의해 조절되는 α -catenin protein expression을 조절하는 post-transcriptional mechanism과 연관이 있다[7]. Alpha-catenin의 소실은 cadherin-catenin complex dysfunction의 가장 예민한 지표라 할 수 있겠다. Ropponen 등[8]은 catenin의 발현 저하는 환자의 예후에 나쁜 영향을 주고 특히 T1-3N0M0, Duke B 환자에서 환자의 예후 예측에 도움이 되며 술후 조기에 항암 치료등의 결정에 도움이 된다고 주장하였다. E-cadherin의 유전자적인 결함이 대장암의 발암에 관계가 있음을 보고하고 있으며[9-11], 그 외 cadherin의 기능에 영향을 주는 것은 β -catenin의 유전자적인 결함이 발생시에 E-cadherin과 α -catenin의 상호작용을 방해하여 세포간 유착을 느슨하게 하여 종양 침습을 조장한다고 보고하고 있다[12]. Hugh 등 [13]은 β -catenin의 광범위한 핵 염색이 있을 경우에 세포 성장 조절에 영향을 주고 환자의 예후를 나쁘게 하는 것으로 보고하고 있다. E-cadherin은 거의 모든 상피세포에 존재하는 것으로서, 상피 세포간의 유착과 상피 조직의 항상성을 유지하는 것으로서 가장 중요한 매개체로 알려져 있고 종양 세포 일부에서 발현이 약화되어 세포간 유착이 약화되어 전이를 조장할 수 있다. Behrens 등[14]은 E-cadherin이 없는 세포는 세포 배양 실험에서 극성이 소실된 섬유모세포와 유사한 모양으로 변하여 침윤성을 나타내는 것을 관찰하였

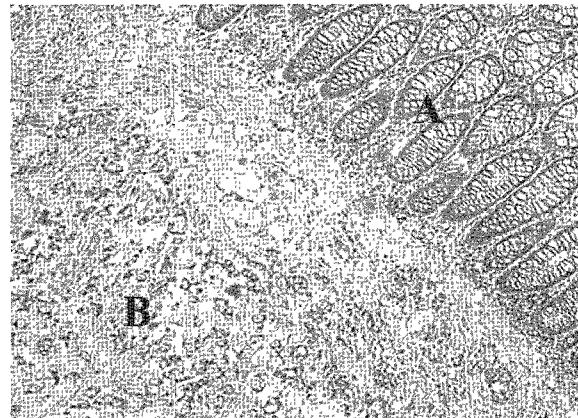


Fig. 2. Immunohistochemical staining of E-cadherin in normal epithelium and tumor tissue A (non-cancerous colonic mucosa):cells in noncancerous epithelial tissue, strongly expressed E-cadherin molecules on cell-cell boundaries.B (tumor tissue):decreased expression of E-cadherin molecules were observed to be located in tumor cell

다. Velminckx 등[15]은 E-cadherin 발현이 없는 분화가 나쁜 세포주에 E-cadherin cDNA를 이식하면 침윤성을 방지할수 있고 E-cadherin 항체를 투여하면 다시 침윤성이 생기는 것을 실험으로 증명하였다. 정상적인 E-cadherin의 발현의 감소와 종양의 예후 사이에 상관성이 있다는 보고들이 여러 종류의 종양을 대상으로 이루어지고 있다[16,17]. 본 연구에서는 면역조직화학 염색을 정상 조직과 종양 조직을 분리하여 염색할 경우 실험의 오차가 발생할수 있으므로 저자들은 이러한 오차를 최대한 감소시키기 위하여 대장암 수술후 조직을 일부 절제할 때 정상 조직을 일부 포함한 종양 조직을 절제하여 정상 조직과 암 조직을 같은 조건하에서 동시에 염색하여 염색시 발생할 수 있는 문제점을 제거하고 정상 조직과 암 조직의 발현율에 따른 E-cadherin의 임상병리학적인 요인들과 비교 분석하였다. 대장암의 90%이상은 선암이며 세포간의 유착이 중요한 역할을 하며 이 세포들간의 유착이 결여될 경우에 종양의 침윤 가능성이 높아진다. 대장암의 수술 후 예후를 결정하는 중요한 인자 중 하나가 종양의 분화도이며 분화가 잘되어 있을수록 종양의 주위 조직의 침습 가능성이 감소된다. 종양 분화도와 E-cadherin의 발현과 관계가 있으며 분화가 잘 되어 있

