

## 유방암종에서 E-Cadherin 세포부착분자의 발현과 암종의 조직학적 분화도 및 호르몬 수용체와의 상관관계에 대한 연구

삼성제일병원 병리과\* 및 한양대학교 의과대학 병리학교실

강 행 지\* · 박 찬 필\* · 박 찬 금

### E-Cadherin Expression in Breast Carcinoma: Correlation with Tumor Grade and Hormone Receptor

Haeng Ji Kang, M.D.\*, Chan Pil Park, M.D.\* and Chan Kum Park, M.D.

Departments of Pathology, Samseung Cheil Hospital\*  
and College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

E-cadherin (E-CD), a  $Ca^{2+}$ -dependent adhesion molecule, plays a major role in the maintenance of intercellular junctions in normal epithelial cells in most organs. Recently, a correlation has been observed between a loss of E-CD and increased invasiveness of neoplastic cells. In this study, E-CD expression in the breast carcinoma was investigated using monoclonal antibody, anti-E-CD by immunohistochemical method. Expression of E-CD were evaluated in 57 breast carcinomas and correlated with their tumor grade, lymph node involvement, and hormonal receptor status. Histological types included in this study were 54 invasive ductal carcinomas (IDCs) of otherwise not specified and 3 invasive lobular carcinomas. Cases of histologic grade I IDC were 6, grade II 30, and grade III 18. Of 54 IDCs 39 (72.2%) showed moderate to strong linear staining at the cell borders regardless of their histologic grade, status of lymph node metastasis, and status of hormone receptor. Staining intensity of E-CD was reduced in 54 cases (83%) of IDC when compared with that of normal or benign breast lesions ( $P < 0.01$ ). All seven cases of intraductal carcinoma, which were included in 54 IDCs showed one or two grade reduced expression of E-CD than that of infiltrative lesions. Three invasive lobular carcinomas showed strong (1 case), moderate (1 case), and negative reactivity (1 case). The data indicated that loss of E-CD expression is a crucial event in the development of breast carcinoma. (**Korean J Pathol 1997; 31: 1172~1179**)

**Key Words:** E-Cadherin, Breast carcinoma, Tumor grade, Hormone receptor

접 수: 1997년 5월 16일, 게재승인: 1997년 8월 26일  
주 소: 서울시 성동구 행당동 산 17, 우편번호 133-791  
한양대학교 의과대학 병리학교실, 박찬금

ISSN : 0379-1149

## 서 론

다양한 부착분자들에 의한 세포와 세포의 상호작용은 세포의 기능과 분화에 아주 중요한 역할을 한다.<sup>1-3</sup> Cadherin은 가장 중요한 calcium 의존성 부착분자로 동종성 상호작용 (homophilic interaction)에 의해 같은 종류의 세포끼리 부착하는데 관여한다.<sup>1</sup> E-CD는 Cadherin의 한 종류로서 세포결합에 중요한 역할을 하며 down-regulation에 의해 활성도가 저하되면 상피세포가 서로 분리되어 침윤할 가능성이 높아진다.<sup>4</sup> 악성 종양의 침윤과 전이는 종양세포와 숙주의 특성에 따라 여러 단계의 복잡한 과정을 거쳐서 발생하게 된다.<sup>5,6</sup> 원발성 병변에서 종양세포가 박리되는 것이 전이과정의 시초이면서 가장 중요한 단계로 알려져 있다.<sup>7</sup> Cadherin 활성도의 억제는 cadherin유전자 발현의 억제나 발현된 cadherin 분자의 기능이 소실되어 나타난다고 생각되어지고 있다.<sup>1</sup> 유방암종은 액와부 림프절 전이를 잘 할 뿐만 아니라 초기에도 원격전이를 하므로 유방암종세포의 전이유무를 판정하는 것은 환자의 치료 및 예후판정에 있어서 매우 중요하다. 종양의 조직학적 분화도 및 암종세포의 침윤성과 부착분자에 대한 많은 연구들이 이루어졌지만 증례가 한정되어 있고 저자에 따라 그 결과가 일정치가 않다. 유방암종에서 에스트로겐 수용체와 조직학적 분화도에 따른 연구에 의하면 에스트로겐 수용체를 가지고 있는 종양은 분화가 좋고 재발이 늦게 된다고 하였다.<sup>8</sup> 또한 미분화성 유방암종에서 에스트로겐 수용체가 감소한다고 보고되어 있으며 부착분자의 발현이 에스트로겐에 의해 조절이 된다는 보고도 있다.<sup>9,10</sup>

그러므로, 저자들은 E-CD의 발현이 종양세포의 조직학적인 분화도, 림프절 전이 및 호르몬 수용체 발현과 연관성이 있는지 관찰함으로써 E-CD발현의 소실이 유방암종의 조기전이 및 예후를 판정하는데 사용할 수 있는지 규명하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

## 연구재료 및 방법

### 1. 연구 재료

1992년 8월부터 1995년 12월 까지 한양대학병원 조직병리과에서 진단된 유방암종 57예 (침윤성 관암종 54예, 침윤성 소엽암종 3예)를 대상으로 하였다.

