

위선암조직에서 HLA-DR 및 Secretary Component 발현에 관한 면역조직화학적 분석

계명대학교 의과대학 병리학교실 및 외과학교실*

배 지 연 · 손 수 상* · 장 은 숙

Immunohistochemical Analysis of HLA-DR and Secretary Component Expression in Gastric Adenocarcinoma

Ji Youn Bae, M.D., Soo Sang Sohn, M.D.* and Eun Sook Chang, M.D.

Department of Pathology and Department of Surgery*
Keimyung University School of Medicine

Sixty one cases of gastric adenocarcinoma were studied immunohistochemically for expression of HLA-DR and secretary component(SC) in order to analyze the relationship between expression of these in gastric cancer cells and the adjacent mucosa. Immunostaining was detected within the cytoplasm and on the cell membrane. The rate of HLA-DR and SC expressions in cancer cells were 59.0% and 49.2%, respectively, and 52.5%/52.5% and 31.2%/50.8% the mucosa in adjacent/remote from the site of to cancer. The SC expression in the adjacent mucosa was lower than that of the remote mucosa($p=0.027$). The HLA-DR expression in the cancer cells in the intestinal type of gastric adenocarcinoma(73.9%) was higher than that of the diffuse type(14.3%) and it was statistically significant($p=0.02$). The presence of an increased amount of lymphoid infiltration in the gastric mucosa was closely related to the expression of HLA-DR and SC. Decreased or absent expression of SC at the transitional mucosal cells was possibly a result of exposure to genotoxic agents due to the lack of protective function of SC-IgA. From these results, one can postulate that the expression of HLA-DR and SC may play an important role in alteration in microenvironment with lymphoid infiltration. (Korean J Pathol 1996; 30: 293~300)

Key Words: Gastric adenocarcinoma, HLA-DR antigen, Secretary component, Immunostaining, Adjacent/remote mucosa

접 수 : 1995년 5월 3일, 게재승인 : 1995년 8월 5일
주 소 : 대구시 중구 동산동 194번지, 우편번호 700-310
계명대 병리학교실, 장은숙

*본 연구에 소요된 경비의 일부는 1993년도 계명대학교
동산의료원 특수과제연구비로 이루어졌음.

서 론

주조직적합성 복합체(MHC)는 3군으로 나누고 이중 제 II군 분자(HLA-DR, DP 및 DQ)는 각기 α 및 β 의 쌍으로 구성된 고분자의 당단백질 복합체로서 조직내 분포는 한정되어 있고 이는 면역반응과 관련 있는 단구/대식세포, 수지상 항원 표출세포인 Langerhans세포, B림프구, 활성화된 T 림프구, 흉선상피세포, 신경교세포 그리고 혈관내피세포에서 강하게 발현된다^{1,2}. HLA-DR 항원(HLA-DR)은 위조직의 정상세포에서는 발현하지 않으나 만성위염에서^{3,4}, 여러 종류의 위용종에서⁵ 또 위암세포에서² 발현된다. Secretory component(SC)는 소장과 대장의 선상피세포와, 담도 및 췌장소관 상피세포 그리고 어떤 상황에서는 위 상피세포에서도 합성 및 분비되는 당단백으로서 이는 면역글로부린 A와 M(PiGA와 PiGM)를 외부체액(external body fluid)내로 운반을 중재하는 선상피 수용체이다⁶. SC발현은 대장암에서 종양의 조직학적 등급과 상당히 관계가 있다⁷고 보고되었고 또 장화생된 위점막세포와 위선암의 암세포의 분화 정도의 유용한 표지자로 알려져 있다⁸. 두 항원, HLA-DR과 SC의 발현은 위염과 위암조직에서 미세환경중 특히 림프구의 침윤에 영향을 받는 것으로 알려져 있다^{4,8,9}. *Helicobacter pylori*(*H. pylori*)에 의한 만성위염에서 점막의 장형화생이 최종적으로 만성 위축성 위염으로 진행되는 미세환경이 돌연변이와 그외 발암에 유리한 여건을 만든다고 본다⁹⁻¹⁵. 특히 이런 경우에서 장형 위선암이 잘 발생한다^{1,14,15}. 만성 위염에서 HLA-DR 발현은 T 림프구 침윤과 밀접한 관련이 있고 이는 위암발생과도 유관하다^{3,8,16}. 위선암에서 종양세포 및 그와 인접한 비종양 상피세포에서 면역과 관계있는 항원인 HLA-DR과 SC의 발현을 분석하고 위선암 발생과 어떤 관계가 있는지를 알아보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1990년부터 1993년까지 계명대학교 동산병원에서 위 절제수술을 받고 원발성 위선암으로 진단된 위선암 환자중 61명을 대상으로 선택하였다. 이들의 절제된 위암조직의 H&E염색된 조직표본들을 모두 재검토하고 이중에서 정상점막에서 선암으로 이행하는 것을 잘 보여주는 대표적인 2개의 파라핀 블

록을 골라서 재료로 사용했다.

