

고유근층 국한 위암종에서 림프절 전이와 종양내 신생혈관 밀도 및 nm23-H1과의 관계

한림대학교 의과대학 병리학교실

남은숙 · 강 구 · 신형식 · 박영의

Correlation of Tumor Angiogenesis and nm23-H1 Expression with Lymph Node Metastasis in Proper Muscle Gastric Cancer

Eun Sook Nam, M.D., Gu Kang, M.D., Hyung Sik Shin, M.D.
and Young Eui Park, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Hallym University

We studied clinicopathologic features of 44 cases of PM (proper muscle) gastric cancer, correlated the lymph node metastasis and found the result of immunohistochemical staining for tumor angiogenesis using antibodies to Factor VIII-related antigen and nm23-H1, known as metastasis inhibitory substance. The results were as follows: 1) The average age of these 44 cases of PM gastric cancer was 55.1 years old (range 35-81). The ratio of male to female was 2.2 : 1. The tumor was located at the antrum of stomach in 72.7% of the cases. The average size of the tumor was 4.1 cm (range 0.6~9). The gross features were comprised of Borrmann type I (6.8%), II (29.6%), III (56.8%), IV (6.8%), respectively. The microscopic type was a diffuse type in 70.5% and an intestinal type in 29.5%. There were lymph node metastasis in 25 of the 44 cases (56.8%). 2) The microvessel count was higher in the lymph node positive group (average 69.3) than in the lymph node negative group (average 45.6) ($P=0.004$). There was a higher microvessel density in diffuse type, over 4 cm of tumor size, proximally located tumor, older than 50 years, Borrmann type II and IV, but there was no statistically significant correlation. 3) The more decreased expression of nm23-H1 was found in the lymph node positive group (56.0%) than in the lymph node negative group (31.6%), but showed no statistical significance ($P=0.0142$). There was no significant correlation between the expression of nm23-H1 and the other clinicopathologic factors. We suggest that the microvessel count of the tumor angiogenesis may be a prognostic factor for predicting lymph node metastasis and also help to determine the therapeutic modalities of PM gastric cancer. (*Korean J Pathol* 1997; 31: 410~416)

Key Words: Gastric adenocarcinoma, Lymph node metastasis, nm23-H1, Angiogenesis, Factor VIII-related antigen

접 수: 1996년 12월 16일, 게재승인: 1997년 2월 12일
주 소: 서울시 강동구 길동 445번지, 우편번호 134-701
강동성심병원 해부병리과, 남은숙

서 론

한국인의 악성종양 중 남성에서 제일 흔하고 여성에서는 자궁경부암 다음으로 많은 위 선암종 중 고유근층(proper muscle)에 침윤이 국한된 위암(PM gastric cancer)은 9~18%를 차지하며 5년 생존율이 약 70%로, 장막을 침범한 위암의 5년 생존율인 약 40%에 비하여 더 좋은 것으로 보고되고 있다^{1,2}. PM gastric cancer에서 림프절 전이 유무는 환자의 치료와 예후를 결정하는 중요한 인자로 작용한다^{3,4}. 저자들은 종양의 성장과 전이에 필수적인 신생혈관 밀도를 측정하기 위해 Factor VIII 관련항원과 전이 억제 유전자로 알려진 nm23에 대한 면역조직화학 검사를 시행하여 PM gastric cancer에서 림프절 전이에 따른 차이점을 알아보려고 하였다.

연구 재료 및 방법

1. 연구재료 및 임상상 과 병리학적 조사

1989년 1월부터 1996년 2월 사이에 위 절제술을 시행한 위암 522예 중 침윤정도가 고유근층에 국한된 위암 44예에 대해 각 환자의 나이, 성별, 종양의 크기와 부위, 림프절 전이 여부를 조사하였고 육안 소견을 Borrmann의 분류에 따라 Type I, II, III, IV로 나누었으며 조직학적 분류는 Lauren의 분류에 따라 미만형과 장형으로 나누었으며 두 형이 혼합된 경우 제일 깊이 침윤된부분의 조직소견 중 더 많은 쪽으로 분류하였다.

