대한병리학회지 1998; 32: 978~984

위의 원발성 림프종에서 bcl-2 및 p53 단백의 발현

계명대학교 의과대학 병리학교실, [1]내과학교실 및 [2]외과학교실
[3]영남대학교 의과대학 병리학교실

조영록 · 강유나 · 이상숙 · 송홍석[1] · 손수상[2] · 김동석[3]

Expression of bcl-2 and p53 Protein in Primary Gastric Lymphomas

Young Rok Cho, Yu Na Kang, Sang Sook Lee, Hong Suk Song[1], Soo Sang Sohn[2], and Dong Sug Kim[3]

Departments of Pathology, [1]Internal Medicine and [2]General Surgery, Keimyung University School of Medicine, Taegu 700-712, Korea and [3]Department of Pathology, Yeungnam University College of Medicine

The bcl-2 gene is a proto-oncogene which extends cell survival by blocking apoptosis. Bcl-2 expression has been detected in many types of nodal and MALT lymphoma. The p53 gene is a tumor suppressor gene and p53 mutation is the most common genetic alteration in human malignancies. The relationship between the expression of bcl-2 and p53 protein in primary gastric lymphoma has been rarely reported. The authors investigated the expression of bcl-2 and p53 protein in 37 cases of primary gastric lymphoma by immunohistochemical method using bcl-2 and p53 monoclonal antibodies. There were five cases of low grade B-cell MALT lymphomas and thirty two cases of high grade B-cell lymphomas. Fifteen of 37 cases (41%) showed bcl-2 protein expression in the cytoplasm of tumor cells and 26 cases (70%) showed p53 protein expression in the nucleus of tumor cells. Bcl-2 protein was detected in 4 of 5 (80%) low grade MALT lymphomas, and in 11 of 32 (34%) high grade lymphomas. There was no significant correlation between bcl-2 expression and histologic grade of primary gastric lymphomas ($p>0.05$). p53 protein was positive in 25 of 32 (78%) high grade lymphomas, and in 1 of 5 (20%) low grade MALT lymphomas. The expression of p53 protein is significantly higher in high grade lymphoma than in low grade MALT lymphoma ($p<0.05$). The p53 expression in the bcl-2 negative cases (86%) was significantly higher than in the bcl-2 positive cases (47%). There was an inverse relationship between bcl-2 and p53 expression in primary gastric lymphoma. These results suggest that bcl-2 and p53 expression in primary gastric lymphoma may be involved in the transition from low grade MALT lymphoma to high grade lymphoma. **(Korean J Pathol 1998; 32: 978~984)**

Key Words: bcl-2, p53, Gastric lymphoma, Mucosa-associated lymphoid tissue

서 론

Bcl-2 유전자는 18번 염색체의 장완에 위치하는 원종양 유전자로서 14번 염색체와 18번 염색체의 전위를 보이는 여포성 B세포 림프종에서 처음으로 발견되었다.[1] 그후 bcl-2 유전자는 염색체의 전위가 없는 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 융모세포 백혈병 등과 함께 정상 림프조직 뿐만 아니라[2] 유방암,[3,4] 폐암,[5] 전립선암[6] 등 비조혈림프조직의 악성 종양에서도 발현이 보고되었다. Bcl-2 유전자의 산물인 bcl-2 단백은 세포내 미토콘드리아의 내막에 위치하며 계획된 세포사 (programmed cell death, apoptosis)를 억제함으로써 세포의 수명을 연장시켜 종양 발생에 관여할 것으로 생각된다.[7,8]

접 수: 1998년 4월 23일, 게재승인: 1998년 8월 12일
주 소: 대구광역시 중구 동산동 194, 우편번호 700-712
계명대학교 의과대학 병리학교실, 조영록
ISSN : 0379-1149

