

## 타액선 종양에서 제 4형 교원질과 Fibronectin 발현

한림대학교 의과대학 병리학교실, 이비인후과학교실\*

박혜림 · 남은숙 · 손진희 · 신형식 · 박영의 · 노영수\* · 민헌기\* · 임현준\*

= Abstract =

### Expression of Type IV Collagen and Fibronectin in Salivary Gland Tumors

Hye-Rim Park, M.D., Eun Sook Nam, M.D., Jin Hee Sohn, M.D.,  
Hyung Shik Shin, M.D., Young Euy Park, M.D., Young-Soo Rho, M.D.,\*  
Heun-Ki Min, M.D.,\* Hyun-Joon Lim, M.D.\*

*Department of Pathology and Otolaryngology,\* College of Medicine, Hallym University,  
Seoul, Korea*

**Objectives** : Salivary gland tumors pose considerable difficulty in diagnostic and prognostic assessment based on the histopathologic features alone. We studied the expression of type IV collagen and fibronectin in salivary gland tumors with special emphasis on the differential diagnostic significance.

**Materials and Methods** : We did immunohistochemical stain on paraffin embedded tissues of 33 benign and 24 malignant salivary gland tumors using monoclonal antibody for type IV collagen and polyclonal antibody for fibronectin.

**Results** :

1) Well preserved linear basement membrane-like staining of type IV collagen was detected in duct-cell-derived benign salivary gland tumors. But pleomorphic adenoma exhibited a heterogeneous pattern as focal augmentation and interruption.

2) In malignant tumors, type IV collagen was distributed in an irregular, interrupted manner or completely absent. Adenoid cystic carcinomas displayed a marked staining of the basal membrane associated substances in the pseudocysts.

3) The staining pattern of fibronectin was similar to that of type IV collagen except more dense in the stroma.

4) Salivary gland tumors which have a prominent myoepithelial cell component revealed a particular deposition of basement membrane materials adjacent to the myoepithelial cells.

**Conclusion** : The study of the basal membrane substances may be helpful for differential diagnosis of benign and malignant salivary gland tumors and identifying special features of salivary gland tumors such as pseudocystic pattern of adenoid cystic carcinoma. Also we think that the myoepithelial cells contribute to the formation of basement membrane materials.

**KEY WORDS** : Salivary gland tumors · Type IV collagen · Fibronectin.

## 서론

기저막은 개체의 구조와 기능을 유지하는데 중요한 물질로, 교원질, proteoglycan, 당단백 등으로 구성되고, 세포의 분화, 형태발생 및 증식에 영향을 미친다. 기저막을 구성하는 물질은 내재성과 외재성으로 크게 구분할 수 있고, 내재성 물질에는 제 4형 교원질, laminin, heparan sulfate proteoglycan, entactin 등이 속하고, 외재성 물질에는 fibronectin과 제 5형 교원질이 속한다<sup>1)</sup>. 이중 기저막의 제일 중요한 구성 성분은 제 4형 교원질, laminin 및 비교원성 당단백이다<sup>2)3)</sup>. 기저막은 상피 및 혈관 내피세포를 주변 간질 조직으로부터 분리하는 세포외 기질로 지방세포, Schwann 세포, 근육세포 등도 둘러싸므로 조직의 분화와 관계된 도처에서 발견할 수 있는 세포외 구조물임을 알 수 있다<sup>4)</sup>. 기저막은 반투과성의 여과체로 조직의 구조적 지지 기능뿐만 아니라 세포의 분화, 이동 및 축색의 성장에 관여한다. 또한 악성 종양세포나 미생물의 파급에 대한 장애물로 작용하므로 기저막의 통합성이 종양의 생물학적 행태에 중요한 의미를 갖는다<sup>5)</sup>. 즉, 미분화 암종의 침윤과정에 기저막의 파괴가 일어날 뿐만 아니라 기저막 자체가 형성되지 않거나 불완전 혹은 불충분하게 형성되는 것을 관찰할 수 있다<sup>6)</sup>.

