

## 대장암의 기저막 성분 Collagen IV와 조직병리학적 형태 비교에 관한 연구

인제대학교 부산 백병원 일반외과학교실

정운용 · 김종익 · 이승재 · 이종기  
전병민 · 오상훈 · 홍관희 · 김상호

= Abstract =

### The Study on Comparing the Expression of the Collagen IV with different Histopathologic Features of the Colorectal Carcinomas

Woon-Yeong Jung, M.D., Jong-Ik Kim, M.D., Seung-Jae Lee, M.D.  
Jong-Kyi Lee, M.D., Byeong-Min Jeon, M.D., Sang-Hoon Oh, M.D.  
Kwan-Hee Hong, M.D. and Sang-Hyo Kim, M.D.

*Department of Surgery, Pusan Paik Hospital, Inje University*

The malignant potential of a tumor is related to its ability to dissociate invasion and seed other sites-metastasis. In either instance, the tumor cells are confronted with a barrier significantly composed of type IV collagen. This type IV collagen is a major structural protein of basement membranes. Using immunohistochemical method to detect type IV collagen, intensity of stain and continuity of basement membrane at the tumor-stromal border was studied in surgical specimens from 47 colorectal carcinomas at the Pusan Paik-Hospital. Immunoreactivity was evaluated semi-quantitatively as three categories; Type-1, thick or normal basement membrane with or without minimal discontinuity; Type-2, thin basement membrane with or without moderate discontinuity; Type-3, fragmented or absent basement membrane. Also, in each case the tumor morphologic features were identified. The histologic type, differentiated grade, desmoplastic response, lymphatic and vascular invasion, lymph node involvement, tumor size and modified Dukes' stage were established. Type-1 immunoreactivity was significantly observed in well- differentiated, negative lymph node, Dukes' stage B<sub>1</sub>/B<sub>2</sub> tumors, and Type-3 was in poorly differentiated, positive lymph node, Dukes' stage C<sub>2</sub>/D. The expression of collagen IV in basement membrane was statistically significant correlated with differentiated grade, lymph node metastasis and modified Dukes' stage. By contrast, no sta-

tistically significant correlation was found between paucity of type IV collagen and the other parameters. The result suggest that expression of type IV collagen in basement membrane may be a useful prognostic marker, and may play a part in the invasive and metastatic process of colorectal carcinomas.

**Key Words:** Type IV collagen, Basement mebrane, Colorectal Carcinoma

## 서 론

악성종양의 높은 사망률은 많은 경우에 있어서 암세포의 주변 조직에의 침윤 그리고 먼 장기로의 전이가 결정적인 원인이며 이들 침윤과 전이가 예후와 치료방법에 영향을 끼치는 주요인자로 알려져 있다.<sup>1</sup> 복잡하고 여러단계로 구성되는 국소적인 암세포의 초기전이 과정중 선행되어야 하는 것이 주위조직 침윤으로서 이때 원발병소의 암세포는 기저막이라는 장벽을 통과해야만 한다.<sup>2,4</sup> 기저막의 주된 구성성분으로는 Type IV Collagen, Laminin 등이 알려져 있다.<sup>5,6,9</sup> 최근 면역조직화학적 염색법의 발달로 인체 여러 암종의 암세포에서 이들 침윤과정과 기저막 특성을 가지적으로 이해하려는 여러 시도가 있어왔지만 대장암에 대한 연구는 그리 많지 않은 실정이다.<sup>10,11-15</sup> 대장암 환자의 예후를 판정하는 예후인자로는 환자의 연령<sup>16</sup> 종양의 크기,<sup>17</sup> 장천공의 유무,<sup>18</sup> 장폐쇄의 유무,<sup>19</sup> 국소침범정도 및 임파절 전이를 포함하는 Dukes병기,<sup>17,18,23</sup> TNM 분류,<sup>20</sup> 조직학적 유형 및 등급,<sup>16,20</sup> 혈관 및 신경조직 침윤 유무,<sup>21</sup> DNA ploidy pattern,<sup>22,23</sup> c-myc 암유전자 발현,<sup>24</sup> PCNA반응도<sup>22,25</sup> 등이 알려져 있는데 기저막의 연속성 및 면역조직화학적 염색능과 이들 예후인 자간의 상호관계를 조사한 연구는 많지 않고 아직껏 불분명한 상태이다. 이에 저자는 외과적으로 절제된 대장암 조직표본에서 면역조직화학적 염색법을 이용하여 기저막의 주된 성분의 하나인 Type IV Collagen의 표현정도를 검색함으로써 이들과 대장암의 각종 예후 인자들과의 상관관계를 밝히고, 그 결과를 문헌고찰과 함께 보고 하고자 한다.