2. 임상기록지 검토

대상 모든 예의 조직진단지 및 임상 기록을 재검토하고 성별, 연령, 임상적 병기등을 조사하였다.

3. 조직학적 분류

보관된 H&E 염색조직 표본들을 재검토하고 Lauren분류법에 의해서 분류하였다¹⁶.

4. 면역조직화학 염색

10% 중성포르말린에 고정되어 파라핀에 포매된 조직블록중 조직학적 검색을 통해 대상으로 선택된 61예의 병변을 대표할만한 블록을 선정하여 4 μ m 두께로 박절하고 통상 탈파라핀 및 탈수과정을 거친뒤 HLA-DR항원은 mouse monoclonal 항체(Dako, Santa Fe, CA; HLA-DR/Alpha 1:30)을, SC는 horse radish-peroxidase(HRP)-labeled rabbit anti-human secretory component(DAKO corporation, CA 1:200)를 사용하였으며 streptavidin biotin를 가한후 PBS로 씻고 chromogen solution(AEC)를 가하여 발색시킨 후 Mayer hematoxylin으로 대조염색을 하고 흐르는 물에 세척 후 봉입하였다. 면역조직화학 염색한 슬라이드를 광학현미경하에서 검색하여 HLA-DR과 SC 각각에 대한 염색 정도의 평가는 종양세포, 인접점막 상피세포 그리고 떨어진 주위 상피세포에 대해 시행하였다. 평가는 4단계로 나누어서 전혀 염색되지 않은 예는 -로, 10% 이하의 염색물을 보이는 예는 1+, 10~50% 염색물은 2+, 그리고 50% 이상 염색된 예는 3+로 평가하였다⁸.

5. 통계학적 분석

암세포와 인접 상피세포 그리고 떨어진 주위 상피세포에서 HLA-DR 및 SC의 발현도를 각각 Chi-square test로 비교 분석하였다.

결 과

1. 임상적 소견

연령분포는 24~77세였고 중앙치는 57세였다. 61예 중 남자 41예(67.2%), 여자는 20예(32.8%)였으며 남녀 비는 2.1:1.0이었다.

2. 병리조직학적 소견

절제된 위암을 Lauren 분류법¹⁶으로 분류하니 61예 중 46예가 장형, 14예가 미만형이었고 1예는 혼합형

이었다. 본 연구의 61예의 위암중 인접점막에서 모든 예에서 염증소견이 있었고 56예(91.8%)에서는 장형화생 특히 불완전 장형화생이 관찰되었다. 국소적으로 집애 및 소화상피의 증식도 있었고(9/61, 31.2%) 위축성 위염도 나타났으며(8/61, 13.1%), 표면 및 소화상피 증식과 인접하여 상피 이행증식도 초점 및 다발초점성으로 나타났다. 염증이 심한 대부분(55/61, 90.2%)의 예에서 림프여포 형성이 존재하였다. 그러나 H. pylori은 전체 연구대상의 모든 슬라이드에서 발견되지 않았다.

3. 면역조직화학적 소견

HLA-DR과 SC에 대한 염색은 세포질 및 세포막

Table 1. Frequency of HLA-DR reactivity in tumor cells and adjacent mucosal epithelial cells of gastric adenocarcinoma

	HLA-DR positivity(%)	
	Tumor cells	Adjacent mucosal epithelial cells
Intestinal type(n=46)	34/46(73.9%)	27/46(58.7%)
Diffuse type(n=14)	2/14(14.3%)	5/14(35.2%)
	36/61(59.0%)	32/61(52.5%)



Fig. 1. Immunohistochemical stain of intestinal type gastric adenocarcinoma shows strong HLA-DR expression of tumor cells.

Fig. 2. Immunohistochemical stain of intestinal type adenocarcinoma shows strong secretory component(SC) expression of tumor cells.

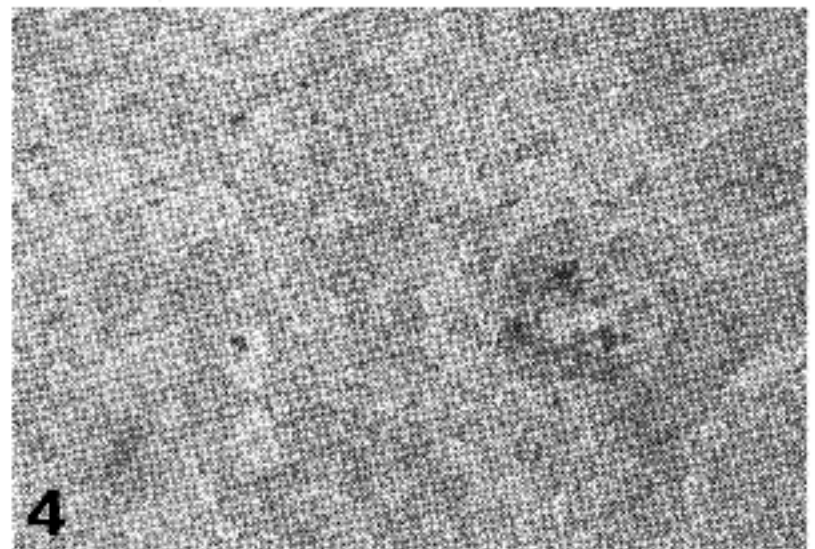


Fig. 3. HLA-DR expression of tumor cells is stronger than that of SC(right) in moderately differentiated adenocarcinoma.