Fibronectin은 기저막의 외재성 요소로 기저막에만 국한되지 않고 기질에서도 발견되는 물질이다. 주로 기저막에 근접한 기질에서 발견되고, 그 기능은 세포의 부착 및 파급을 매개하고 세포의 운동성을 증진시키는 것이다<sup>7)8)</sup>. Fibronectin은 다양한 기능을 갖는 결합 단백질로 여러 개의 세포부착 부위와 각종 수용체를 갖고 있는데 특히 integrin 수용체는 세포외 기질뿐만 아니라 세포간 부착에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 부착 특이성과 당화과정의 조절을 통해 종양의 부착과 전이에도 관여할 것으로 생각된다<sup>9)</sup>.

한편 타액선 종양은 형태학적으로 다양한 특징을 갖고 임상적으로는 예측이 어려운 종양으로<sup>1)</sup>, 각 종양은 고유의 조직학적 특징을 갖고 있지만 서로 중첩되는 비슷한 부위도 혼재하고 특히 소타액선 종양을 생검만으로 진단시 양성과 악성의 감별진단도 문제가 된다. 따라서 저자들은 정상 타액선과 각종 타액선 종양에서 제 4형 교원질과 fibronectin의 분포 양상을 살펴보고, 각

세포 성분과 기저막 물질간의 연관성을 살펴보고, 타액선 종양의 감별진단에 제 4형 교원질과 fibronectin의 발현 양상이 도움을 줄 수 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

연구 재료는 1990년 1월부터 1995년 12월까지 한림대학교 한강성심병원 및 강동성심병원 해부병리과에 의뢰된 김치중 병리의사 2인(박, 남)이 편독하여 각 타액선 종양 유형에 전형적이라고 생각되는 증례 57예를 선정하였다(Table 1). 총 57예중 양성 종양이 33예, 악성 종양이 24예였고, 대타액선에 발생한 증례가 44예, 소타액선에 발생한 예가 13예였다.

면역조직 화학염색은 포르말린 고정과 파라핀 포매된 조직으로 DAKO사의 LSAB kit를 이용한 peroxidase Avidin-Biotin Complex법으로 염색하였다. 일차 항체로는 제 4형 교원질에 대한 단클론성 항체(DAKO)를 1 : 100으로 희석하여 사용하였고, 토끼에서 제조한 fibronectin에 대한 다클론성 항체(DAKO)를 1 : 200으로 희석하여 사용하였다. 염색 과정은 탈파라핀 및 함유과정을 거친후 과산화수소로 내인성 과산화효소의 활성을 억제한 후 trypsin으로 전처리하여 사용하였다. 정상 혈청을 5분간 반응시킨 후 희석한 일차항체를 37°C에서 30분간 반응시키고 link 항체를 10분간 반응시켰다. Streptavidin을 10분간 반응시킨 후 기질 용액을 10분간 반응시켜 수세후 hematoxylin으로 대

**Table 1.** Materials of salivary gland tumors

Type of tumors	Major gland	Minor gland	Total
Benign			
Pleomorphic adenoma	20		20
Myoepithelioma	2		2
Monomorphic adenoma	4	1	5
Warthin's tumor	6		6
Malignant			
Mucoepidermoid carcinoma	5	3	8
Adenoid cystic carcinoma	3	9	12
Carcinoma ex pleomorphic	2		2
Basal cell adenocarcinoma	1		1
Acinic cell carcinoma	1		1
Total	44	13	57

조 염색하여 봉입하였다. 양성 대조로는 조직에 포함된 혈관을 내적 양성 대조로 사용하였고, 음성 대조로는 일차 항체대신 각각 정상 생쥐와 토끼의 면역글로불린을 반응시켜 사용하였다. 염색 결과는 종양의 유형별로 염색 정도와 양상을 판독하였다.

## 결 과

### 1. 제4형 교원질에 대한 염색 양상

정상 타액선은 관상피와 선세포의 가장자리를 따라 약하게 연속적인 선상으로 염색되었고, 내적 양성 대조인 혈관과 신경외막, 지방세포를 따라 연속적인 선상으로 염색되었다.