### 2. 연구 방법

1) **병리조직학적 관찰:** 수술로 절제된 표본을 10% 포르말린에 고정시킨 후 파라핀에 포매하여 5  $\mu$ m 두께로 자른 후 hematoxylin-eosin염색을 시행하였다. 조직학적 분화도는 Bloom 과 Richardson<sup>11</sup>이 제창한 grading system을 사용하였으며, 방법은 도관형성, 핵의 다형성, 과염색성 및 유사분열을 1점에서 3점까지로 평가한 후 (관형성: 분화가 잘되는 경우를 1점, 잘 안되는 경우 3점, 중간 정도는 2점, 핵의 다형성: 이형성이 심하지 않은 경우 1점, 심한 경우 3점, 중간 정도는 2점, 유사분열: 10개 고배율시야에서 10개미만이면 1점, 10에서 20개 사이는 2점, 20개이상인 경우 3점) 점수를 합하여 3점과 5점사이는 고분화도, 6과 7점은 중등도분화도, 8점과 9점은 저분화도로 하였다.

2) **E-Cadherin의 면역조직화학염색:** Mouse anti-E-cadherin 단클론성 항체 (Zymed, San Francisco, U.S.A.)와 DAKO LSAB Kit (Denmark)를 이용하여 avidin-biotin immunoperoxidase complex (ABC) 염색법으로 면역조직화학염색을 시행하였다. 5  $\mu$ m 두께의 동결절편을 공기중에서 30분간 말린 후 냉 acetone 용액에 넣고 -20°C 냉동고에서 10분간 고정시킨 후 실온의 공기중에서 20분간 건조시켰다. 이후 Tris 완충액 (pH 7.6)에 10분간 중화시킨 후 차단 혈청 (blocking serum)에 10분간 작용시켜 비특이성 단백 염색을 차단하였다. E-CD에 대한 일차 항체는 1:30배로 희석하여 사용하였고 약 1시간 실온에서 반응시켰다. 다시 pH 7.6 Tris 완충액에 약 5분간 2회 중화시켰다. 이차항체로 biotinylated rabbit anti mouse IgG link antibody를 가한 후 실온에서 20분간 반응시켰다. 다시 Tris 완충액에 5분간 2회 세척한 후 streptavidin-biotin complex에 20분간 작용시킨 후 다시 Tris 완충액으로 5분간 2회 세척하였다.

diaminobenzidine (DAB)로 발색시키고 5분간 2번 수세하였다. Hematoxylin으로 염색을 시행한 후 탈수하고 카나다발삼으로 봉입하였다.

3) **에스트로겐과 프로게스테론 수용체의 면역조직화학염색:** Murine 단클론성 항체인 에스트로겐 수용체 (Immunotech, Cedex, France)와 프로게스테론 수용체 (Immunotech) 및 DAKO LSAB kit를 이용하여 avidin-biotin immunoperoxidase complex (ABC)염색법으로 면역조직화학염색을 시행하였다. Poly-L-lysine으로 피복된 유리슬라이드에 4  $\mu$ m의 파라핀 절편을 만들었다. 탈파라핀하고 합수과정을 거친 후 Tris 완충액에 담갔다. 5분간 끓인 구연산 완충액 (pH 6.0)에 담

근 후 전자오븐에 5분간 3회 끓이고 나서 20분정도 식힌 후 Tris완충액에 10분간 방치하였다. 과산화수소 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)에 5분간 작용시켜 내인성 과산화수소의 작용을 차단시킨 후 Tris완충액에 5분간 세척하였다. 정상혈청으로 20분간 작용시켜 비특이적인 단백염색을 차단하였다. 에스트로겐과 프로게스테론 수용체에 대한 일차항체는 1:50으로 희석하여 사용하였고 약 1시간 동안 반응시켰다. 다시 Tris 완충액 (pH 7.6)에 약 5분간 세척 후 이차항체로 바이오틴이 부착된 rabbit anti-mouse IgG link antibody를 20분간 작용시키고 다시 Tris 완충액으로 2회 5분간 세척하였다. Streptavidin-biotin complex에 약 20분간 작용시킨 후 다시 Tris 완충액으로 2회, 5분간 세척하였다. AEC chromogen으로 발색시키고 수세한 후 hematoxylin에 30초간 대조 염색하고 수세하여 젤라틴으로 봉입하였다.