2. 면역조직 화학 검사

포르말린 고정 파라핀 포매조직 중 주위 정상조직과 종양조직이 포함된 부위를 선택하여 4 um 두께로 박절하여 슬라이드에 부착한 후 통상의 방법에 따라 탈파라핀 한 후 100%, 95%, 75% 알콜로 처리하는 함수과정을 거쳐 3% 과산화 수소액으로 내인성 과산화 효소를 억제시킨 후 차단항체를 37°C에서 5분간 반응시킨 다음 일차항체로 단클론성 nm23-H1(NM301, Santa Cruz Biotechnology)을 1 : 200으로 희석하여 실온에서 30분간 반응시켰다. 혈관내피세포의 표지자로 Factor VIII 관련항원에 대한 항체(Dako-PAP kit)를 사용하였으며 통상적인 LSAB kit

(Dako Co. USA)를 이용하여 ABC방법에 따라 시행하였으며 헤마톡실린으로 대조염색하였다.

3. 판독 및 통계학적 분석

nm23염색은 주위 정상 점막 조직에 비해 염색농도가 비슷하거나 더 강하게 염색되었을 때 표현이 증가되었다고 하였고 정상 점막조직보다 약하게 염색되었을 경우는 표현이 감소되었다고 하였다. Factor VIII은 종양 내에서 혈관분포가 높은 다섯 곳을 선택하여 200배 시야에서 진한 갈색으로 염색되는 혈관이나 내피세포 수를 세어서 평균을 구했다. 통계학적 분석은 BMDP program의 t-test와 Pearson chi-square test로 하였다.

결 과

PM gastric cancer는 외과적으로 절제된 위암 522

Table 1. Clinicopathologic features of PM gastric cancer

	No (%)
Sex	
male	30/44(68.2)
female	14/44(31.8)
Age	mean(55.1 yr)
< 50 yr	14/44(31.8)
> 50 yr	30/44(68.2)
Site	
antrum	32/44(72.7)
proximal	12/44(27.3)
Size	mean(4.1 cm)
≤ 4 cm	25/44(56.8)
> 4 cm	19/44(43.2)
Borrmann type	
I	3/44(6.8)
II	13/44(29.6)
III	25/44(56.8)
IV	3/44(6.8)
Histologic type	
diffuse	31/44(70.5)
intestinal	13/44(29.5)
LN metastasis	
positive	25/44(56.8)
negative	19/44(43.2)