양성종양 중 단형성 선종은 주로 상피세포의 군집 가

장자리를 따라 선상으로 염색되면서 주변 기질에서도 약간의 염색성이 관찰되었다(Fig. 1). 근상피세포종은 개개의 종양세포 주변으로 섬유성 선상 염색성이 뚜렷하게 관찰되었다. Warthin 종양은 낭성 구조를 피복하는 호산성 상피세포의 가장자리를 따라 선상으로 염색성이 관찰되면서 림프구가 밀집된 부위는 음성이었다. 양성 다형성 선종은 관상 구조를 나타내는 상피세포 전체를 둘러싸는 기저막 부위를 따라 연속적으로 관찰되었지만 부위에 따라 연결성이 없이 소실되거나 증식되는 부위도 관찰되었다. 근상피세포는 개개의 세포를 둘러싸는 양상으로 선상으로 염색되었고, 기질 부위는 점액성 부위에 비해 기질의 밀도가 높은 부위의 염색성이 강하였고 연골 분화 부위는 염색성이 뚜렷치 않았다.

악성종양 중 점액편평세포 암종은 이형성을 동반한

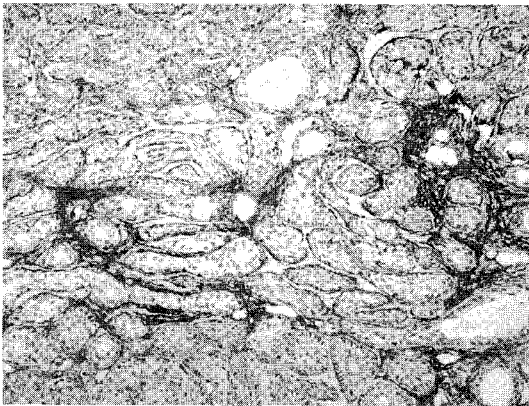


Fig. 1. Monomorphic adenoma reveals a continuous linear pattern surrounding tubular components for collagen type IV(ABC,  $\times 100$ ).



Fig. 3. Adenoid cystic carcinoma reveals strong positive materials for type IV collagen inside the pseudocysts in the cribriform type(ABC,  $\times 100$ ).

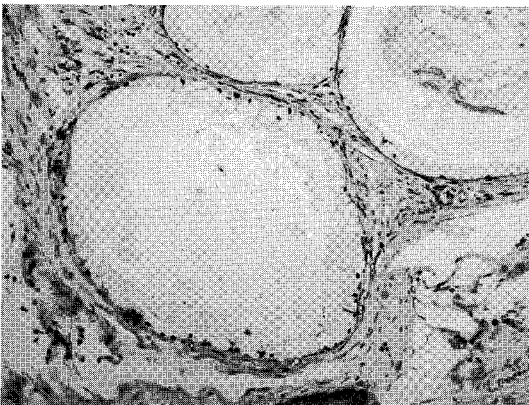


Fig. 2. Mucoepidermoid carcinoma reveals no staining for collagen type IV around mucin-secreting cell nests(ABC,  $\times 100$ ).

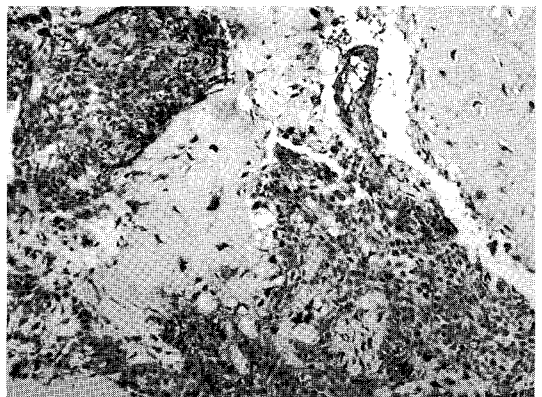


Fig. 4. Pleomorphic adenoma reveals a strong staining for fibronectin between the myoepithelial cells(ABC,  $\times 100$ ).

편평세포 군집의 가장자리를 따라, 그리고 점액상피로 피복된 낭성구조에는 개개 세포의 주변을 따라 불규칙한 선상으로 염색되거나 염색성이 소실되었다(Fig. 2). 선양낭성암종은 충실성 성장을 보이는 세포군에서는 염색성이 소실되었고, 가성낭종의 내벽 그리고 외벽을 따라 염색성을 보이면서 특히 내강의 분비 물질에 강한 염색성을 나타내었다(Fig. 3). 다형성 선종에서 유래한 암종은 염색성이 소실되었다. 기저세포 선암과 선방세포 암종은 상피세포에는 염색성이 소실되었고 기질에만 국소적인 약한 염색성이 관찰되었다.