## 연구 재료 및 방법

### 1) 연구 재료

1993년부터 1994년까지 인제대학교 부속 부산 백병원에서 외과적으로 절제된 대장암종 47예를 연구대상으로 하였다.

### 2) 병기분류

Astler와 Collier<sup>26</sup>에 의해 수정된 Dukes방법에 따라 병기를 분류하였다.

### 3) 조직학적 검색

Hematoxylin-eosin 염색절편을 이용하여 대장암 취급지침서<sup>27</sup> 및 WHO분류에 의해 고분화, 중등도 분화, 저분화 선암종과 점액암종으로 분류하였다. 암종의 임파절 침범여부, 임파관 혹은 혈관 침범 여부를 조사하였다. 암세포 기질 부위의 염증반응과 결합조직반응도는 Jass<sup>28</sup>의 기준에 따라 염증세포의 침윤이 없거나 미세한 경우와 중등도 이상의 침윤을 보인 경우와 중등도 이상의 침윤을 보인 경우로 나누었다.

### 4) 면역조직화학적 염색

면역 조직화학적 염색을 시행하기 위하여 4  $\mu$ m 두께의 파라핀 절편을 실리콘으로 처리된 유리슬라이드에 부착시키고 섭씨 60도에서 2시간 방치한 후 xylene과 90%, 85%, 70%, 60% 알코올로 탈파라핀 및 함수를 하였다. 내인성 peroxidase의 차단을 위해 메탄올과 30%과산화수소수가 9 : 1의 비율로 섞인 용액에 10분간 처리하고 Tris Buffered Saline (10 mM, pH7.2)(이하 TBS)으로 수세하

였다. 그 후 포르말린 고정으로 조직내 감추어진 항원을 드러내기 위해 1% zinc sulfate (Sigma)를 포함한 citrate완충액(pH 6.0)에 담구어 microwave.오 분을 이용하여 5분간 3번 가열하였다. 조직의 항체에 대한 비특이적인 반응을 억제하기 위하여 0.5% normal goat serum (vector)을 함유한 TBS용액에 30분간 실온에서 반응시켰다. 그 후 일차항체인

Collagen IV (Dako, 1 : 200)를 섞서 37도에서 2시간동안 반응시켰다. TBS로 희석한 이차항체인 biotinylate goat anti-mouse IgG (Sigma)를 실온에서 30분간 반응시킨 후 TBS로 3차례 수세하였다. 1 : 500으로 TBS에 희석한 Peroxidase-conjugated streptavidin (Dako)을 실온에서 30분간 반응시킨 후 TBS로 수세하였다. 0.05% DAB(3,3'-diamino-ben-



Fig. 1. Thick, continuous collagen IV staining pattern (type-1)( $\times 100$ ).