PM; proper muscle, LN; Lymph node

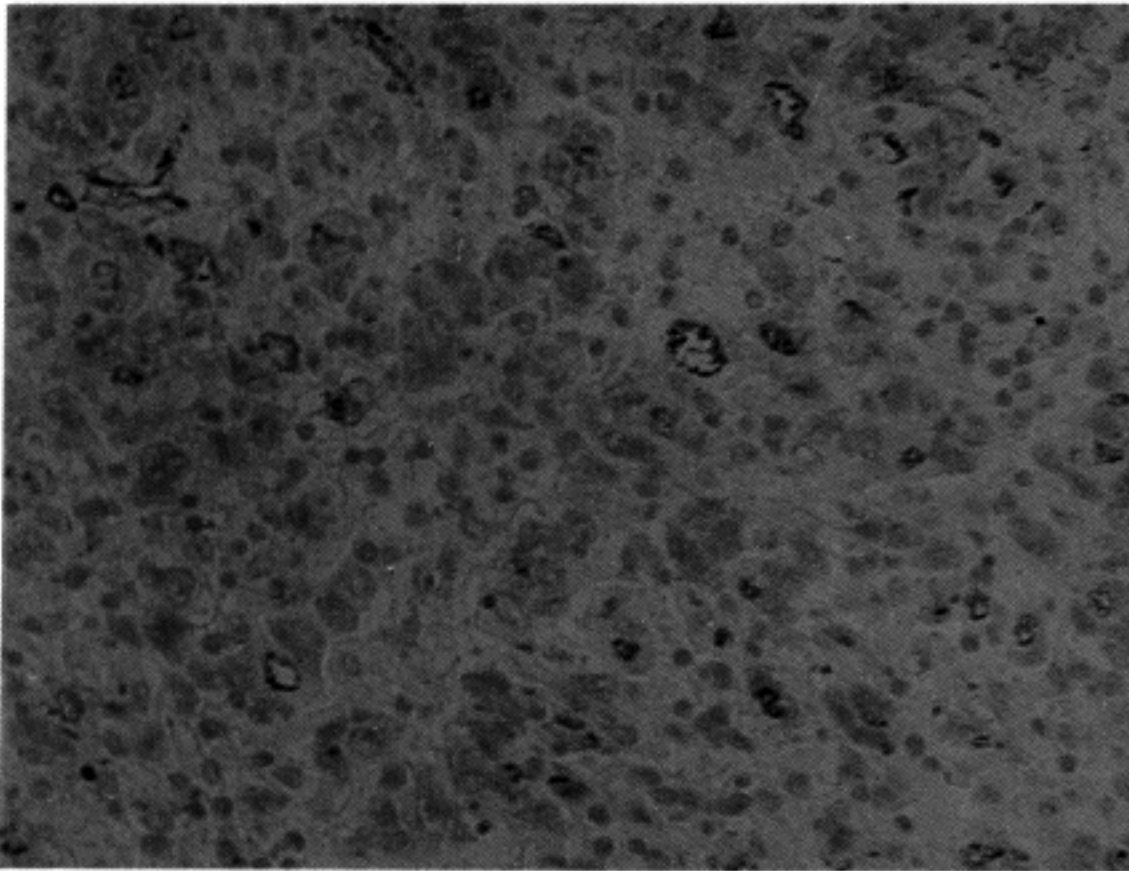


Fig. 1. High microvessel densities in diffuse type of adenocarcinoma in case with lymph node metastasis, identified using antibody to Factor VIII-related antigen.