## 2. Fibronectin에 대한 염색 양상

Fibronectin에 대한 염색은 제4형 교원질과 전체적으로는 유사한 분포를 보이면서 기질에 좀더 많이 염색되는 양상이었다. 정상 타액선은 작은 관구조와 선방 주변 기질에 미만성으로 약한 염색성을 보이고 특히 섬유성 격막과 커다란 관구조 주변을 따라 염색되었다.

양성종양 중 단형성 선종은 선상 구조의 내강에 양성 이면서 개개의 세포를 둘러싸는 기질에서 일부 약한 염색성이 관찰되고 유리질화된 기질에 양성이었다. 근상피세포종은 전반적으로 기질세포를 따라 염색되었다. Warthin 종양은 낭성 구조를 피복하는 호산성 상피세포의 내강면과 주변 기질과의 경계에 염색되면서 미만성의 약한 염색성만을 나타내었고 주변 림프구로 구성된 부위는 음성이었다. 양성 다형성 선종은 상피세포가 이루는 선구조의 내강을 따라 그리고 기질과 연결되는 가장자리를 따라 염색되었고 근상피세포 사이사이에도 양성이었다. 전체적으로 주로 기질에 염색되었는데 특히 유리질화된 기질에 강한 염색성을 나타내었고, 점액성 혹은 연골성 기질 부위는 염색성이 거의 없거나 국소적인 약한 염색성을 보였다. 일부의 근상피세포와 연골양 세포, 그리고 상피세포의 세포질에 약한 염색성이 국소적으로 관찰되었고 전반적으로 상피세포에 비해 근상피세포 주변의 염색성이 강한 양상이었다(Fig. 4).

악성종양 중 점액편평세포 암종은 편평세포의 군집 가장자리와 종양 사이의 기질세포를 따라 염색되고, 점액분비 세포의 군집 가장자리에는 강한 염색성을 보이면서 주변 기질에는 약한 염색성만을 나타내었다. 선양낭성암종은 충실성 성장을 보이는 가장자리 기질에 국소적인 약한 염색성을 보이고 가성낭종의 내강과 가장자리를 따라 강한 양성이었다. 다형성 선종에서 기원한

암종은 개개의 악성 종양세포 가장자리에 양성 있었고, 기저세포 선암은 세포군집의 가장자리를 둘러싸는 기질에만 양성이었다. 선방세포 암종은 섬유성 종격과 종양사이 기질의 일부에만 염색되었다.

제4형 교원질과 fibronectin에 대한 염색 양자 모두 대타액선과 소타액선에 발생한 종양별로 특별한 차이는 발견되지 않았으며 종양 중심 부위의 염색 양상과 섬유성 위피막 및 주변으로 침윤하는 부위의 특징을 비교하여 보았지만 특별한 차이없이 동일한 염색 양상을 나타내었다.

## 고 찰

타액선 종양은 조직학적 특징만으로는 감별진단 혹은 예후를 판정하기가 무척 어려운 종양이다. 기저막은 악성 종양세포의 침윤과 전이에 대한 구조적 장애물로 작용하고, 종양세포가 침윤할 때는 기저막 물질이 소실되는 것으로 알려져 있다<sup>310</sup>. 정상 타액선의 경우 기저막이 잘 보존되어 있음을 본 연구에서도 확인할 수 있었다. 즉 제4형 교원질이 연속적인 선상으로 관찰되었는데 흥미로운 점은 근상피세포와 기저막과의 밀접한 연관성으로, 근상피세포가 일부의 기저막 물질 생산에 관여함을 알 수 있었다.