Fig. 4. The same case in Fig. 3 shows faint to weak SC expression.

에 양성으로 나타났다. 대상 61예중, 종양세포가 HLA-DR에 대해서는 36예(59.0%)에서, SC에 대해서는 30예(49.2%)에서 각각 양성 반응을 보였다. HLA-DR 염색양상은 미만성으로 또는 국소적으로 강하게 그러나 대부분의 예에서 3+ 이상으로 염색되었으며 종양세포의 HLA-DR 발현이 특히 장형 위암에서 73.9%(34/46)의 높은 염색률을 보였는데 반하여 미만형은 14.3%(2/14)로 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다($p=0.02$)(Table 1). SC에는 HLA-DR과 비교해서 대체적으로 국소적 또는 초점적으로 약하게

염색이 되었으나(대부분 10% 이하), 이중 4예(6.6%)에서는 미만성으로 강하게 염색되었다. 13예에서 두 항원이 다 동일 종양에서 양성염색을 보였다(Fig. 3, 4). SC는 분화가 나쁜 미만형 위선암에서는 음성 반응을 보였는데(Fig. 5, 6) 미만형 중에서도 SC 양성 형질세포의 침윤이 풍성한 부위의 전액분비성 반지 세포암(signet ring carcinoma)에서는 반응을 보였다. 암조직과 인접한 점막에서 HLA-DR에 대해서는 32예(52.5%)가 강하게 염색되었고 SC에 대해서는 19예(31.2%)만이 염색되었는데 이들의 결과는 통계학적

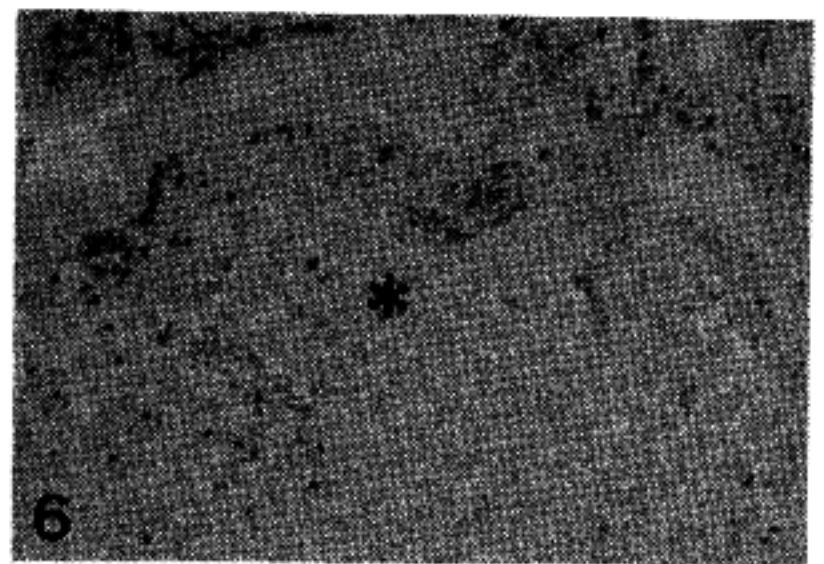
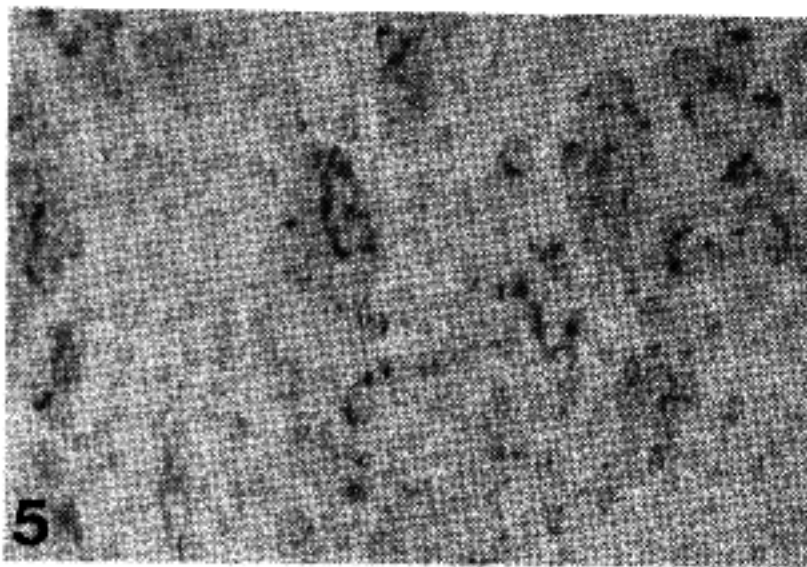


Fig. 5. Heterogenous reaction for HLA-DR of poorly differentiated tumor cells in diffuse type adenocarcinoma.
 Fig. 6. The same case in Fig. 5 shows negative reaction for SC of poorly differentiated tumor cells(*) and SC positive plasma cells in mucosa serves as a control.