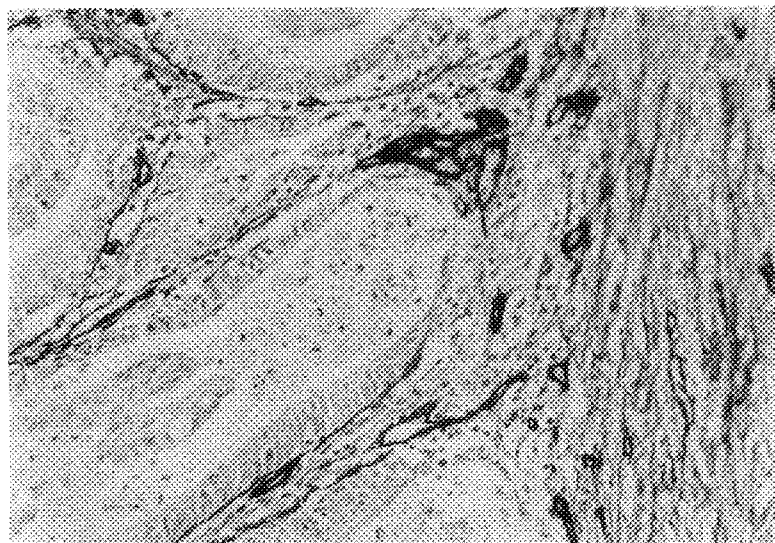


Fig. 2. Continuous collagen IV staining pattern with focal absence of staining (type-2)( $\times 100$ ).

zidine tetrahydrochloride, Sigma)/0.01% NiCl<sub>2</sub> (Nickel chloride, Sigma)가 함유된 TBS로 10분간 실온에서 발색시켰다. Collagen IV의 양성대조는 양성종양으로 알려진 대장선종의 기저막과 암조직내에 포함된 정상대장조직의 crypt cell과 선관구조 및 혈관을 둘러싸고 있는 기저막을 각각 내부 정상대조군으로 이용하였다. 음성대조는 일차항체 대신 TBS를 사용하여 위와 동일한 과정에 의해 염색하였다.

### 5) 면역조직화학적 염색의 결과판정

Collagen IV에 대한 염색결과와 판정은 광학현미경 시야에서 암종의 가장 깊이 침윤된 암세포 기질부위의 암세포 주위를 관찰하였다. 1형은 정상선관과 동일한, 기저막이 두껍고 연속상으로 관찰되는 경우(type 1, Fig. 1), 2형은 기저막이 얇고 염색성이 약하거나, 최소한의 불연속성이 보인 경우(type 2, Fig. 2), 3형은 광범위한 기저막이 상실되거나 파괴되어 없어진 경우(type 3, Fig. 3)로 분류하여 판독하였다.

## 결 과

### 1) Type IV Collagen 염색능과 기저막 연속성 소견(면역반응도)

외과적으로 절제한 대장암 조직절편 47에서 면역조직화학적방법으로 암조직의 변연부위 기저막 Type IV Collagen을 염색한 후에 염색강도와 기저막의 연속성을 현미경 시야에서 관찰하였다. 대조군으로는 양성종양으로 알려진 대장선종을 염색하여 대장암 조직표본들과 비교관찰하였으며, 염색능과 연속성은 암세포-기질부위 기저막 Type IV Collagen의 면역반응도에 따라 세가지로 분류하였다. 전체 47에서 type-1, -2, -3는 각각 16, 22, 9예였다.

### 2) 조직병리학적 특성

(1) 종양크기: 절제된 조직표본에서 육안적으로 종양 최대직경이 측정될 수 있었던 예는 43예였으며, 이들 중 36예가 3 cm에서 7 cm사이였다(최소 3 cm, 최대 12 cm). 종양크기와 Type IV Collagen 염색능 및 기저막 연속성(면역반응도)에 따른 유형간의 상관관계는 유의한 차이가 없었다.