Warthin 종양의 경우 호산성세포 하방의 기저막은 잘 보존되어 있어 연속적으로 관찰되었다. 다형성 선종은 여러 가지 다양한 염색형태를 보였는데 일부는 전혀 염색성이 관찰되지 않았고, 근상피세포로 주로 구성된 부위는 염색성이 관찰되었다. 즉 고형성 혹은 관상 구조의 경계 부위를 따라 염색되면서 근상피세포를 둘러싸는 양상이었다. 그러나 양성 부위도 비연속적으로, 일부는 증식되거나 소실되어 있었다. Fibronectin에 대한 염색성도 근상피세포의 주변에서 관찰되었는데 제4형 교원질의 염색성에 비해 훨씬 넓은 부위로 염색성을 보였고, 일부의 기질에서는 증식되어 관찰되기도 하였다. 이러한 기저막 성분의 증식은 다형성 선종의 특이한 생물학적 성장, 즉 재발은 흔하지만 전이는 거의 일어나지 않는다는 점과 연관되는 소견으로 생각된다. 그러나 종양의 중심부위와 가장자리 즉 섬유성 위피막으로 둘러싸인 실재로 침윤이 일어날 수 있는 부위의 염색 양상은 특별한 차이가 없었다.

선양낭성암종은 제4형 교원질이 비교적 일정한 부위

에만 국한된 염색성을 나타내었는데 가성낭 주변, 근상피세포층 직하부에서만 관찰되었다. 유주배열 부위나 관상 구조물 주변에서도 일부는 관찰되었지만 불규칙한 양상이었다. Fibronectin도 가성낭 주변부와 낭의 내부에서 관찰되었고, 이러한 제4형 교원질과 fibronectin의 가성낭종에서의 강한 염색 양상은 선양낭성암종으로 감별진단하는데 도움이 되는 소견으로 생각되며 점진적이고 오랜 시간을 거쳐 침윤하는 이 종양의 특징을 시사하는 소견이다. Chen 등<sup>11)</sup>도 선양낭성암종에서 가성낭종에 존재하는 증식된 기저막 성분이 laminin과 제4형 교원질에 반응함을 보고하면서 내강을 구성하는 세포는 관상 기원세포이고 비내강성 세포는 근상피세포 기원임을 시사하였다.

일반적으로 악성 종양은 기저막의 파괴가 특징인데<sup>12)</sup> 일부의 침윤성 암종에서 고도의 분화를 보이는 경우 기저막이 잘 보전될 수 있음이 보고되었다.<sup>13)</sup> 선방세포암종은 비교적 분화가 좋은 악성 종양인데 선방세포로 이루어진 세포군 주위로 기저막이 소실됨을 관찰하였다. 제4형 교원질뿐만 아니라 fibronectin의 염색 양상도 비슷하여 일부는 기저막이 관찰되었지만 규칙적인 소실을 보여 이 종양이 악성임을 시사하는 소견이었다. 점액편평세포 암종과 편평세포암종의 경우 기저막의 파괴는 일반적인 암종의 소견과 잘 부합되는 소견이다<sup>14)</sup>. 또한 두 가지 기저막 물질을 비교하면 fibronectin이 종양의 유형에 상관없이 주변 기질에 많이 발현되어 감별진단에는 실제적인 도움이 적을 것으로 생각하였다.

요약하면, 근상피세포가 중요한 역할을 하는 종양, 즉 다형성 선종과 선양낭성암종의 경우는 기저막 성분의 국소적인 증식을 관찰할 수 있고, 선방세포 암종 및 점액편평세포 암종 등 악성 종양에서는 기저막의 소실을 관찰할 수 있었다. 그러나 이러한 기저막 성분의 증식과 소실은 한 종양에서 부위에 따라 동시에도 관찰할 수 있는 소견으로 다형성 선종에서의 비균질성 특징이나 선양낭성암종의 특이한 구조물 형성이 그 예이다. 따라서 기저막에 대한 연구는 기저막 소실의 정도나 기저막과 관계된 세포의 분화도를 결정하는데 도움을 줄 수 있고, 기저막 파괴는 종양의 악성도를 예측하는 한 지표로 사용될 수 있다<sup>15)</sup>.