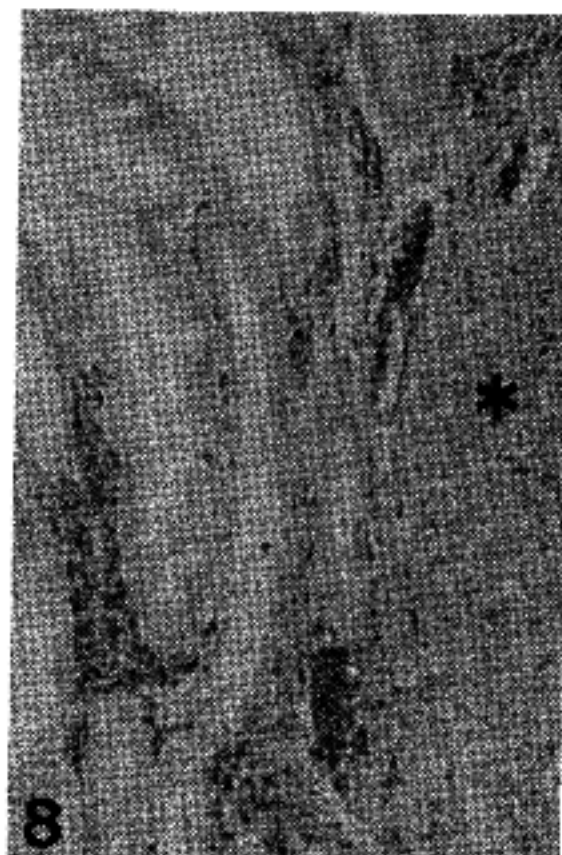


Fig. 7. Intestinalized gastric surface and glandular epithelial cells in remote mucosa from the carcinoma show positive reaction for SC, and SC positive plasma cells.
 Fig. 8. Intestinalized gastric glandular epithelial cells adjacent to carcinoma and tumor cells(*) show negative reaction for SC. SC positive infiltrates are between glands.

으로 유의성이 있었다($p=0.017$, Chi-square test). 암조직과 떨어진 장형화생을 보이는 점막 상피에서는 HLA-DR이 32예(52.5%)에서(Fig. 5, 8), 그리고 SC이 31예(50.8%)에서 염색되어 둘다 과반수의 높은 염색도를 보이면서 미만성으로 강하게 염색되었다(Table 2). 이때의 암조직에서 떨어진 장형화생을 보이는 점막상피에서의 SC에 대한 높은 양성 염색률(50.8%)은 암조직에 바로 인접한 점막 상피에서의 31.2% (19/61)의 염색률과는 유의한 차이($p=0.027$)가 있었다. 이때 점막고유층에 SC를 발현하는 형질세포들의 침윤이 관찰되었다(Fig. 7, 8). 한 예에서는 정상 표면 점막상피가 선명하게 이행성 변화를 보이는 지점에서 SC 발현이 중단된 부분들이 보였다(Fig. 9).

Table 2. Frequency of HLA-DR and SC reactivity for tumor cells, adjacent and remote mucosal epithelial cells of gastric adenocarcinoma

	Tumor cells	Adjacent mucosa	Remote mucosa
HLA-DR	36/61(59.0%)	32/61(52.5%)	32/61(52.5%)
SC	30/61(49.2%)	19/61(31.2%)	31/61(50.8%)

고 찰

원발성 위암의 발생기전에 관하여 많은 연구가 되어지고 있으며 현재 밝혀진 바로는 발암물질을 함유하는 식이, 만성 위축성위염, *H. pylori* 감염, 원발성 위선종 그리고 부분적 위절제술등과 관련이 있다고 되어있다. 현재 이러한 원인요소들에 의한 위암의 발생기전은 다단계 및 다초점성 발암설이 추정되는데^{10,19,20} 이중 *H. pylori*에 의한 경우 위점막의 표재성 염증이 시작되고 이때 침윤한 중성구와 단구에서 생성된 nitric oxide, superoxide, hydroxyl ion등에 의한 DNA의 nitrosative deamination에 의해 세는 손상(genomic damage)이 초래된다²¹고 본다. 또 부가적 기전으로는 계속적으로 화생세포에 의해 섭취된 발암물질(carcinogen)의 흡수, 장선(intestinal gland)으로 대치된 산분비성 점막 때문에 pH치가 중성에 근접할때 위 내강안에 나타나는 박테리아에서 생성되는 발암물질과 순환 amine들의 비내 nitrosation등이 돌연변이를 초래한다고 본다. 즉 위 비내 돌연변이를 잘 유발하는 이런 염증반응은 결국 화생이나 종양을 초래하게 한다고 했다²⁰. Gent와 Hammer²²는 62명의 *H. pylori*관련 위염 모두를 위절제도(gastric mapping)하여 검사하니 모두에서 림프여포를 관찰하고 림프여포 형성은 *H. pylori*관련 위염에