p53 유전자는 17번 염색체의 단완에 위치하는 종양억제 유전자로서[9] 정상적으로는 세포증식을 조절하며 손상된 세포의 성장을 G1기에서 정지시켜서 S기로 진행하는 것을 막는다.[10] p53 유전자는 대장암,[11] 유방암,[12] 폐암[13] 등 사람에서 발생하는 악성 종양에서 가장 흔하게 변이되는 종양억제 유전자로서 그 산물인 p53 단백은 사람의 모든 암에서 50% 정도 발현된다.[14] 대부분의 정상 세포들은 낮은 치의 p53 mRNA를 발현하지만 정상형 p53 단백의 반감기가 매우 짧기 때문에 거의 검출되지 않는다. 그러나 돌연변이형 p53 단백은 구조적으로 안정되어 핵내에 축적되며, 안정화된 p53 단백은 p53 항체를 이용하여 면역조직화학 염색에 의해 검출할 수 있다.[15] 정상형 p53 단백은 종양억제 능력이 있지만 돌연변이형 p53 단백은 암유전자로 작용하여 궁극적으로는 악성 종양의 발생에 관여함이 알려져 있다.[16]

위의 원발성 림프종은 림프절 이외의 장기에서 발생하는 림프종 중에서 가장 흔하며 대부분이 B림프구 기원의 비호즈킨 림프종이다.[17~19] Isaacson과 Wright[20]는 위에서 중심세포와 유사한 세포 (centrocyte-like cell)와 단핵구양 B세포의 침윤 및 림프상피 병소 (lymphoepithelial lesion)의 소견을 보이는 낮은 악성도의 B세포 림프종이 점막연관 림프조직 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)과 유사하다고 하여 MALT 림프종으로 명명하였다. 저등급 MALT 림프종은 상당 기간동안 원발 장기에 국한되어 있고 골수와 전신으로의 침범이 적어서 림프절에서 기원한 같은 조직학적 등급의 림프종보다 좋은 예후를 가진다.[21,22] 이와 같이 MALT 림프종은 조직학적 소견과 임상 양상이 분명한 림프종의 한 형태로서 최근 REAL 분류에서는 림프절외 marginal zone B세포 림프종으로 구분되었다.[23]

최근 악성 림프종에서 bcl-2와 p53 단백의 발현에 관한 보고가 많이 있으나[24~26] 위의 원발성 림프종에서 이들의 발현에 관한 연구는 많지 않다.[27]

이에 저자들은 위의 원발성 림프종에서 bcl-2와 p53 단백에 대한 면역조직화학 염색을 시행하여 이들 발현과 림프종의 조직학적 등급에 따른 차이 및 연관성을 보기 위하여 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 연구 재료

1989년부터 1996년까지 병리조직학적으로 위 림프종으로 진단된 예 중 광학현미경 재검색을 통하여 연구에 적합하다고 생각된 37예의 환자를 대상으로 하였다. 그 중 생검조직이 25예이고 절제조직이 12예였다. 남녀는 각각 18명과 19명이었다. 연령은 32세부터 80세까지 분포되어 평균 56세였다. 각 증례는 광학현미경하에서 재검색하여 REAL 분류법에 따라 재분류하였다. 면역조직화학기법에 따른 면역표현형을 정하였고 조직학적 등급은 고등급의 대세포 림프종이 32예, 저등급 MALT 림프종이 5예였다.

2. 면역조직화학 염색

파라핀 포매 조직으로부터 4 μm 두께의 절편을 만들어 유리슬라이드에 부착한 후 100% xylene에서 탈파라핀하고 100%, 95%, 70% 알코올에서 차례대로 함수 과정을 거쳤다. 내인성 과산화효소의 억제를 위하여 30% 과산화수소수와 메탄올을 1 : 10으로 희석한 용액에서 15분간 처리하고 phosphate buffered saline (0.01 M PBS, pH 7.2)으로 수세하였다. 항원성 회복을 위하여 citrate buffer (0.01 M, pH 6.0)에 담구어 10분간 microwave로 열을 가한 후 PBS로 수세하였다. 일차 항체인 L26 (CD20, DAKO, Denmark), UCHL-1 (CD45RO, DAKO, Denmark)과 p53 (DO-7, Novocastra, UK)은 1 : 100, bcl-2 (bcl-2/100/D5, Novocastra, UK)는 1 : 10으로 희석하여 37°C에서 2시간동안 반응시킨 후 PBS로 수세하였다. 이차 항체인 biotinylated link antibody (DAKO, USA)로 37°C에서 15분간 반응시켜 PBS로 수세하고 streptavidin biotin complex (DAKO, USA)로 37°C에서 15분간 반응시켰다. 상품화된 imidazole buffer와 3, 3-diaminobenzidine tetrachloride (DAB) chromogen (DAKO, USA)을 1 : 1로 혼합하여 발색시킨 후 수세하고 Mayer's hematoxylin으로 대조염색을 실시하여 광학현미경하에서 관찰하였다.