을수록 E-cadherin의 발현이 높은 것으로 보고 되고 있으나[18], 저자들의 연구에서는 종양의 분화도와 E-cadherin의 발현과의 연관성은 통계적인 유의성은 없었다. 분화도가 적을수록 세포와 세포사이의 유착이 감소되며 이로 인해 주위 장기에 침습과 전이 가능성이 많아진다. E-cadherin의 발현이 감소할수록 dedifferentiation과 종양 세포의 침습과 전이가 증가된다고 보고되어 있다[19,20]. E-cadherin은 상피성 분화를 보이는 조직에 많이 발현이 되지만 상피성 분화를 보이지 아니하는 육종등에서 발현은 극히 미미하다[21]. 그러므로 E-cadherin은 상피성 구조의 유지에 중요한 역할을 담당하는 것으로 생각하며 대장암에서 암의 분화를 유지시켜 대장암의 침윤 방지에 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다. 대장암 환자의 대부분은 전이에 의해 사망하게 되는데 대장암 세포의 전이에 관여되는 요인으로 임상병리학적인 소견, 전이관련 유전자의 발현 등이 영향을 미치지만 E-cadherin의 전이에 대한 영향에 대해서는 확실하지 않다. Ikeuchi 등[22]은 E-cadherin의 발현 저하가 혈행성 전이와 연관이 있는 것으로 주장했으며, Tamura 등[23]은 식도암 환자에서 E-cadherin의 발현 저하가 암의 혈행성 전이와 연관이 있다는 보고를 하였다. 본 연구에서는 대장 정상 조직과 암 조직간의 E-cadherin의 차이와 암 조직에서의 발현의 차이에 따른 임상병리학적 요인에 대해 비교 분석하여 주위 혈관 침습과 신경 침습에서 연관성이 있는 것으로 확인되었다. 그러나 E-cadherin이 전이 종양 진행의 표지자로 활용하기 위해서는 E-cadherin의 밀단부에 위치한 catenin에 대한 연구와 유전자적인 세부구조의 연구가 더 필요할 것으로 사료된다. 결론적으로 대장 정상 조직보다 대장암 조직에서 E-cadherin의 발현 저하는 암의 주위 조직 침습에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

요 약

대장암에서의 E-cadherin의 역할을 알아보기 위하여 면역조직화학적 염색을 실시하여 E-cadherin의 발현 정도에 따른 임상병리학적 연관성을 비교하여 보

았다. 정상 조직과 암 조직을 비교한 23례 중에서 9례가 발현이 감소되었고, 23례 중에서 혈관 침습 16례, 신경 침습 8례 였다. E-cadherin 발현 저하와 혈관 침습, 신경 침습 사이의 통계학적 연관성은 유의 한 것으로 나타나 대장암에서의 E-cadherin의 발현 저하는 주위 조직 침습에 영향을 주는 인자로 생각할 수 있다. E-cadherin을 종양 진행의 표지자로 활용하기 위해서는 E-cadherin의 밀단부에 위치한 catenin에 대한 연구와 유전자적인 세부 구조에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Shiozaki H, Tahara H, Oka H, Miyata M, Kobayashi K, Tamuras, et al.: Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *AJP* 1991; **139**(1): 17-23.
- Umbus R, Schalken JA, Aalders TW, Carfer BS, Karthaus NF, Schaafsma, et al.: Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992; **52**: 5104-9.
- Nose A, Tsuji K, Takeichi M: Localization of specificity determining sites in cadherin cell adhesion molecules. *Cell* 1990; **61**: 147-55.
- Lipponen PK, Eskelinen MJ: Reduced expression of E-cadherin is related to invasive disease and frequent recurrence in bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; **121**: 303-8.
- Takeichi M: The cadherins: Cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 1988; **102**: 639-55.
- 김태윤, 백무준, 채만규, 김성용, 이문수, 김창진, 외: 대장암환자에서 E-cadherin 및 α -catenin의 발현. *대한외과학회지* 2001; **60**: 5: 524-9.
- Gofuku J, Shiozaki H, Tsujinaka T, Fnoue M, Tamura S, Doki Y, et al.: Expression of E-cadherin and α -catenin in patients with colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1999; **111**: 29-37.