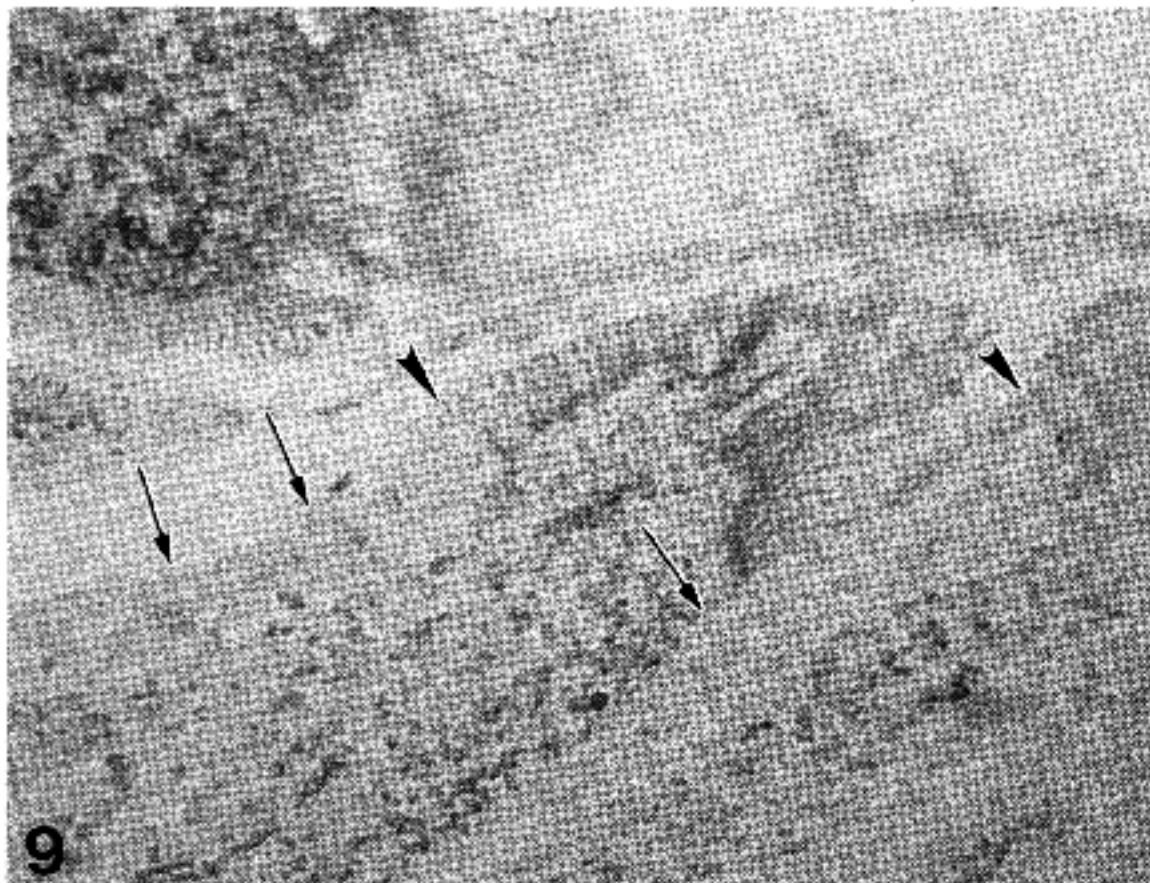


Fig. 9. SC reactive nonneoplastic surface epithelial cells were sharply transformed (arrow head) to dysplastic cells with SC negative reaction (arrow).