3. 결과 판정 및 통계학적 분석

광학현미경하에서 bcl-2 단백은 세포질에서, p53 단백은 핵에서 각각 5% 이상의 종양세포가 염색되면 양성으로 판정하였다. 림프종의 조직학적 등급에 따른 bcl-2와 p53 단백의 발현의 유의성과 상관관계는 Fisher's exact test로 검증하였으며 p값은 0.05를 기준으로 하였다.

결 과

1. 조직학적 분류

전체 37예 중 저등급 MALT 림프종은 5예 (14%)였으며 중심세포와 유사한 세포의 침윤과 특징적인 림프상피 병소를 관찰할 수 있었다 (Fig. 1). 나머지 32예는 중심모세포와 유사한 대세포의 미만성 침윤을 보이는 고등급의 대세포 림프종이었으며 (Fig. 2) 그중 절제조직 1예는 군집 여포 (colonized follicle)가 관찰되어 저등급 MALT 림프종에서 이행한 고등급 MALT 림프종임을 알 수 있었다. 면역조직화학기법에 따른 면역표현형은 37예 모두가 B세포 림프종이었다.

2. Bcl-2 단백의 발현

Bcl-2 단백의 발현은 전체 37예 중 15예 (41%)에서 양성이었다. 저등급 MALT 림프종에서 5예 중 4예 (80%)에서 양성이었고 (Fig. 3) 고등급의 림프종 32예 중 11예 (34%)에서 양성이었다 (Table 1). 저등급 MALT 림프종에서의 발현율이 높았으나 조직학적 등급에 따른 통계

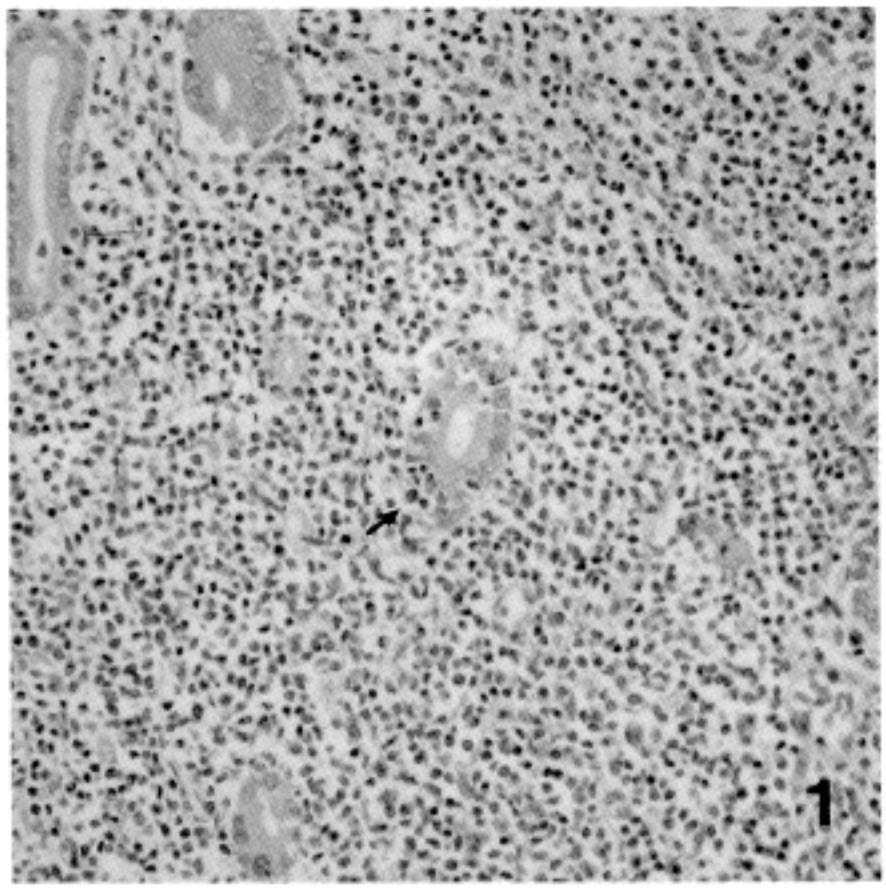

Fig. 1. Low grade MALT lymphoma shows a diffuse proliferation of centrocyte-like cells with characteristic lymphoepithelial lesions (arrow).