4) E-Cadherin 발현의 판정: 정상 유방상피의 내강 (luminal mammary epithelium)과 유사하게 세포간 경계에 연속적으로 염색이 되거나 암종 세포의 50% 이상에서 세포간 경계에 아주 진하게 점상으로 염색이 되었을 때 +++ (강양성), 대부분의 세포간 경계에 연하게 점상으로 염색이 되거나 연속적으로 염색이 되어도 암종세포의 50% 이하에서 염색되는 경우를 ++ (중등도양성), 세포간 경계에 국소적으로 드물게 염색이 되거나 약하게 염색이 되는 경우를 + (약양성), 염색이 되지 않는 경우를 - (음성)이라고 하였다.

5) 호르몬 수용체 발현의 판정: 세포의 핵에 염색이 된 경우를 양성, 염색이 되지않은 경우를 음성이라고 판정하였다.

6) 통계분석방법: Chi-square test와 Fisher's exact test을 사용하여 결과를 분석한 후 통계처리하였다.

## 결 과

### 1. 종양의 분화도와 림프절 전이의 결과

전체 57예의 유방암종에서 54예는 침윤성 관암종이었고, 3예는 침윤성 소엽암종이었다.

침윤성 관암종 54예를 Bloom과 Richardson<sup>11</sup>의 분화도에 따라 나누면 고분화도를 나타내는 암종이 6예, 중등도분화도가 30예, 저분화도가 18예였다. 54예의 침윤성 관암종에서 림프절 전이를 보이는 경우는 31예 (57%)였다. 3예의 침윤성 소엽암종은 전예에서 림프절 전이가 있었다.

### 2. E-Cadherin

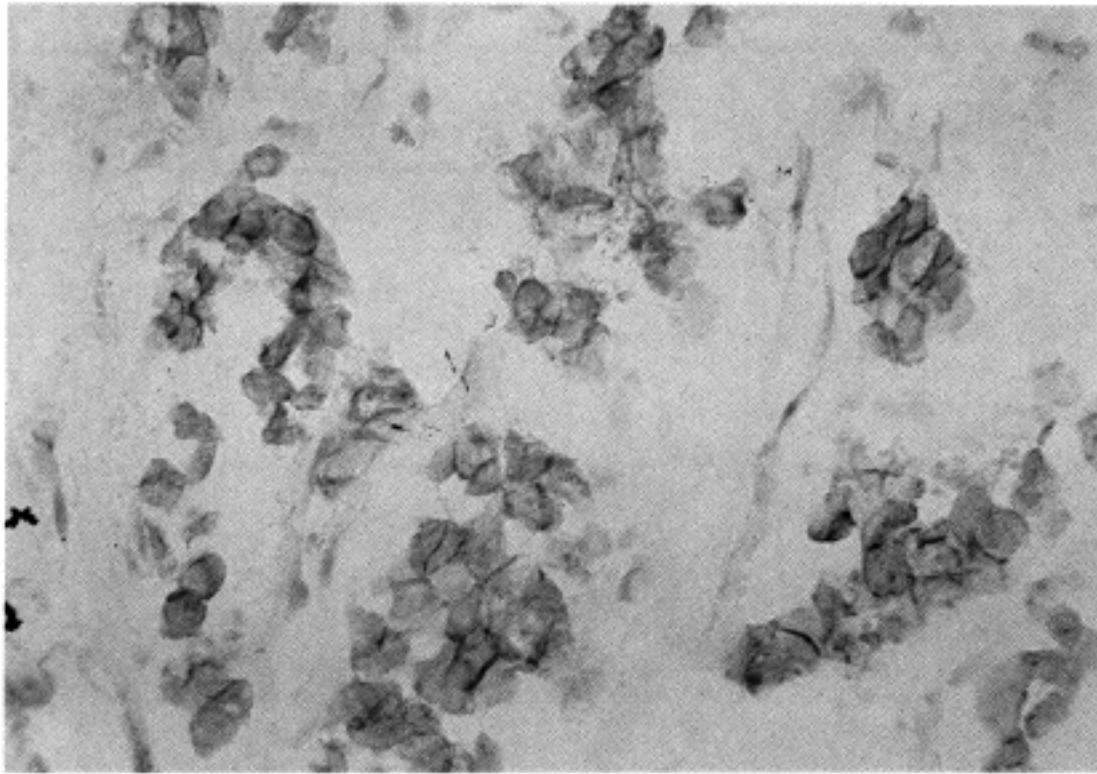
1) 정상 유방조직과 양성 유방병소에서의 E-cadherin의 발현: 양성 유방암종 주변의 정상 또는 양성 유방병변인 선증에서 E-CD는 소엽상피세포와 관상피세포의 세포막을 따라 한 줄로 진하게 발현이 되었다 (Fig. 1).