서 보는 흔한 양상이라고 보고했다. 본 연구 대상 중에서도 90.2%에서 림프여포 형성이 나타났으며 이들 위점막에는 모두 심한 만성 염증세포들의 침윤도 동반하고 있었다. 위의 장화생은 위암발생의 위험을 증가시키고, 이런 위험증가는 장화생 범위와 비례한다고 하며 이 화생은 *H. pylori*에 의한 만성 위염에 대한 유일한 표식자로 본다²⁰. 본 연구에서 *H. pylori*가 발견되지 않았는데 이는 *H. pylori*가 배양이나 조직검사상 장화생된 부위에서 또 위축성 위염에서 발견하기 어렵다는 보고들²⁵과 일치했다. 이는 장화생된 점막에서는 *H. pylori*균의 집락이 거의 불가능하기 때문이다. 왜냐하면 장화생 점막이 더 많은 SC-IgA를 가지고 있어 간균들이 면역학적으로 거부되기 때문이거나 또는 *H. pylori*의 수용체(receptor)가 없기 때문이라고 본다²⁶. 이때 위점막의 장화생은 외부자극에 대한 일종의 면역적응이라고 볼 수 있다²⁷. 특히 장형과 미만형은 그 발생 기전이 서로 다를 것이라는 데 많은 연구결과가 일치하고 있다². 장형 위암의 발생은 이러한 미세환경에 영향을 받아 일어난다고 생각되어지는데^{28,29}, 반면 미만형 위암은 유전적인 영향을 받아 발생한다고 본다^{17,29}. 정상 위점막에서는 HLA-DR 항원이 발현되지 않으나⁴⁵ 이상과 같이 위 점막에서 돌연변이를 초래할 수 있는 여러 조건하에서 만성 염증이 있는 위점막 상피^{17,18}와 또 종양상피에서 HLA-DR 항원이 발현되는 것은 위점막에 림프구(T 림프구)의 침윤이 조장하는 미세환경의 변화때문인지 또는 암세포의 변형된 유전자형 때문인지 아직 밝힐 수 없으나 HLA-DR 발현이 위암발생과 연관하다는 여러 보고들^{5,8,9,14,19,22}이 있다. Ogasawa와 Rosenberg²³는 HLA-DR 발현은 interferon- γ (IFN- γ)과 또는 면역자극중에 T림프구에 의하여 면역시커진 cytokine에 의해서 상향조절될 수 있다고 했고 IFN- γ 는 MHC 제 II군 항원을 위한 mRNA를 신속히 유발하며 또 면역글로부린 상과(superfamily)의 다른 입자에도 자극효과를 가지고 있다²⁴. HLA-DR과 SC는 둘다 면역과 관련된 항원으로서 구조상 동일한 면역글로부린 상과에 속하고 이 두 항원의 생산은 IFN- γ 를 포함하여, T 림프구에 영향을 받아 둘 다 전사상(transcriptional level)의 조절기전에 의하여 생산된다고 본다⁸.

본 연구대상 61예중 46예(75.4%)가 장형 위암, 14예(22.9%)가 미만성 위암이었으며 전체적인 HLA-DR 발현률은 59.0%였다. 이것은 지금까지의 보고된 Tch와 Lee²의 46.3%(19/41)보다 높고, Sakai등³¹의 73%보다 낮았다. 아형별로 보면 HLA-DR 양성 발현률은 장형 위암이 73.9%였고 미만형 위암이 14.3%로

나타나 이 두 아형간의 차이는 통계학적 유의성이 있었다($p=0.02$).

HLA-DR 발현이 위암발생과 관계가 있으며 동시에 SC 발현도 위염과 위암조직에서 T림프구 침윤등의 미세환경에 영향을 받아 위암발생에 관여한다는 보고들^{8,30-32}이 있다. SC는 장관내에서의 단백질분해 환경에서 IgA의 소화를 방지하며 이중체 IgA쇄와 SC 복합체의 형태로 장관내로 방출된다. IgM과도 같은 형태로 장관내로 분비하는데 도움을 준다. 그리하여 분비성 IgA(SIgA)는 미생물과 그들의 독성 물질로부터 점막을 차단하여 보호한다^{6,33}. 즉 SIgA가 이들의 점막유착 및 침입을 방지하기 때문이라고 한다³⁴⁻³⁶. SC는 정상 위장관의 비배상 원주세포에 존재하는데 분화가 나쁜 선암의 대부분에서 SC가 결여되어 있다. 위암의 종양성 원주세포에서 SC가 존재하면 이는 아직 그 세포고유의 세포기능을 보유하고 있음을 나타내며 그 기능이 상실되었을 때는 SC가 존재하지 않는다. 따라서 종양성 원주세포에서 SC의 감소는 그 분화도의 감소와 비례한다. 여러 종류의 종양에서 나타나는 림프구의 침윤과 종양세포 표면 항원 사이의 연관성을 보면 림프구 침윤이 암 면역에 있어 중요한 역할을 한다는 것은 이미 알려져 있다^{37,38}. 대장 암조직에서 암이 생기는 이행부위의 점막에서 SC가 감소되어 IgA 운반을 저하시키는 것이 악성화 단계에서 발견되었다⁷. 또 대장과 위에 생긴 용종의 상피세포에서 높은 이행성을 보이는 부분에서 상피내 SC와 IgA가 낮아져 있다^{7,32}는 보고도 있다. 본 연구에서 점막 표면상피가 이행성 변화(dysplastic change)로 이행하는 부위에서 선명하게 SC가 없어진 것이 관찰되었는데 이는 위 상피세포의 정상적인 분화 및 성숙으로부터의 이탈이 SC의 표면발현에 이상을 초래하여 생긴 현상이라고 생각됐다.