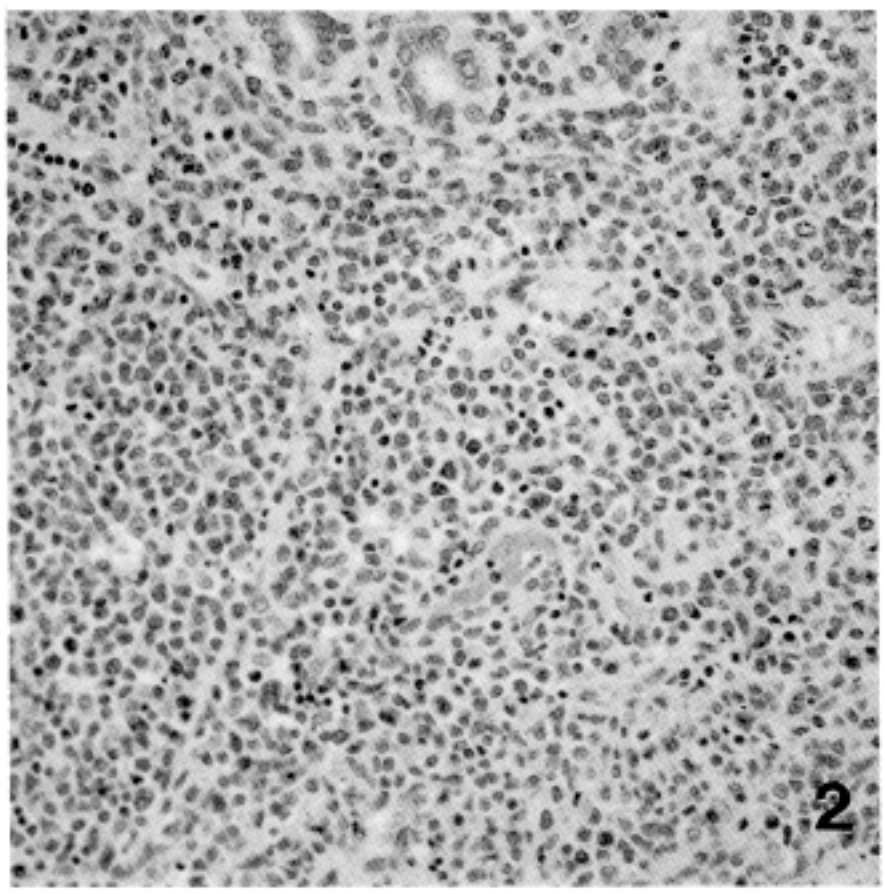

Fig. 2. High grade lymphoma shows a diffuse proliferation of large centroblast-like cells in the mucosa.