2) 악성 유방암종의 조직학적 유형과 분화도에 따른 E-cadherin의 발현: E-CD에 대한 면역조직화학 염색의 결과를 보면 침윤성 관암종은 54예중 8예 (15%)가 강양성이었고 이중 종양의 분화도가 1인 경우가 2예 (25%), 분화도가 2인 경우가 5예 (63%), 분화도가 3인 경우가 1예 (13%)였다. 침윤성 관암종의 54예중 중등도양성은 31예 (57%)였는데 이중 종양의 분화도가 1인 경우가 2예 (6%), 분화도가 2인 경우가 18 (58%)예, 분화도가 3인 경우가 11예 (35%)

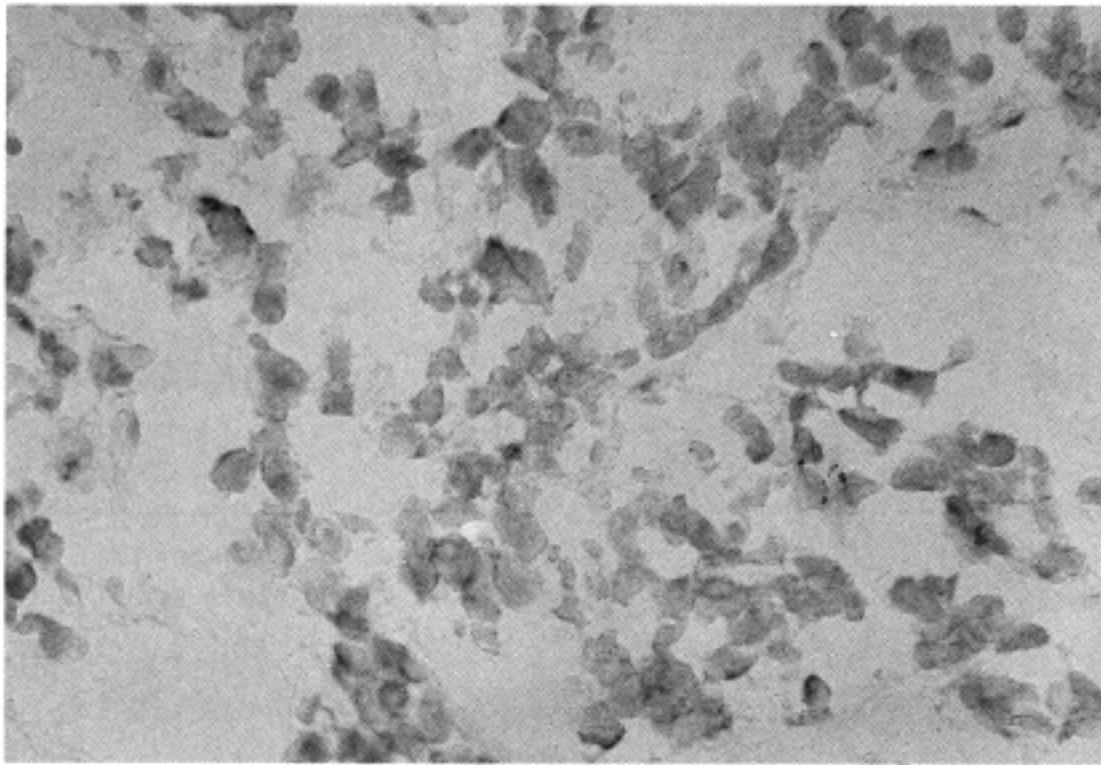
Table 1. Expression of E-Cadherin related to tumor grade

Grade	No of cases (%)	E-Cadherin expression			
		+++	++	+	-
Invasive ductal ca	54	8(15)	31(57)	14(30)	1(2)
grade 1	6(11)	2(33)	2(33)	2(33)	0
grade 2	30(56)	5(17)	18(60)	6(20)	1(3)
grade 3	18(33)	1(6)	11(61)	6(33)	0
Invasive lobular ca	3	1(33)	0	1(33)	1(33)

+++ : Strongly reactive  
 ++ : Moderately reactive  
 + : Weakly reactive  
 - : Negative  
 P > 0.05



**Fig. 1.** Expression of E-cadherin in normal mammary gland lobules as detected immunohistochemically on cryostat section. The luminal cells of terminal ductules exhibit strong linear intercellular immunoreactivity.



**Fig. 2.** Immunoperoxidase staining of moderately differentiated tumor cells show moderate staining along the intercellular border.

였다. 침윤성 관암종 54예중 약양성은 14예 (28%)였는데 이중 종양의 분화도가 1인 경우가 2예 (14%), 분화도가 2인 경우가 6예 (43%), 분화도가 3인 경우가 6예 (43%)였다. 침윤성 관암종 1예 (2%)가 음성이었다. 침윤성 소엽암종 3예에서는 강양성 1예, 약양성 1예, 음성이 1예였다. E-CD발현이 강양성, 증

등도양성인 경우와 약양성 또는 음성인 경우를 둘로 나누어 chi-square test 방법으로 E-CD발현과 종양세포의 조직학적 분화도 사이의 통계학적으로 분석하여 보았지만  $p > 0.05$ 로 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다 (Table 1).