본 연구에서 종양세포의 SC 양성률은 49.2%(30/61)로서 이중 4례(6.6%)만이 미만성으로 강한 염색성을 보였다. SC에 미만성으로 강한 양성 염색을 보인 예들은 그 분화도가 모두 중등도 이상으로 좋아 암세포의 분화도와 SC 양성발현과 연관함을 암시했고 나머지는 초점적으로 약하게 염색되었다. 본 연구에서는 13예에서 SC와 HLA-DR의 발현이 동일종양에서 각각 나타났다. 본 연구의 결과는 Hirozane등⁸이 보고한 SC와 HLA-DR의 100%의 염색률과 또 3+ 이상의 염색률이 47.1%였던 결과에 비교하면 낮은 편이었다. HLA-DR 발현률은 암세포와 바로 인접한 점막에서의 것이나 암세포와 떨어진 점막에서의 것이나 둘 다 차이가 없었으나 SC의 발현률은 암세포

와 인접한 점막에서는 31.2%이며 압조직과 떨어진 주위점막에서는 50.8%로 통계학적으로 유의한 차이가 있게($p=0.017$) 낮은 것은 주목할만 하다고 생각되었고 이는 Weisz-Carrington등³⁰의 보고와 일치 하였다. 압 조직과 떨어진 주위점막에서 SC가 반이상에서 발현된 것은 연구대상의 91.8%가 장형화생을 동반했던 것을 상기하면 당연한 결과라고 생각된다.

본 연구결과로 HLA-DR과 SC 발현은 위점막에 동반된 림프계 세포 침윤과 밀접한 관계가 있다고 추정된다. 따라서 HLA-DR은 림프계 세포 침윤 및 장화생 등 미세환경의 변화를 동반한 장형 위암에서 더 많이 발현되며 또 이런 미세환경에서 위암에 인접한 점막에서 SC가 감소된 것은 점막보호의 기능의 저하 내지 결여를 초래했을 것으로 추정되며 이는 위점막이 게놈독성 내지 발암유인 물질에 쉽게 직접 노출되게 하는데 한 원인적 역할을 했을 것으로 추정된다.

결 론

61예의 절제된 원발성 위암조직에서 암 빛 암과 인접한 점막과 또 암과 떨어진 주위 점막에서의 HLA-DR과 SC에 대한 반응여부를 조사하여 비교함으로써 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 위암조직의 전체적인 HLA-DR 양성 염색률은 59.0%(36/61)였다. 장형위암에서는 73.9%(34/46), 미만형 위암은 14.3%(2/14)로 그 차이는 통계학적으로 유의성이 있었으며($p=0.02$), HLA-DR 양성 염색률이 암과 떨어진 주위 장형화생된 점막에서도 52.5%(32/61)의 높은 양성 염색률을 나타내는 것으로 보아 장형화생된 위점막에서 장형위암이 호발한다는 것을 알 수 있었다.

2) 종양과 바로 인접한 점막상피에서 HLA-DR은 주위점막과 같이 높은 양성 염색률(52.5%)을 보이는데 반해 SC는 유의하게 낮은 양성 염색률(31.2%)을 보였다($p=0.027$). 높은 HLA-DR의 발현은 위암의 발생과 또 낮은 SC의 발현은 위점막을 독물로부터의 보호기능 저하와 관계가 있다고 판단되었다. 종양과 떨어진 점막에서는 SC에 대한 높은 양성 염색률(50.8%)을 보인데 반하여 종양세포와 바로 인접한 점막상피세포에서는 현저히 낮은(31.2%) 양성 염색률을 보인 것은 SC가 낮은 국소점막에서는 면역학적인 방어기전도 약해져서 위암의 발생을 유도하는 국소 미세환경 조성을 만든다고 생각하였다.