Skalova 등<sup>16)</sup>에 의하면 대부분의 양성 타액선 종양은 규칙적인 선상의 기저막 형태를 나타내고, 악성 종

양은 기저막 성분이 소실되거나 불규칙한 양상으로 관찰된다. 단 예외적으로 선양낭성암종과 다형성 저등급 암은 근상피세포 기원이므로 선상의 기저막 물질이 관찰된다. 그러나 기저양세포 유형의 선양낭성암종에서는 기저막 물질이 관찰되지 않고, 그 이유는 세포 분화가 잘 안된 때문이다. 양성 종양종에서도 근상피세포가 활발하게 증식하는 경우는 기저막 성분의 비선상 축적이 관찰된다. 선상으로 기저막 물질이 침착되는 것은 순수한 상피세포 기원의 종양에서 관찰되는데 즉, 선방세포 암종, 기저세포 선종, Warthin 종양, 호산성 선종, canalicular 선종 등에서 관찰된다. 다형성 선종과 근상피세포종은 변형된 근상피세포가 활발하게 증식하여 이루는 종양으로 이때는 기저막 성분이 선상으로 혹은 부위에 따라 비선상으로 관찰된다. 따라서 근상피세포가 타액선 종양의 기저막 물질의 주된 기원이며 간질에 교원성 기질성분이 있는 경우에 한하여 선상의 기저막을 형성한다. Saku 등<sup>17)</sup>에 의하면 다형성 선종 기질의 기저막 물질은 기질의 종류별로 다양하여 제4형 교원질과 laminin은 유리질, 섬유성, 및 연골성 유형의 기질에 흔히 분포하고, heparan sulfate proteoglycan은 점액양 기질에 주로 분포한다. 즉 기질의 조직학적 소견이 다양한 것은 각 기저막 성분의 국소적 비율에 의해 결정된다.

침윤성 암종은 기저막의 파괴 혹은 소실이 특징인데 이는 효소에 의한 분해 혹은 제4형 교원질이나 laminin 등의 주된 기저막 성분을 악성세포가 합성하지 못하여 발생된다<sup>18)</sup>. Soini 등<sup>18)</sup>도 in situ hybridization을 통해 악성 종양세포에 의한 제4형 교원질 분해효소의 합성이 침윤과 전이에 중요한 과정으로 설명하였다. Karja 등<sup>4)</sup>에 의하면 악성 종양의 경우 기저막이 전반적으로 비연속적이고 일부는 뚜렷치 않거나 전혀 관찰되지 않는 특징을 나타내었다. 다만 편평세포암종의 경우는 제4형의 교원질이 강하게 염색되었다. 기저막의 소실은 종양의 침윤과 예후의 불량을 의미하는데 악성 타액선 종양에서 기저막의 두께가 감소하거나 분절, 혹은 일부의 소실이 관찰되는 경우 국소적 재발의 빈도가 증가하고 환자의 생존이 감소함을 시사하였다. 본 연구에서는 추적 검사가 불완전하여 재발 및 생존 등 예후 인자로서의 의미는 평가하지 못하였다.

## 결 론

타액선에 발생하는 종양은 고유의 조직학적 특징을 갖지만 특히 소타액선 종양을 생검만으로 진단시 양성 과 악성의 감별진단이 문제가 된다. 저자들은 각종 타액선 종양의 감별진단에 제 4형 교원질과 fibronectin의 발현 양상이 도움을 줄 수 있는지 알아보고자 33예의 양성 타액선 종양과 24예의 악성 타액선 종양에서 제 4형 교원질에 대한 단클론성 항체와 fibronectin에 대한 다클론성 항체에 대한 면역조직 화학염색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 제 4형 교원질은 대부분의 양성 타액선 종양에서 상피세포 군집의 가장자리와 기질 근상피세포 주변으로 점유성 선상 염색성이 뚜렷하게 관찰되었다. 그러나 다형성 선종에서는 부위에 따라 연결성이 없이 소실되거나 증식되는 비균질적인 양상이었다.

2) 악성 타액선 종양에서 제 4형 교원질은 암세포 주변에서 염색성이 소실되면서 기질에만 약한 염색성이 관찰되었다. 선양낭성암종은 충실성 성장을 보이는 세포군에서는 염색성이 뚜렷치 않으면서 가성낭종의 내벽, 외벽을 따라, 특히 내강의 분비물질에 강한 염색성을 나타내었다.