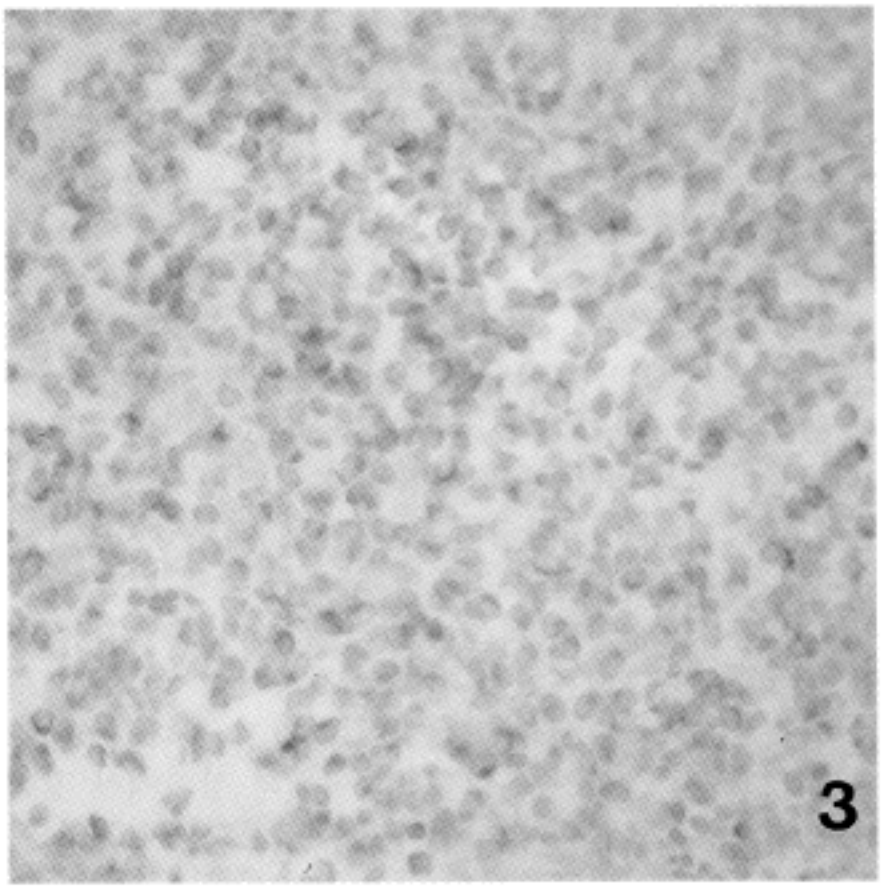

Fig. 3. Immunohistochemical stain for bcl-2 in low grade MALT lymphoma shows a positive cytoplasmic staining in many tumor cells.

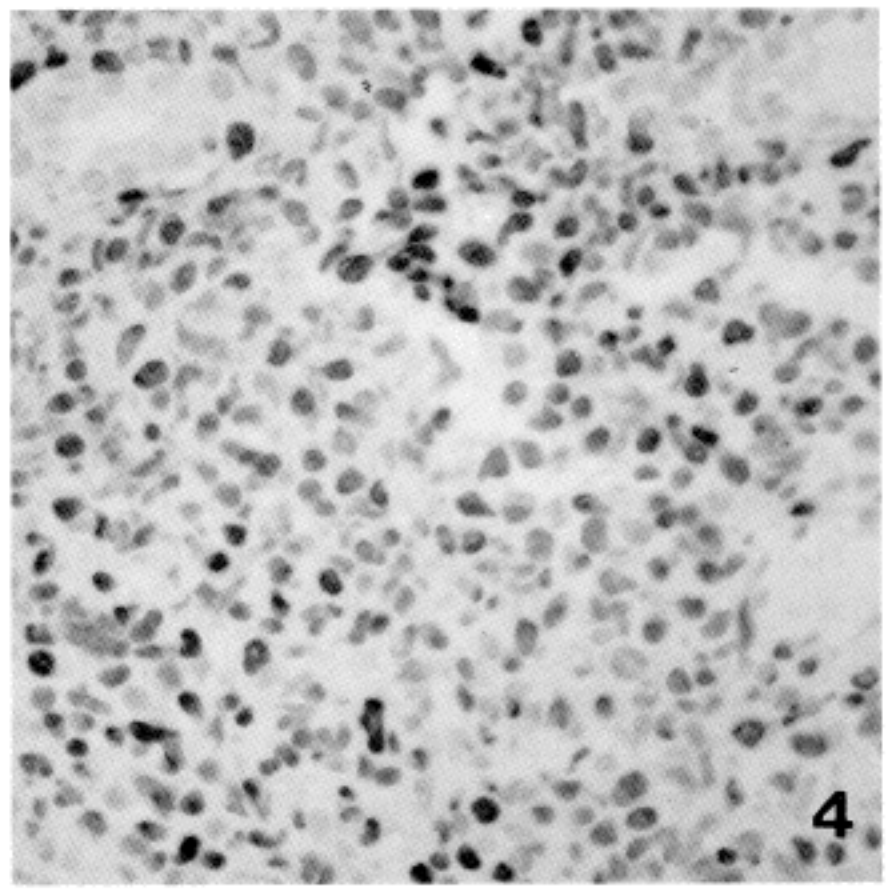

Fig. 4. Immunohistochemical stain for p53 in high grade lymphoma shows a strong nuclear staining in most of the tumor cells.