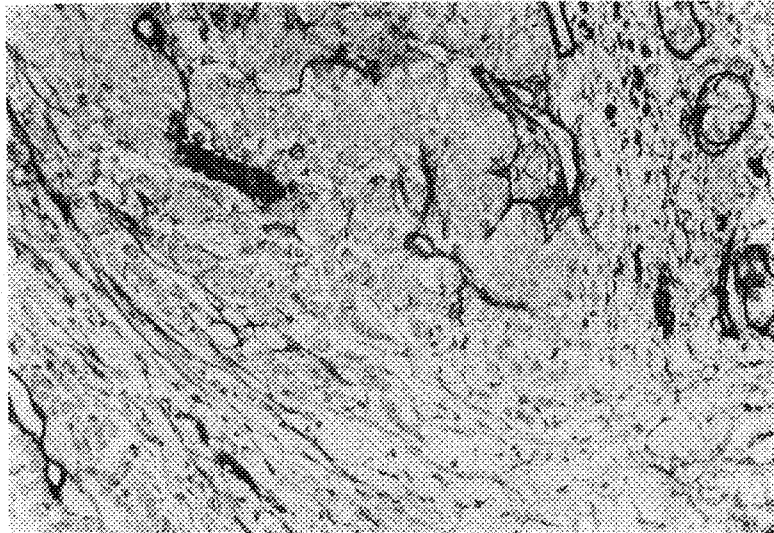


Fig. 3. Limited collagen IV staining pattern (type-3)(×100).

(2) **맥관 침습유무**: 종양세포의 임파관 침습은 전체 47예중 17예로 type-1 5예, type-2 7예, type-3 5예로 관찰되었고, 정맥혈관 침습은 3예로서 type-2 2예, type-3 1예로 나타났다. 그러나 이들 종양세포의 임파관 및 정맥혈관 침습소견은 기저막의 Type IV Collagen 면역반응도와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $p > 0.05$ ).

(3) **조직학적 유형**: 전체 조직표본 47예중 조직학적 유형은 46예에서 분류 가능하였으며, 점액상암종(mucinous) 4예, 관상암종(tubular) 42예였다.

이들 두가지 유형과 면역반응도간의 통계학적인 상관관계는 보이지 않았다.

(4) **종양분화도**: 42예에서 종양분화도를 관찰하였는데, 고분화도를 보인 경우가 12예, 저분화도 4예였고 중등도의 분화를 보인 경우가 26예로 가장 많았다. 고분화도군의 경우에는 기저막 면역반응도 유형중 type-1이 58.3%로 가장 많았으며, 저분화도군에서는 type-1은 0%, type-3는 75%로 나타났다. 종양분화도 차이에 따른 기저막 면역반응도 유형간에는 통계학적인 유의한 상관관계가 있었다( $X^2=11.2385, df=4$ )( $p < 0.05$ )(Table 1).

(5) **종양부위 염증반응 및 결합조직반응도(Inflammatory and Desmoplastic Reaction)**: 암세포-기질 부위의 염증반응과 결합조직형성 반응정도는 반응도가 없거나 미세한 경우와 중등도 이상을 보인 경우로 나누어 분석하였는데, 염증성 반응정도는 전자의 경우가 33예, 후자가 14예로 나타났고, 결합조직형성 반응정도는 전자가 27예, 후자가 20예로 각각 나타났다. 이들과 기저막 면역반응도사이의 통계학적인 유의한 상관관계는 없었다.

Table 1. Type IV collagen immunoreactivity and tumor differentiation %(No)

Type IV Collagen immunoreactivity	Tumor differentiation		
	Well	Moderate	Poor
Type-1	58.3(7)	34.6(9)	0(0)
Type-2	33.3(4)	50.0(13)	25.0(1)
Type-3	8.3(1)	15.4(4)	75.0(3)
Total	(12)	(26)	(4)

Table 2. Cross Table of modified Dukes' stage versus Type IV collagen immunoreactivity

Type IV Collagen immunoreactivity	Dukes' stage					Row
	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	D	Total
Type-1						
No.	5	10	0	1	0	16
Row %	31.25	62.50	0.00	6.25	0.00	
Column %	100.0	62.50	0.00	4.55	0.00	
Total %	10.64	21.28	0.00	2.13	0.00	
Type-2						
No.	0	6	1	14	1	22
Row %	0.00	27.27	4.55	63.64	4.55	
Column %	0.00	37.50	100.0	63.64	33.33	
Total %	0.00	12.77	2.13	29.79	2.13	
Type-3						
No.	0	0	0	7	2	9
Row %	0.00	0.00	0.00	77.78	22.22	
Column %	0.00	0.00	0.00	31.82	66.67	
Total %	0.00	0.00	0.00	14.89	4.26	
Column total	5	16	1	22	3	47