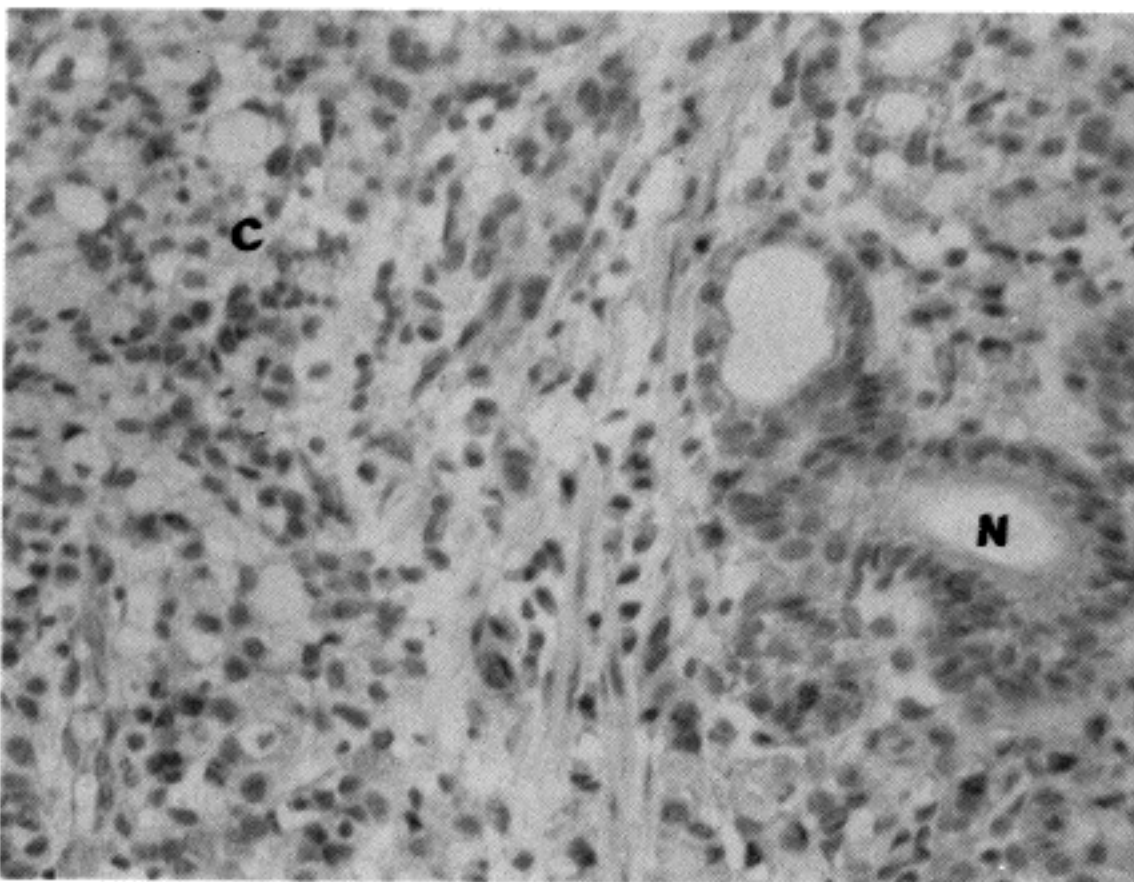


Fig. 2. Diffuse type adenocarcinoma with lymph node metastasis showing decreased nm23-H1 expression in cancer cells(C) than the entrapped normal gland(N).

에 중 44예로 8.4%에 해당하였으며 환자의 나이는 35세 부터 81세로 평균 55.1세였다. 그 중 남자는 30명이었고 여자는 14명으로 남녀 비율은 2.2 대 1 이었다. 종양은 12예에서 체부 및 분문부인 위 근위 부에 위치하였고(27.3%) 32예에서는 위 전정부에 위치하였으며(72.7%) 종양의 크기는 직경이 0.6 cm에

서 9 cm까지 평균 4.1 cm였다. 육안소견상 Borrmann 1 형은 3예(6.8%), II형은 13예(29.6%), III형은 25예(56.8%), IV형은 3예(6.8%)였다. 현미경 소견 상 31 예(70.5 %)는 미만형 이었고 13예(29.5%)는 장형이 었다. 림프절 전이는 전체 44예 중 25예(56.8%)에서 발견되었다(Table 1).

Table 2. Correlation between microvessel count and nm23-H1 expression with clinicopathologic parameter of PM gastric carcinoma

Variables	No	Microvessel count		nm23-H1	
		Mean \pm SD	Range	Increase(%)	Decrease(%)
LN metastasis					
positive	25	69.3 \pm 27.8*	17.5 ~ 115.0	11/25(44.0)	14/25(56.0)
negative	19	45.6 \pm 10.1*	22.7 ~ 60.0	13/19(68.4)	6/19(31.6)
Histologic type					
diffuse	31	61.4 \pm 25.4	17.5 ~ 115.0	18/31(58.1)	13/31(41.9)
intestinal	13	53.5 \pm 23.2	25.5 ~ 89.3	6/13(46.2)	7/13(53.8)
Borrmann type					
I	3	32.8 \pm 14.3	22.7 ~ 54.5	3/ 3(100)	0
II	13	42.9 \pm 35.9	17.5 ~ 108.5	3/13(23.1)	10/13(76.9)
III	25	34.9 \pm 9.7	28 ~ 104	16/25(64.0)	9/25(36.0)
IV	3	76.5 \pm 54.	115 ~ 38	2/ 3(66.7)	1/ 3(33.3)
Size					
\leq 4 cm	25	53.3 \pm 26.7	17.5 ~ 115.0	11/19(57.9)	8/19(42.1)
$>$ 4 cm	19	63.4 \pm 22.8	25.5 ~ 108.5	13/25(52.0)	12/25(48.0)
Site					
antrum	32	58.0 \pm 27.2	17.5 ~ 115.0	15/32(46.8)	17/32(53.1)
proximal	12	61.9 \pm 17.5	42.0 ~ 89.3	9/12(75.0)	3/12(25.0)
Age					
$<$ 50 yr	14	56.5 \pm 23.1	25.5 ~ 108.5	7/14(50.0)	7/14(50.0)
$>$ 50 yr	30	60.3 \pm 25.9	17.5 ~ 115.0	17/30(56.7)	13/30(43.3)