유방암종의 림프절 전이 유무에 따른 E-CD발현

Table 2. E-Cadherin expression related to estrogen(ER) and progesterone(PR) receptors

Hormone receptor	No of Cases	E-Cadherin expression No of cases(%)			
		+++	++	+	-
ER(+)	28	8(29)	14(50)	6(21)	0
ER(-)	24	0	14(58)	9(38)	1(4)
PR(+)	36	8(22)	19(53)	9(25)	0
PR(-)	6	0	5(83)	0	1(17)

+++ : Strongly reactive      P > 0.05  
 ++ : Moderately reactive  
 + : Weakly reactive  
 - : Negative

Table 3. E-Cadherin expression related to lymph node metastasis and tumor grade

Histology	lymph node metastasis	No of cases	E-Cadherin expression No of cases(%)			
			+++	++	+	-
IDC	metastasis(+)	31	5(16)	17(55)	9(29)	0
	grade 1	1	0	0	1(100)	0
	grade 2	19	4(21)	11(58)	4(21)	0
	grade 3	11	1(9)	6(55)	4(36)	0
	metastasis(-)	23	3(13)	14(61)	5(22)	1(4)
	grade 1	4	2(50)	1(25)	1(25)	0
	grade 2	12	1(8)	8(67)	2(17)	1(8)
ILC	grade 3	7	0	5(71)	2(29)	0
	metastasis(+)	3	1(33)	0	1(33)	1(33)
	metastasis(-)	0	0	0	0	0

+++ : Strongly reactive  
 ++ : Moderately reactive  
 + : Weakly reactive  
 - : Negative

IDC: Invasive ductal carcinoma  
 ILC: Invasive lobular carcinoma

결과를 보면 침윤성 관암종에서 림프절 전이는 31예에서 관찰되었는데 이중 5예 (16%)에서 E-CD발현이 강양성으로 나타났고 중등도양성은 17예 (55%)에서, 약양성은 9예 (29%)에서 관찰되었다. 침윤성 관암종에서 림프절 전이가 되지않은 23예에서 강양성은 3예 (13%), 중등도양성은 14예 (61%), 약양성은 5예 (22%)에서, 음성인 경우는 1예 (4%)에서 관찰되었다.

침윤성 관암종 7예에서 종양 내에 포함되어있는

관내암종부분의 E-CD발현이 침윤성 부분보다 감소되어 있는 것을 관찰할 수 있었다 (Table 3).

### 3. E-cadherin 발현과 호르몬 수용체 발현과의 상관관계

호르몬 수용체 발현의 면역조직화학적 염색결과를 보면 에스트로겐 수용체 발현 검사를 시행한 52예의 악성 유방암종에서 28예가 양성 반응, 24예가 음성이었다. 양성 반응을 보인 28예 중 8예 (29%)가