**Table 3.** Lymph node Metastasis versus Type IV Collagen Immunoreactivity

Lymph node metastasis (total)	Immunoreactivity		
	Type-1	Type-2	Type-3
Positive (26)	1	16	9
Negative (21)	15	6	0

(6) **Dukes 병기분류:** 전체 47예에 대하여 수정된 Dukes 병기분류<sup>26</sup> 적용한 결과, 병기 B<sub>1</sub>/B<sub>2</sub>가 각각 5/16예, C<sub>1</sub>/C<sub>2</sub> 각각 1/22예, 그리고 병기D가 3예로 각기 분류되었다. 병기B와 C군을 비교한 결과, 병기B군 21예중 기저막 면역반응도 type-1을 보인 경우는 15예인 반면, type-3는 1예도 없었다. 한편 병기 C군의 경우 type-1 1예, type-2 15예, type-3 7예로 나타났다. 이들 각각의 Dukes병기들과 Type IV Collagen 면역반응도간에는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다( $X^2=31.4630, df=8$ ) ( $p<0.05$ )(Table 2).

(7) **임파절 전이유무:** 전체 조직절편에서 종양 주위 임파절 전이가 양성인 경우는 26예였고, 전이가 음성인 경우는 21예로 나타났다. 면역반응도 type-1 전체16예에서 임파절전이 음성이 15예였던 것에 비해, 양성인 경우는 1예에 불과했다. 한편 type-3의 경우 9예 전부가 임파절전이 양성소견을 보였다(Table 3). 임파절 전이유무와 Type IV Collagen 면역반응도 유형간에는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다( $X^2=25.5527, df=2$ )( $p<0.05$ ).

## 고 찰

대장암종을 비롯한 인체의 여러 악성종양의 특징으로는 성장속도가 빠르다는 점과 국소침윤성 및 전이능력<sup>30,31</sup> 등이 있다. 전이를 형성하는 복잡하고 여러단계의 과정에서 암세포가 원격장기로 전이되기 위해서는 우선 주위조직으로 침습해 들어가야 한다. 즉, 인접한 숙주조직의 장벽을 부분적으로 침습한 후에, 타장기로의 분포를 위해 암세포는 혈관이나 임파관을 침투해야하는 것이다.

조직간극에 있는 기질과 내피하의 기저막은 암세포가 혈관으로부터 조직실질로 침투하는데 장벽이 되므로 기저막의 파괴나 불연속성은 기저막의 분해정도와 전이가 일어나고 있음을 나타내는 지표<sup>2-4</sup>가 될 수 있다. 기저막은 불용성이며 연속적으로 되어 있어 큰 단백질이 통과할 수 없는 연성 구조로 되어 있다.<sup>7</sup> 기저막의 주요성분은 Type IV Collagen, Laminin, Heparan sulfate, Proteoglycan 등으로 되어있다. Liotta등<sup>2</sup>은 암세포가 세포의 기질을 침투하는데 일어나는 일련의 생화학적 현상을 설명하였다. 최근에 면역조직화학적 염색법을 이용한 기저막 분해정도에 대한 종양 세포의 국소 침윤과 전이에 관한 생물학적 특징을 가시화하려는 연구가 많이 보고되고 있다.<sup>12-15</sup> Stenback등<sup>32</sup>은 자궁암에 있어서 암세포의 기저막 상태를 관찰하여 암세포의 분화정도와 기저막 연속성간의 관계를 보고한 바 있고, Pitt등<sup>14</sup>은 침윤성 자궁경부암에서 기저막 Type IV Collagen 분포가 종양세포의 국소침윤성과 전이과정에 있어 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 유용한 예후인자로서의 지표가 됨을 보고하였다.