*statistically significant(p=0.004)

신생혈관 밀도는 림프절 전이가 있는 군에서 현미경 200배시야 당 평균 69.3개로 림프절 전이가 없는 군에서의 평균 45.6개보다 의미있게 높았다(P=0.004). 조직학적 분류 중 미만형에서, 육안분류 중 Borrmann II형과 IV형에서, 크기가 4 cm 이상인 종양에서, 종양이 위 근위부에 위치한 경우, 환자의 나이가 50세 이상인 경우에서 미세혈관 밀도가 높았으나 통계적 의의는 없었다(Table 2)(Fig. 1).

nm23-H1표현은 림프절 전이가 있었던 군에서는 25예 중 14예(56.0%)에서 저하되었으며 림프절 전이가 없는 군에서는 19예 중 6예(31.6%)에서만 감소되었으나 통계적 유의성은 없었다(P=0.014).

조직학적 분류 중 장형에서, 육안분류 중 Borrmann II형에서, 크기가 4 cm 이상인 군에서, 종양이 위 전정부에 위치한 경우, 나이가 50세 이하인 군에서 다소 nm23-H1의 표현이 저하된 경우가 많았으나 통계적 의의는 없었다(Table 2)(Fig. 2).

고 찰

종양의 전이과정은 종양의 성장과정 중 초기에서부터 시작된다고 믿어지고 있으며 전이능력을 갖는 표현형이 되려면 추가적인 유전자나 후성적 유전자의 변화가 요구된다. 즉 촉진성 조절물질이 추가되거나 억제성 작동물질의 소실에 의해 다양화됨과 함께 전이 지향성 클론의 선택 등의 다단계 과정을 거쳐서 이루어진다고 생각된다⁵. 종양의 전이력의 예전은 환자의 치료와 예후정보 인식에 매우 중요하기에 전이력에 관계되는 요소들을 찾기 위한 노력 중의 하나로 전이에 관계된 유전자와 함께 종양의 증식과 전이에 필수요소인 혈관증식 인자들에 대한 연구가 활발하다.

고형종양은 혈관의 공급을 받지 못하면 수mm 이상의 크기로 성장할 수 없음이 밝혀졌으며 이러한

혈관은 영양공급 역할 외에도 신생혈관의 누수되는 성질때문에 종양세포의 혈관 침입을 야기시켜 전이의 주요한 통로역할을 한다⁶. 피부의 악성 흑색종에서 맥관형성의 정도가 전이의 가능성을 예측할 수 있다는 정량적 근거가 제시된 이래⁷ Weidner등⁸은 침윤성 유방암에서 전이와 미세혈관의 수 간에 통계학적으로 유의한 상관관계가 있음을 보여주었고 김등⁹도 림프절 전이가 있는 침윤성 유방암에서 림프절 전이가 없는 유방암보다 미세혈관 밀도가 의미있게 높았다고 한다. 원발병소에서의 신생혈관 수가 암의 전이 및 불량한 예후예측에 독립적인 인자임이 비소세포성 폐암, 전립선 암, 두경부상피세포암 등에서도 관찰되었다¹⁰⁻¹². 아울러 정상조직으로부터 상피내암 혹은 침윤성 종양으로 진행되는 과정에서 미세혈관의 생성이 순차적으로 증가함이 확인 되었다⁸. Maeda등¹³은 높은 병기의 위암과 림프절 전이가 있는 위암에서 미세혈관밀도가 의미있게 높았으며 환자의 예후가 나빴고 미세혈관 밀도가 독립적인 예후인자로 작용한다고 하였다. 본 연구에서도 PM gastric cancer의 가장 큰 예후인자 중 하나인 림프절 전이가 있는 군에서 신생혈관 밀도가 의미있게 높았다.