8. Ropponen KM, Eskelin MJ, Lipponen PK, Alhava EM, Kosma V-M: Reduced expression of α -catenin is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* 1999; **52**: 10-6.
9. Kim HC, Wheeler JMD, Kim JC, Ilyas M, Beck NE, Kim BS, et al.: The E-cadherin gene (CDH1) variants T340A and L599V in gastric and colorectal cancer patients in Korea. *Gut* 2000; **47**(2): 262-7.
10. Wheeler JMD, Kim HC, Efstatthiou JA, Ilyas M, Mortensen NJMcC, Bodmer WF: Hypermethylation of the promotor region of the E-cadherin gene (CDH1) in sporadic and ulcerative colitis associated colorectal cancer. *Gut* 2001; **48**(3): 367-71.
11. Perry I, Hardy R, Jones T, Jankowski J: A colorectal cell line with alterations in E-cadherin and epithelial biology may be an in vitro model of colitis. *Mol Pathol* 1999; **52**: 231-42.
12. Oyama T, Kanai Y, Ochiai A, Akimoto S, Oda T, Yanagihara K, et al.: A truncated β -catenin disrupts the interaction between E-cadherin and α -catenin: A cause of loss of intercellular adhesiveness in human cancer cell lines. *Cancer Res* 1994; **54**: 6282-7.
13. Hugh TJ, Dillon SA, Taylor BA, Pignatelli M, Poston GJ, Kinsella AR: Cadherin-catenin expression in primary colorectal cancer: a survival analysis. *Br J Cancer* 1999; **80**(7): 1046-51.
14. 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**: 2435-47.
15. Velminckx K, Vakaet L, Mareel M, Fier SW, Van Roy F: Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 1991; **66**: 107-19.
16. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue, Tahara H, Kobayashi T, et al.: Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res* 1993; **53**: 1696-701.
17. 강행지, 박찬필, 박찬금.: 유방암종에서 E-cadherin 세포부착분자의 발현과 암종의 조직학적 분화도 및 호르몬 수용체와의 상관관계에 대한 연구. *대한병리학회지* 1997; **31**(1): 1172-9.
18. 팽성숙, 장희진, 서정일: 결직장선암종에서의 p53, E-cadherin, nm23, CD44의 발현양상과 종양의 맥관형성의 의의. *대한병리학회지* 1997; **31**: 314-25.
19. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Warda A, et al.: E-cadherin mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol* 1991; **113**: 173-85.
20. Ghadimi BM, Behrens J, Hoffmann W, Haensch W, Birchmeier W, Schlag PM: Immunohistological analysis of E-cadherin, α -, β - and γ -catenin expression in colorectal cancer: implications for cell adhesion and signaling. *Eur J Cancer* 1999; **35**(1): 60-5.
21. Yoo J, Kang SJ, Ahn WS, Kim BK: E-cadherin and p53 alterations in soft tissue sarcomas: a possible role in epithelial differentiation. *Cancer Res Treat* 2001; **33**: 343-9.
22. Ikeguchi M, Taniguchi T, Makino M, Kaibara N.: Reduced E-cadherin expression and enlargement of cancer nuclei strongly correlate with hematogenous metastasis in colorectal adenocarcinoma. *Scand J gastroenterol* 2000; **8**: 839-46.
23. Tamura S, Shizaki H, Miyata M, Kadaoaki T, Inoue M, Matsui S, et al.: Decreased E-cadherin expression is associated with haematogenous recurrence and poor prognosis in patients with squamous cell carcinomas of oesophagus. *Br J Surg* 1996; **83**: 1608-14.