대장암에서도 Forster등<sup>11</sup>은 기저막의 주요 성분 중 하나인 Laminin과 전이경향과의 관계를 면역조직화학적 염색법을 이용하여 연구 보고한 바 있다. 본 연구에서도 외과적 절제에 의한 대장암 환자의 종양조직절편에서 기저막의 주된 성분인 Type IV Collagen을 면역조직화학적 방법으로 염색하여 기저막의 파괴정도와 연속성을 검색할 수 있었다.

본 연구에서 주목할 점은, 기저막의 Type IV Collagen 염색강도와 연속성정도가 예후인자로 알려진 종양분화도, Dukes병기분류, 임파절 전이유무와 통계학적인 상관관계를 보이므로써, 대장암에서 유용한 예후 지표가 될 수 있음을 예시하고 있다는 점이다.

종양분화도에 따른 기저막 Type IV Collagen 염색유형은 분화정도가 높을수록 type-1이 현저히 관찰되었고, 저분화암일 경우는 type-3가 뚜렷했다. 이는 앞서 여러 연구보고들<sup>12,14,15</sup>과 비슷한 소

전이였다. 대장암에서 종양분화도는 임파절 전이 경향과 생존율에 직접적인 관계가 있음을 고려해 볼때, 기저막의 연속성 정도와 Type IV Collagen 염색능 상태는 곧 임파절 전이유무와 생존율을 추측가능케 하는 것이다. 종양주위 국소 임파절 전이를 조사한 결과, 임파절 전이가 양성인 경우는 대장암 병기와 예후, 즉 생존율과 직접인 관계를 가지는 중요한 예후인자로 여겨지고 있다. 본 연구 역시 임파절전이 양성인 예는 기저막 면역반응도 유형중 type-1에서는 3.8%인 반면, type-3는 34.6%를 나타내었고, type-1중에서 임파절 전이양성은 전체 16예중 1예만이 관찰됨으로서 전체 9예 모두가 임파절전이 양성 소견을 보인 type-3와는 대조적이었다. 통계학적으로 두 유형간 임파절전이 유무와의 상관관계는 의의가 있었다 ( $p < 0.05$ ). 즉, 기저막 연속성과 파괴정도에 따라 종양세포의 주위임파절 전이능이 유의한 상관관계를 가지고 있으며, 임파절 전이유무가 예후인자로서 중요한 만큼 기저막의 상태 또한 유용한 예후인자로서 가치가 있으리라 추정되었다. 그러나 Offerhaus<sup>13</sup>의 보고와는 달리 종양세포의 전이와 유관한 임파관침습 및 혈관침습은 기저막 연속성 유형과는 통계학적인 상관관계를 보이지 않았다. 한편, 종양세포의 장벽 침습정도와 국소 임파절 전이유무, 원격장기 전이를 포함한 예후인자의 하나인 Dukes병기 분류는 많은 저자들의 연구에 의해 수차례 수정되었음에도 불구하고 아직까지는 대장암의 유용한 예후지표로 인식되고 있다.<sup>26,29,33</sup> Dukes병기분류에서 병기 A, B는 병기 C, D에 비해 높은 생존율을 보이는 바, 본 연구에서도 Dukes병기 B와 C에서 기저막 면역반응도 type-1과 type-3 간의 현저한 차이를 보였다. 기저막의 연속성이 잘 보존되어 있는 type-1에서 병기 B가 93.8%를 보인 반면, 병기 C는 6.2%에 불과했으며, type-3의 경우 병기 B를 보인 예는 한 예도 없었고, 전체 9예가 병기 C<sub>2</sub>와 D였다. 이는 예후와 직접 관계되는 Dukes병기가 기저막 연속성 정도와 밀접한 관계가 있음을 시사하며, 본 연구에서도 통계학적인 유의한 상관관계를 보였다. 즉,

기저막 연속성 정도가 적어질수록 Dukes병기 또한 병기 B에서 C로 이행하는 경향을 보였다. 이런 결과는 앞서 다른 연구에서도 유사한 결과를 보고한 바 있다.<sup>12,13</sup>

그 외 본 연구에서 관찰한 종양 크기, 조직학적 유형, 종양 부위 염증반응 및 결합조직반응 정도는 기저막 연속성에 대한 Type IV Collagen 면역반응도와 무관한 소견을 보였지만, 향후 보다 많은 예에서 면밀한 조사가 이루어져야할 것으로 생각된다.