한편 전이억제 유전자로 알려진 nm23 유전자는 17q22에 존재하며, 1988년 Steeg등¹⁴에 의해 높은 전이능력을 갖는 K1735 쥐 악성 흑색종 세포주에서 낮은 전이능력을 갖는 세포주보다 저하된 mRNA level이 관찰되면서 알려졌다. nm23유전자의 정확한 생물화학적인 역할은 아직 확실하지 않으나 nm23의 염기서열은 추정날개판의 후배발달에 영향을 주는 초파리 Awd 유전자와 유사하며 이 Awd 유전자가 감소되거나 이상표현되면 형태가 변형되거나 이상분화, 조직괴사를 유발한다고 한다. 종양에서 nm23/Awd gene 의 표현이 감소되면 무질서하게 증식되며 더 나아가서 전이과정으로 발전되리라 추측한다¹⁵. 또한 nm23유전자 산물은 사람 적혈구의 NDP kinase 와 89%에서 염기서열이 동일하다. NDP kinase는 미세소관의 집결과 해체에 관여하는 미세소관 관련 단백질로 세포골격의 유지에 영향을 미친다¹⁶. 그리하여 세포의 이동 및 유착과 함께 종양세포의 전이 능력과 관련이 있으리라 생각한다. nm23은 88%에서 상동성을 보이는 2가지 인체 nm23 유전자 즉 nm23-H1과 nm23-H2가 발견되었는데 nm23-H2보다는 nm23-

H1의 감소가 전이능력과 더 관련이 있다고 보고되어 있다¹⁷. nm23을 이용한 종양의 전이력 연구는 많은 장기들에서 이루어져 왔는데 유방암의 경우 nm23 발현이 높을수록 예후가 좋고 전이가 적은 것으로 보고되었다¹⁸. 대장암에서는 nm23단백의 감소가 종양의 높은 병기 및 전이와 관계된다는 보고가 있으나 nm23-H1의 유전자 결손이 림프절전이와 관련이 있다는 보고도 있다^{19,20}. 다른 장기에 비하여 위암의 전이능력과 nm23 발현과의 관계는 많이 연구되지 않았으며 논란의 여지가 있다. Nakayama는²¹ 위암의 림프절 전이에서 전이암세포가 원발암보다 낮은 nm23 염색상을 보였고 원발암보다 간 전이에서 약한 염색상을 보이는 것으로 보고하였다. Kodera등²²은 nm23의 낮은 표현이 위암에서 장막침습, 림프절 전이 및 나쁜예후와 연관이 있음을 보고하였다. 국내에서 위암과 nm23의 발현과의 관계를 연구한 논문들에서 다소 상반된 결과를 보였다. 김 등의²³ 연구에서는 림프절 전이가 있는 위암에서 의미있게 낮은 nm23 염색도를 보였다. 손등²⁴은 nm23 표현도가 종양의 위치에 따라 차이가 있었으나 림프절 전이와는 상관관계가 없었다고 하였으며 노등²⁵은 오히려 nm23-H1양성이 림프절전이가 있는 군에서 많았다고 한다. 본 연구에서 nm23-H1의 염색도가 림프절 전이가 있는 군에서 낮았으나 통계적으로 의미는 없었는데 이는 종양내의 nm23-H1의 염색도가 불규칙하여 주위점막의 염색도와 비교하기가 어려웠던 경우가 있었으며 또한 사용된 항체의 민감도와 특이도 및 염색기술과도 관련이 있으리라 생각되며 더 정밀한 유전분자학적인 방법이 필요하리라 생각된다.

본 연구에서 예후관련 인자 중 종양침윤도에 따른 요소를 제거하고자 위암의 침윤이 고유근층에 국한된 경우만을 재료로 선택하였는데, 본 기관에서 PM gastric cancer는 외과적으로 절제된 위암 중 8.4%를 차지하였으며 이는 외국의 9~18%의 경우보다 조금 낮은 비율이었다. 아직 국내에서 PM gastric cancer에 대한 연구가 미비한 실정이며 장막을 침범한 진행성 위암과 함께 묶어서 연구하는 경향이 많다. Abe등⁴은 T1위암(조기위암)과 T2위암(침윤이 고유근층과 장막하에 국한된 위암)을 림프절 전이 유무에 따라 분류한 후 10년 생존율을 구하였으며 T1N0 그룹과 T2N0그룹은 10년 생존율이 100%인데 반해