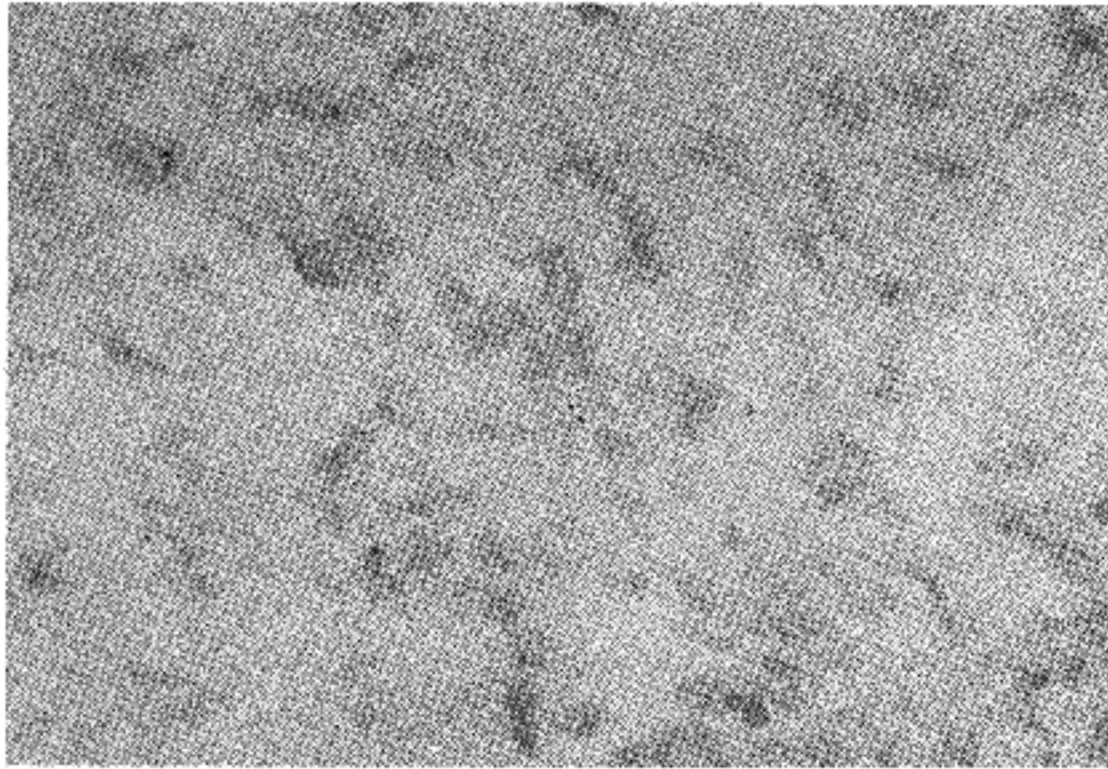


Fig. 3. Immunoperoxidase staining for E-Cadherin of poorly differentiated ductal carcinoma showing markedly reduced staining reaction.

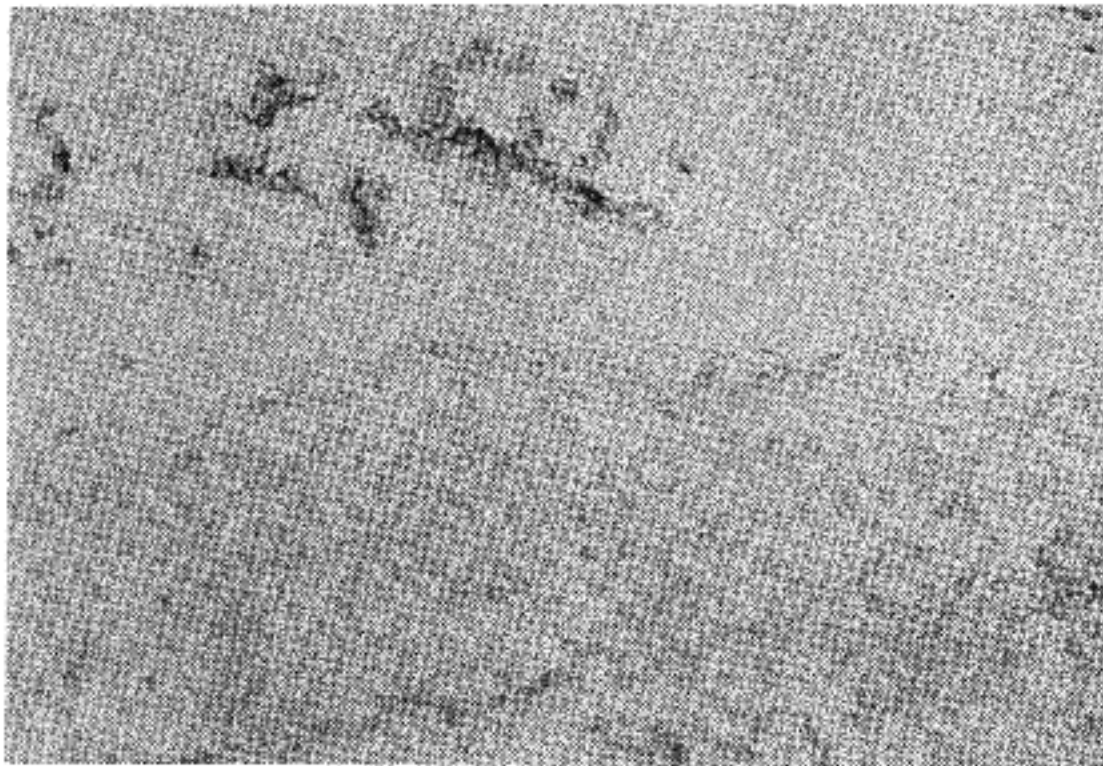


Fig. 4. The intraductal carcinoma cells showing more reduced E-Cadherin expression than that of invasive ductal carcinoma cells.

E-CD에 대한 면역조직화학염색에 강양성, 14예 (50%)가 중등도양성, 6예 (21%)가 약양성을 보였다. 에스트로겐 수용체 발현검사에 음성인 24예 중 14예 (58%)에서 중등도양성, 9예 (38%)에서 약양성, 1예 (4%)에서 음성이었다. 프로게스테론 수용체 발현검사를 시행한 42예의 악성 유방암종에서 36예가 양성 반응을 보였고 6예가 음성이었다.