본 연구를 시행함에 있어 앞으로 보다 적극적이고 많은 증례검토를 해야 되리라 여겨지는 바는, 면역조직화학적 염색방법의 오차 없는 분석기법 개발을 위시하여, 비록 동일한 병기와 분화도를 가진 경우라도 종양조직표본 검체내에서 종양 변연부와 중앙부의 염색능 차이 및 기저막 연속성 차이가 결과에 미치는 영향 등을 평가해야할 것이며, 이들 Type IV Collagen 염색강도 유형을 분류함에 있어서도, 보다 객관적이고 정량적인 기준이 제시되어야 할 것으로 사료된다. 또한 기저막의 다른 구성성분들의 양상도 비교 검토되어야 할 점이며, CEA를 비롯한 종양표지자들과의 상호관계 역시 조사됨과 아울러, 환자에게 대한 장기적인 추적조사가 이루어짐으로서 생존율과의 비교 분석이 가능해지고 나아가 이들 기저막 면역반응도가 대장암 환자의 예후판정에 보다 많은 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

## 결 론

47예의 대장암종을 대상으로 면역조직화학적 방법으로 기저막 성분 Type IV Collagen에 대한 면역반응도를 관찰하여 기존의 대장암종 예후인자들과의 상관관계를 규명하고자 본 연구를 시행하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 종양분화도가 높을수록 기저막의 Type IV Collagen 면역반응도는 현저하게 나타났고, 기저막 연속성도 뚜렷하였다.

2) Dukes병기와 면역반응도 유형간의 관계는

type-1은 병기B군에서, type-3는 주로 병기 C, D군에서 통계학적인 상관관계가 있었다.

3) 기저막 면역반응도 유형 type-1과 type-3간의 임파절 전이유무는 type-1보다는 type-3에서 더 많은 양성률을 보였다.

4) 종양크기, 조직학적 유형 및 맥관 침습유무는 기저막 면역반응도와 통계학적인 상관관계가 없었다.

이상의 결과로서 대장암중에서 주된 예후인자인 종양분화도와 국소 임파절 전이유무를 포함한 Dukes병기 분류와 기저막의 Type IV Collagen 면역반응도 사이에 통계학적으로 유의한 상관관계가 있음으로, Type IV Collagen의 면역반응도가 대장암환자의 예후를 판정하는데 유용한 지표가 될 수 있다고 사료된다.