T1N+, T2N+ 그룹의 10년 생존율은 각각 72.7%, 62.5%였다. 림프절 전이는 T1 과 T2 위암에서 가장 중요한 예후인자였으며 T2N0의 경우 수술 후 화학요법을 할 필요가 없는 것으로 주장하였으며 조기 위암의 개념정립이 필요하다고 하였다. Sarrio등²⁶은 위암절제술 후 10년 넘게 생존한 58명을 분석한 결과 조기위암은 23명에 불과하였으며 장막침입이 있는 경우는 4명만이 생존해 있었고, 림프절 전이가 없었던 경우가 58명 중 대부분인 56명으로 림프절 전이 유무와 장막 침범유무가 생존율에 중요하다고 하였다. 본 연구에서 림프절 전이가 있었던 경우는 56.8%로 외국에서 보고된 비율(42~55%)과 비슷하였으며 검색된 림프절의 수가 적을 경우 위음성의 가능성도 배제 할 수 없었다. 이럴 경우 전이와 관련된 유전자나 신생혈관밀도 등의 전이관련 인자에 대한 검사를 병행하면 환자의 치료와 예후 측정에 도움이 되리라 사료된다.

결 론

위암 중 고유근층까지만 침윤된 위암(PM gastric cancer) 44예의 임상상 및 병리조직학적인 특징을 알아보고 림프절전이에 필수요소인 미세혈관 밀도와 전이억제 유전자인 nm23과의 관계를 알아보고자 Factor VIII 연관 항원에 대한 항체와 nm23-H1을 이용하여 면역조직화학검사를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 44예의 PM gastric cancer 환자의 평균나이는 35세 부터 81세로 평균 55.1세였다. 그 중 남자는 30명이었고 여자는 14명으로 남녀 비율은 2.2 대 1 이었다. 종양은 12예에서 위 근위부에 위치하였고 (27.3%) 32예에서는 위 전정부에 위치하였으며(72.7%) 종양의 크기는 직경이 0.6 cm 에서 9 cm까지 이었으며 평균 4.1 cm였다. 육안소견상 Borrmann I형은 3예 (6.8%), II형은 13예(29.6%), III형은 25예(56.8%), IV형은 3예(6.8%)였다. 현미경 소견 상 31예(70.5%)는 미만형 이었고 13예(29.5%)는 장형이었다. 림프절 전이는 전체 44예 중 25예(56.8%)에서 발견되었다.

2) 신생혈관 밀도는 림프절 전이가 있는 군에서 현미경 200배시야 당 평균 69.3개로 림프절 전이가 없는 군에서의 평균 45.6개보다 의미있게 높았다 (P=0.004). 조직학적 분류 중 미만형에서, 육안분류

중 Borrmann II형과 IV형에서, 크기가 4 cm 이상인 종양에서, 종양이 근위부에 위치한 경우, 환자의 나이가 50세 이상인 경우에서 미세혈관 밀도가 높았으나 통계적 의의는 없었다.

3) nm23-H1표현은 림프절 전이가 있었던 군에서는 25예 중 14예(56.0%)에서 저하되었으며 림프절 전이가 없는 군에서는 19예 중 6예(31.6%)에서만 감소되었으나 통계적 유의성은 없었다(P=0.014). 그 외 임상병리학적인 요소와 nm23-H1표현과는 상관관계가 없었다.

이상과 같은 결과로 미세혈관 밀도와 nm23-H1의 염색도 저하는 림프절 전이를 어느정도 예측할 수 있어 위암 중 고유근층까지만 침윤된 PM gastric cancer에서 환자의 치료와 예후 측정에 도움이 되리라 사료된다.