프로게스테론 호르몬 수용체에 양성인 36예에서 8예 (22%)는 E-CD에 대해 강하게 발현이 되었고 19예 (53%)는 중등도로, 9예 (25%)는 약하게 발현이 되었다. 프로게스테론 호르몬 수용체에 음성인 6예에서 5예 (83%)가 E-CD에 중등도로 발현이 되었고, 1예 (17%)에서는 발현이 되지 않았다. E-CD발현이 강양성, 중등도양성인 경우의 약양성 및 음성인 경우

를 둘로 나누어 Chi-square test와 Fisher's exact test 방법으로 호르몬 수용체 양성인 경우와 음성인 경우 사이의 상관 관계를 통계학적으로 분석을 하였는데 이로 유의한 연관성은 관찰되지 않았다 ( $p > 0.05$ ) (Table 2).

## 고 찰

부착 분자는 어떤 세포가 다른 세포와 혹은 기질과 부착하는데 필요한 단백으로 세포 표면에 존재한다. Cadherin은 calcium 의존성 부착분자로 동종성 상호작용에 의해 같은 종류의 세포끼리 부착하는데 관여한다.<sup>1</sup> E-CD은 이들 중 구조와 기능이 가장 잘 알려져 있다. 이것은 상피 세포의 연결부위 (desmosome과 adhesion belts) 중심에 위치하며 세포속의 actin과 간접적으로 연결되어 상피 세포의 결합과 구조 유지에 중요한 역할을 한다.<sup>1</sup>

암종이 침윤하거나 전이하는 능력은 상피의 분화 정도에 따라 많이 좌우된다. 분화가 좋지않은 암종이 분화가 잘 된 암종보다 좀 더 잘 침윤한다.<sup>12,13</sup> 일부 연구에서 상피양 표현형의 암종세포에서는 침윤성이 없고 E-CD이 발현하였지만 섬유모세포양 표현형의 세포에서는 침윤성을 가지고 E-CD 발현이 나타나지 않았다고 보고된 바 있다. 그러므로 이러한 소견은 E-CD의 선택적인 소실이 인체암종세포에서 미분화와 침윤성을 만들고 E-CD은 침윤을 억제한다고 하였다.<sup>4</sup>

정상 유방에서 관상피세포와 소엽상피세포는 둘다 E-CD에 발현한다.<sup>14</sup> 그러나 유방암종에서의 E-CD 발현에 대해서는 의견이 다양하였다.<sup>15,16</sup> E-CD 발현의 감소가 악성 암종의 분화도와 연관성이 있다는 보고가 있는가하면<sup>16,17</sup> E-CD 발현과 악성 암종의 분화도와 관련성이 없다는 등 저자에 따라 상반된 결과를 보이고 있다.<sup>15</sup> 본 연구의 결과는 E-CD의 발현이 어느정도 악성 암종의 분화도와 연관이 있었지만 통계학적 유의성은 없었다. 침윤성 소엽암종에서 E-CD의 발현에 대해서도 의견이 다양하였다. 어떤 저자는 침윤성 소엽암종에서 E-CD의 발현이 감소하거나 발현이 되지 않는다고 하였다.<sup>17,18</sup> 또한 E-CD 발현이 전혀 되지 않기 때문에 침윤성 관암종과 침윤성 소엽암종을 구별하는 표지자로 사용할 수 있다고 하였다.<sup>16</sup> 본 연구의 결과는 3예의 침윤성 소엽암종에서 1예는 E-CD 발현이 강양성이었고 다른 2예에선 약하게 발현되거나 발현되지않아 다양한 결과를 보여주었다.

정상 유방상피세포는 호르몬 수용체를 가지고 있

으므로 호르몬 수용체가 감소한다는 것은 상피세포의 미분화 정도를 반영한다. Maynard등<sup>8</sup>이 에스트로겐 수용체와 조직학적 분화도에 따른 연관성을 연구한 바에 의하면 에스트로겐 수용체를 가지고 있는 종양은 분화가 좋고 재발이 늦게 되었다. Engel과 Young<sup>9</sup>과 Sluyer<sup>10</sup>도 미분화성 유방암종에서 에스트로겐 수용체가 감소한다고 하였다. Frixen등<sup>4</sup>이 연구한 바에 의하면 부착분자의 발현이 에스트로겐에 의해 조절이 되어 E-CD이 호르몬 비의존성 세포주 (hormone-independent cell lines)에서는 발현이 되지않고 에스트로겐 의존성 세포주 (estrogen dependent cells)에서 발현이 잘 된다고 하였다. Gamallo등<sup>16</sup>과 Oka등<sup>17</sup>은 에스트로겐 수용체발현과 E-CD 발현에 의의있는 연관성이 없는 반면 에스트로겐 수용체 양성반응과 E-CD의 발현이 감소하는 것과 연관이 있다고 하였다. 프로그스테론 수용체도 에스트로겐 수용체와 같은 결과를 보인다고 하였다. 본 연구의 결과도 에스트로겐과 프로그스테론 수용체에 대해 발현이 되지 않은 경우 대부분에서 E-CD 발현이 감소하였다. 하지만 호르몬 수용체에 대해 양성인 경우에도 E-CD 발현이 감소하였기 때문에 부착분자의 발현이 꼭 호르몬에 조절이 된다고 보기는 어렵다고 생각된다.