## REFERENCES

1. Sugarbaker EV, Weingard DN, Roseman JM. Cancer invasion and metastases. Boston. Nijhoff. 1982; 427-465.
2. Liotta LA, Rao CN, Barsky SH. Tumor invasion and the extracellular matrix. Lab Invest 1983; 49: 636-649.
3. Albrechtsen R, Wewer UM, Liotta LA. Basement membranes in human cancer. Pathol Annu 1986; 21: 251-276.
4. Bosman FT, Havenith MG, Cleutjens JPM. Basement membranes in cancer. Ultrastruct Pathol 1985; 8: 291-304.
5. Timpl R, Rohde H, Rennard SJ, Foidart JM, Martin GR. Laminin; a glycoprotein from basement membranes. J Biol Chem 1979; 254: 9933-7.
6. Martinez-Hernandez A, Amenta PS. The basement membrane in pathology. Lab Invest 1983; 48: 656-677.
7. Vraco R: Am J Pathol 1974; 77: 313-317.
8. Gehlsen KR, Dillner L, Engvall E, Ruoslahti E. Science 1989; 241: 1228-1229.
9. Graf J, Iwamoto Y, Sasaki M, Martin GR, Kleinman HK, Robey FA, et al. Cell 1987; 48: 989-996.
10. Barsky SH, Slegal GP, Jannotta P, Liotta LA. Loss of basement membrane components by invasive tumors but not by their benign counterparts. Lab invest 1983; 49: 140-147.
11. Foster SJ, Talbot IC, Critchley DR. Laminin and fibronectin in rectal adenocarcinoma : relationship to tumor grade, stage, and metastasis. Br J Cancer 1984; 50: 51-61.
12. Havenith MG, Arends JW, Simon R, Volovics A, Wiggers T, Bosman FT. Type IV Collagen immunoreactivity in colorectal cancer: prognostic value of basement membrane deposition. Cancer 1988; 62: 2207-2211.
13. Offerhaus GJA, Giardiello FM, Bruijn JA, Stijnen T, Molyvas EN, Fleuren GJ. The value of immunohistochemistry for collagen IV expression in colorectal carcinomas. Cancer 1991; 67: 99-105.
14. Pitt MA, Hale RJ, Buckley CH. The distribution of type IV collagen in invasive carcinoma of the uterine cervix. Histopathology 1992; 20: 139-143.
15. David L, Nesland JM, Holm R, Sobrinho-Simoes M. Expression of laminin, collagen IV, fibronectin, and type IV collagenase in gastric carcinoma. Cancer 1994; 73: 518-27.
16. Griffin MP, Bergstrulth EJ, Coffey RJ, Beart RW, Melton LJ. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. Cancer 1987; 60: 2318-24.
17. Sternberg SM, Barwick KW, Stablein DM. Importance of tumor pathology and morphology in patients with surgically resected colon cancer. Cancer 1986; 58: 1940-5.
18. Steinberg SM, Burkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The gastrointestinal tumor study group experience. Cancer 1986; 57: 1866-70.
19. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. Cancer 1983; 52: 1317-29.
20. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, Macpherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma. A prospective study of 503 cases. Cancer 1981; 47: 1424-9.
21. Jrasba MJ, Flancbaum I, Cody RP, Shneibaum S, Art GB. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. Cancer 1988; 61: 1018-23.
22. Bauer KD, Lincoln ST, Vera-roman JM, Wallemark CB, Chmiel JS, Madurski ML, et al. Prognostic implications of proliferative activity and DNA aneuploidy in colonic adenocarcinomas. Lab Invest 1987;



- 57: 329-35.
23. Scott NA, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Beart RW, Lieber MM. Colorectal cancer; Dukes' stage, tumor site, preoperative plasma CEA level, and patient prognosis relate to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg* 1987; 122: 1375.
24. Sikora K, Chan S, Evan G, Gabra H, Markham N, Stewart J, Warson J. C-myc oncogene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1987; 59: 1289-95.
25. 최호수, 양복숙, 이지신, 이민철: 결직장암종의 PCNA반응도에 관한 연구. *대한병리학회지* 1995; 29: 311-320.
26. Astler BV, Collier FA.: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139: 846-849.
27. 한국인 대장암 취급지침서: 대한대장항문병학회, 대한외과학회. *의학문화사* 1988; 2-40.
28. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J. The grading of rectal cancer. Historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986; 10: 437-459.
29. Lineweaver W. Staging colon cancer. *Contemp Surg* 1984; 25: 19.
30. Weiss L. A pathologic overview of metastasis. *Semin Oncol* 1977; 1: 5-17.
31. Aznavoorian S, Murphy AN, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer* 1993; 71: 1368-1383.
32. Stenback F, Risteli J, Risteli L. Basement membrane laminin and type IV collagen in endometrial adenocarcinoma; Relation to differentiation and treatment. *Oncology* 1985; 42: 370-376.
33. Jass JR, Love SB, Northover JMA. A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet* 1987; 1: 1303-1306.