참 고 문 헌

- Hirota T, Shimoda T, Sano R. Pathology of PM gastric cancer. -Relationship between early and advanced cancers- Stomach and intestine 1976; 11: 837-45.
- Harrison JC, Dean PJ, Zwaag RV, El-Zeky F, Wruble LD. Adenocarcinoma of the stomach with invasion limited to the muscularis propria. Hum Pathol 1991; 22: 111-7.
- Maehara Y, Anai H, Moriguchi S, Watanabe A, Tsujitani S, Sugimachi K. Gastric carcinoma invading muscularis propria and macroscopic appearance. Eur J Surg Oncol 1992; 18: 131-4.
- Abe S, Yoshimura H, Nagaoka S, et al. Long-term results of operation for carcinoma of the stomach in T1/T2 stages: Critical evaluation of the concept of early carcinoma of the stomach. J Am Coll Surg 1995; 181: 389-96.
- Menselsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA. The molecular basis of cancer: Philadelphia: WB Saunders, 1995: 233-47.
- Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulator. Cell 1991; 64: 327-36.
- Strivastava A, Laidler P, Hughes LE, Woodcock J, Shedden EJ. Neovascularization in human cutaneous melanoma: a quantitative morphological and Doppler ultrasound study. Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22: 1205-9.
- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor

- angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Eng J Med* 1991; 324: 1-8.
9. 김남훈, 박문향. 유방암의 종양 신생혈관형성과 전이의 연관성에 대한 연구. *대한병리학회지* 1995; 29: 740-5.
 10. Machiarini P, Fontaini G, Jardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularization to metastasis of non small cell lung cancer. *Lancet* 1992; 340: 145-6.
 11. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Falkman J. Tumor angiogenesis correlated with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 401-9.
 12. Gasparini G, Weidner N, Maluta S, et al. Intratumoral microvessel density and P53 protein: correlation with metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 1993; 55: 739-44.
 13. Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, et al. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence in gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 477-81.
 14. Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with a low tumor metastatic potential. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 200-4.
 15. Wallet V, Mutzel R, Troll H, et al. Dictyostelium nucleoside diphosphate kinase highly homologous to nm23 and Awd proteins involved in mammalian tumor metastasis and *Drosophila* development. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1199-202.
 16. Nickerson JA, Wells WW. The microtubule-associated nucleoside diphosphate kinase. *J Biol Chem* 1984; 259: 1297-304.
 17. Yamaguchi A, Urano T, Goi T, et al. Expression of human nm23-H1 and nm23-H2 protein in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 2280-4.
 18. Hennesy C, Henry JA, Mary FEB, Westley BR, Angus B, Lennard TWJ. Expression of antimetastatic gene nm23 in human breast cancer; An association with good prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 281-5.
 19. Tannapfel A, Kockerling F, Katalinic A, Witterkind C. Expression of nm23-H1 predicts lymph node involvement in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 651-4.
 20. Cohn KH, Wang FS, Desoto-Lapaix F, Solomon WB. Association of nm23-H1, allelic deletions with distant metastasis in colorectal carcinoma. *Lancet* 1991; 338: 722-4.
 21. Nakayama H, Yasui W, Yokozaki H, Tahara E. Reduced expression of nm23 is associated with metastasis of human gastric carcinomas. *Jpn Cancer Res* 1993; 84: 184-90.
 22. Kodera Y, Isobe KI, Yamauchi M, et al. Expression of nm23 H-1 RNA levels in human gastric cancer tissues. A negative correlation with nodal metastasis. *Cancer* 1994; 73: 259-65.
 23. 김덕환, 김윤주, 양성은등. 위암에서 p53과 nm23단백의 면역조직화학적 연구. *대한병리학회지* 1996; 30: 587-94.
 24. 손진희, 박혜림, 박영의. 위암에서 nm23단백 발현양상에 대한 면역조직 화학적 검색. -위암의 발생 및 전이와 nm23 발현과의 관계- *대한병리학회지* 1996; 30: 487-94.
 25. 노은배, 최종상. 위암의 p53 및 nm23-H1단백의 표현에 관한 면역조직화학적 연구. *고려대 논문집* 1995; 32: 15-25.
 26. Sarrio I, Schroder T, Lempinen M, Kivilaakso E, Nordling S. Analysis of 58 patients surviving more than ten years after operative treatment of gastric cancer. *Arch Surg* 1987; 122: 1052-4.