3) Fibronectin은 제 4형 교원질과 유사한 분포를 보이며 기질에 좀더 많이 염색되었다.

4) 근상피세포의 증식이 많은 종양에서 제 4형 교원질과 fibronectin은 근상피세포주변에서 특히 염색성이 증가되었다.

결론적으로 제 4형 교원질과 fibronectin의 염색양상은 타액선 양성 및 악성종양의 감별진단에 도움을 줄 수 있고, 두 가지 기저막 물질이 가성낭종에서 강하게 염색되는 양상은 선양낭성암종으로 진단하는데 도움이 되리라 생각된다. 또한 근상피세포와 기저막성분의 밀접한 연관성이 관찰되어 근상피세포가 일부의 기저막 물질 생산에 관여함을 알 수 있었다.

## References

- Martinez-Hernandez A, Amenta PS : *The basement membrane in pathology. Lab Invest.* 1983 ; 48 : 656-677
- Timpl R, Martin GR, Bruckner P, Wick G, Wiedemann H : *Nature of the collagenous protein in a tumour basement membrane. Eur J Biochem.* 1978 ; 84 : 43-52
- Timpl R, Rohde H, Robey PG, Rennard SI, Foidart JM, Martin GR : *Laminin - a glycoprotein from basement membranes. J Biol Chem.* 1979 ; 254 : 9933-9937
- Karja V, Syrjanen K, Syrjanen S : *Collagen IV and tenascin immunoreactivity as prognostic determinant in benign and malignant salivary gland tumours. Acta Otolaryngol.* 1995 ; 115 : 569-575
- Birembaut P, Caron Y, Adnet JJ : *Usefulness of basement membrane markers in tumoural pathology. J Pathol.* 1985 ; 145 : 283-296
- Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, Hart I, Foltz CM, Shafie S : *Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. Nature.* 1980 ; 284 : 67-68
- Keski-Oja J, Sen A, Todaro GJ : *Direct association of fibronectin and actin molecules in vitro. J Cell Biol.* 1980 ; 85 : 527-533
- Ruoslahti E : *Fibronectin : J Oral Pathol.* 1981 ; 10 : 3-13
- Inufusa H, Nakamura M, Adachi T et al : *Localization of oncofetal and normal fibronectin in colorectal cancer. Cancer.* 1995 ; 75 : 2802-2808
- Abrahamson DR : *Recent studies on the structure and pathology of basement membranes. J Pathol.* 1986 ; 149 : 257-278
- Chen JC, Gnepp DR, Bedrossian CWM : *Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands : An immunohistochemical analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988 ; 65 : 316-326
- Albrechtsen R, Nielsen M, Wewer U, Ungvall E, Ruoslahti E : *Basement membrane changes in breast cancer detected by immunohistochemical staining for laminin. Cancer Res.* 1981 ; 41 : 5076-5081
- Gusterson BA, Clinton S, Gough G : *Studies of early invasive and intraepithelial squamous cell carcinomas using an antibody to type IV collagen. Histopathology.* 1986 ; 10 : 161-169
- Toida M, Takeuchi J, Hara K et al : *Histochemical studies of intercellular components of salivary gland tumours with special reference to glycosaminoglycan, laminin and vascular elements. Virchows Arch Pathol*

*Anat.* 1984 ; 403 : 15-26

- 15) Caselitz J, Schmitt P, Seifert G, Wustrow J, Schuppan D : *Basal membrane associated substances in human salivary glands and salivary gland tumours.* *Path Res Pract.* 1988 ; 183 : 386-394
- 16) Skalova A, Leivo I : *Basement membrane proteins in salivary gland tumours : Distribution of type IV collagen and laminin.* *Virchows Arch Pathol Anat.* 1992 ; 42 : 425-431
- 17) Saku T, Cheng J, Okabe H, Koyama Z : *Immunocalization of basement membrane molecules in the stroma of salivary gland pleomorphic adenoma.* *J Oral Pathol Med.* 1990 ; 19 : 208-214
- 18) Soini Y, Autio-Harmanen H : *Synthesis and degradation of basement membranes in benign and malignant salivary gland tumours. A study by in situ hybridization.* *J Pathol.* 1993 ; 170 : 291-296