참 고 문 헌

1. Bodmer WF. The HLA system: structure and function. *J Clin Pathol* 1987; 40: 948-58.
2. Teh M, Lee YS. HLA-DR antigen expression in intestinal-type and diffuse-type gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1104-7.
3. Valnes K, Huitfeldt HS, Brandtzaeg P. Relation between T cell number and epithelial HLA class II expression quantified by image analysis in normal and inflamed human gastric mucosa. *Gut* 1990; 31: 647-52.
4. Wee A, Teh M, Kang KY. Association of Helicobacter pylori with HLA-DR antigen expression in gastritis. *J Clin Pathol* 1992a; 45: 30-3.
5. Wee A, Teh M, Raju GC. Expression of HLA-DR antigen in different histological types of gastric polyp. *J Clin Pathol* 1992b; 45: 509-12.
6. Ahnen DJ, Brown WR, Kloppel TM. Secretory component: The polymeric immunoglobulin receptor. *Gastroenterology* 1985; 89: 667-82.
7. Rognum TO, Brandtzaeg P, Örstjaeter H, Kljgjo K, Hognestad J. Immunohistochemical study of secretory component, secretory IgA and carcinoembryonic antigen in large bowel carcinomas. *Pathol Res Pract* 1980; 170: 126-45.
8. Hirozane N, Tanaka K, Nakane Y, et al. Expression of HLA-DR and secretory component antigens and lymphocyte infiltration in human gastric nonmalignant and malignant tissue: An immunohistochemical study. *J Surg Oncol* 1991; 46: 77-86.
9. Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, Riihela M, Seppälä K. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J Clin Pathol* 1992; 45: 319-23.
10. Fox JG, Correa P, Taylor NS, et al. Campylobacter pylori-associated gastritis and immune response in a population at increased risk of gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 775-81.
11. Nomura A, Stemmerman GN, Chyou P-H, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-6.
12. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
13. Loffeld RJLF, Willems I, Flerrdrig JA, et al. Helicobacter pylori and gastric carcinoma. *Histopathology*

- 1990; 17: 537-41.
14. Wyatt JJ, Shallcross TM, Crabtree JE, Heatley RV. *Helicobacter pylori*, gastritis, and peptic ulceration in the elderly. *J Clin Pathol* 1992; 45: 1070-4.
 15. Hui WM, Lam SK. *H. pylori* causes cancer: true or false. *Am J Gastroenterol* 1994; 87: 1535-6.
 16. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
 17. Mecklin JP, Nordling S, Saario I. Carcinoma of the stomach and its heredity in young patients. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 307-11.
 18. Engstrand L, Scheynius A, Pahlson C, Grimelius L, Schwan A, Gustavsson S. Association of campylobacter *pylori* with induced expression of class II transplantation antigens on gastric epithelial cells. *Infect Immun* 1989; 57: 827-32.
 19. Wyatt JJ. Gastritis and its relation to gastric carcinogenesis. *Semin Diagn Pathol* 1991; 8: 137-48.
 20. Stemmermann GN. Intestinal metaplasia of the stomach: A status report. *Cancer* 1994; 74: 556-64.
 21. Genta RM, Hamner HW. The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 740-3.
 22. Wyatt JJ, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric *Campylobacter* in non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 1986; 39: 863-70.
 23. Ogasawara M, Rosenberg SA. Enhanced expression of HLA molecules and stimulation of autologous human tumor infiltrating lymphocytes following transduction of melanoma cell with gamma-interferon genes. *Cancer Res* 1990; 53(15): 3561-8.
 24. Trinchieri G, Perussia B. Immune interferon: a pleiotropic lymphokine with multiple effects. *Immunol Today* 1985; 6: 131-6.
 25. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GNJ. Intestinal metaplasia and *helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992; 33: 16-20.
 26. Matsukura N, Onda M, Tokunaga A, Matsuda N, Yamashita K. Mucosal IgA antibody against *helicobacter pylori* in chronic gastritis and intestinal metaplasia detected by the Tes-tape method in suction specimens after gastrectomy for gastric cancer. *Cancer* 1995; 75: 1472-7.
 27. Tsutsumi Y, Nagura H, Watanabe K. Immune aspects of intestinal metaplasia of the stomach: an immunohistochemical study. *Virchows Arch A(Pathol Anat)* 1984; 403: 345-59.
 28. Wright PA, Quirke P, Attanoos R, Williams GT. Molecular pathology of gastric carcinoma: Progress and prospects. *Hum Pathol* 1992; 23: 848-59.
 29. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A, Hui YZ, Miller MA, Fenoglio-Preiser CM. The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumor suppressor genes, and growth factors. *Hum Pathol* 1994; 25: 968-81.
 30. Weisz-Carrington P, Poger ME, Lamm ME. Secretory immunoglobulins in colonic neoplasms. *Am J Pathol* 1976; 85: 303-16.
 31. Sakai K, Takiguchi M, Mori S, et al. Expression and function of class II antigens on gastric carcinoma cells and gastric epithelia: Differential expression of DR, DQ, and DP antigens. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 923-32.
 32. Nagura H, Tsutsumi Y, Shioda Y, Watanabe K. Immunohistochemistry of gastric carcinomas and associated diseases: Novel distribution of carcinoembryonic antigen and secretory component on the surface of gastric cancer cells. *J Histochem Cytochem* 1983; 31: 193-8.
 33. Ming SC, Goldman H. *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, 76-7.
 34. Whiteside TL, Miescher S, Hurlimann J, Moretta L, von Fliedner V. Separation, phenotyping and limiting dilution analysis of T-lymphocytes infiltrating human solid tumors. *Int J Cancer* 1986; 37: 803-11.
 35. Tanaka K, Nagura H, Hamada Y, et al. Immunohistochemical analysis of the relationship between CEA localization and mononuclear cell infiltration in human colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1990; 43: 106-16.
-