관내암종은 림프절 전이를 하지 않고 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. Matsukuma등<sup>19</sup>은 침윤성 관암종이 관내암종으로부터 생겨나는데 초기에 간질로 침윤하거나 종양세포가 관 내로 파급하고 나서 간질 침윤을 한다고 하였다. 본 연구에서 7예의 침윤성 관암종에서 종양 내에 포함되어있는 관내암종의 E-CD발현이 침윤성 암종 부분보다 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 소견으로 볼 때 관암종의 종양세포들이 침윤성 암종세포보다 쉽게 해리되어 관 구조를 따라 이동을 하여 관 내 파급을 하거나 종양의 다발성을 가져오는 것으로 보인다.

## 결 론

저자들은 한양대학병원 조직병리과에서 진단된 악성 유방암종 57예 (침윤성 관암종 54예 및 침윤성 소엽암종 3예)의 동결조직을 대상으로 하여 유방암종에서 E-CD의 발현과 종양세포의 조직학적 분화도 및 림프절 전이 및 호르몬 수용체와의 상관관계를 분석하기 위하여 본 연구를 시행한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 유방암종에서 E-Cadherin의 발현은 암종조직에 포함된 정상이나 양성 유방조직에 비해 감소하였다 ( $P < 0.01$ ). 유방 암종세포에서 E-Cadherin의 발현은

분화가 나쁜 종양에서 분화가 잘된 종양보다 더 감소하는 경향이 있었으나 유의성은 관찰되지 않았다 ( $P > 0.05$ ).

2) 유방암종에서 E-Cadherin 발현과 림프절 전이유무 및 호르몬 수용체 발현 정도와의 상관성은 관찰되지 않았다 ( $P > 0.05$ ).

3) 관내암종을 포함하고 있는 7예의 침윤성 유방암종 모두에서 관내암종이 침윤성암종보다 E-CD 발현이 더 감소하였다.

이상과 같은 결과를 종합하여 볼 때 유방암종 세포에서 E-Cadherin 발현의 감소는 유방암종 발생과 밀접한 연관이 있음을 알 수 있었다.

### 참 고 문 헌

1. Takeichi M. Cadherins, cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991; 251: 1451-5.
2. Takeichi M. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 237-52.
3. Mortarini R, Anichini A. From adhesion to signalling: roles of integrins in the biology of human melanoma. *Melanoma Res* 1993; 3: 87-97.
4. Frixen UH, Berens J, Sachs M, et al. E-Cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinomas. *J Cell Biol* 1991; 113: 173-85.
5. Fidler IJ. Origin and biology of cancer metastasis. *Cytometry* 1989; 10: 673-89.
6. Nicolson GL. Cancer metastasis: tumor cell and host organ properties important in metastasis to specific secondary sites. *Biochem Biophys Acta* 1988; 948: 175-224.
7. Behrens J. The role of cell adhesion in cancer invasion and metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 24: 175-84.
8. Maynard PV, Davies CJ, Blamey CW, Elston, Johnson J, Griffiths K. Relationship between estrogen-receptor content and histological grade in human primary breast tumors. *Br J Cancer* 1978; 38: 745-48.
9. Engel LW, Young NA. Human breast carcinoma cells in continuous culture. *Cancer Res* 1978; 38: 4327-39.
10. Sluyer M. Steroid/thyroid receptor-like proteins with oncogenic potential. *Cancer Res* 1990; 50: 451-8.
11. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast carcinoma. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
12. Weinstein RS, Merk FB, Alroy J. The structure and function of intercellular junctions in cancer. *Adv Cancer Res* 1976; 23: 23-89.
13. Gabbert H, Wagner R, Moll R, Gerharz CD. Tumor dedifferentiation: an important step in tumor invasion. *Clin Exp Meta* 1985; 3: 257-79.
14. Palacios J, Benito N, Pizarro A, et al. Anomalous expression of P-Cadherin in breast carcinoma. *Am J Pathol* 1995; 146: 605-12.
15. Shiozaki H, Tahara H, Oka H, et al. Expression of immunoreactive E-Cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 1991; 139: 17-23.
16. Gamallo C, Palacios J, Suarez A, et al. Correlation of E-Cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 142: 987-93.
17. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, 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.
18. Lipponen P, Saarelainen E, Ji H, Aaltomaa S, Syrjanen K. Expression of E-Cadherin (E-CD) as related to other prognostic factors and survival in breast cancer. *J Pathol* 1994; 174: 101-9.
19. Matsukuma A, Enjoji M, Toyoshima S. Ductal carcinoma of the breast, an analysis of proportions of intraductal and invasive components. *Path Res Pract* 1991; 187: 62-7.