적 유의성은 없었다 ($p>0.05$). 저등급 MALT 림프종의 소견이 남아 있는 고등급 림프종 1예에서는 중심세포와 유사한 세포에서 bcl-2가 양성이었으나 대세포에서는 음성이었다.

3. p53 단백의 발현

p53 단백의 발현은 전체 37예 중 26예 (70%)에서 양성이었다. 저등급 MALT 림프종에서는 5예 중 1예 (20%)에서 양성, 고등급 림프종은 32예 중 25예 (78%)에서 양

Table 1. Frequencies of bcl-2 and p53 expressions in primary gastric lymphoma

	bcl-2		p53		Total
	positive (%)	negative (%)	positive (%)	negative (%)	
MALT	4 (80%)	1 (20%)	1 (20%)	4 (80%)	5 (100%)
High grade	11 (34%)	21 (66%)	25 (78%)	7 (22%)	32 (100%)

성으로 (Fig. 4) 고등급에서의 발현율이 높았으며 조직학적 등급에 따른 발현의 차이는 통계적으로 유의하였다 (Table 1)($p<0.05$).

4. Bcl-2와 p53 단백 발현의 비교

Bcl-2와 p53 단백중 어느 하나에 대해서 양성인 예가 27예 (73%)였으며 두 가지 모두에 양성인 예는 7예 (19%)였다. 또한 bcl-2가 음성인 22예에서는 19예 (86%)가 p53 단백에 양성으로 bcl-2가 양성일 때의 p53 발현율 (47%)보다 높았다. p53과 bcl-2의 발현의 상관관계는 상관계수가 −0.426으로 역관계를 보였으며 이때 p53의 상대위험도는 1.85였다 ($p=0.025$).

이상의 결과로 bcl-2와 p53 단백의 발현이 서로 상반되게 나타남을 알 수 있었다 (Table 2).

Table 2. Correlation between bcl-2 and p53 expression in primary gastric lymphomas

	p53 positive	p53 negative	Total
bcl-2 positive	7	8	15
bcl-2 negative	19	3	22
Total	26	11	37

고 찰

위는 림프절 이외의 장기 중에서 림프종이 원발하는 가장 흔한 장기이며 대부분의 저등급 림프종은 MALT에서 기원한다.[28,29] 저등급 MALT 림프종은 조직학적으로 중심세포와 유사한 세포와 단핵구양 B세포의 침윤 및 림프상피 병소가 관찰되며 임상적으로는 림프절에서 기원한 림프종보다 예후가 양호하다.[20~22] 이와 같이 위의 MALT림프종은 림프절에서 기원한 림프종과는 세포의 기원, 조직학적 소견과 임상 경과가 다르기 때문에 최근 REAL 분류에서는 림프절외 marginal zone B세포 림프종으로 구분되었다.[23] 한편 Helicobacter pylori 감염이 저등급 MALT 림프종의 발생과 관련이 있다는 사실이 대두되었다.[30] Wyatt등[31]에 의하면 정상적으로 위의 점막에는 림프조직이 없는데 MALT를 가지는 위염 환자의 대부분에서 만성적인 Helicobacter pylori의 감염이 관찰되었다. 또한 MALT 림프종 환자의 90% 이상에서 Helicobacter pylori가 검출되며 Helicobacter pylori의 치료후 상당수에서 MALT 림프종이 소실된 보고가 있어서 그 관련성을 뒷받침하고 있다.[30,32]

고등급 MALT 림프종은 조직학적으로 중심모세포와 유사한 세포나 형질모세포의 침윤을 보이며 흔히 림프상피 병소나 군집 여포와 같은 저등급 MALT 림프종의 소견이 남아 있다.[29,33] 그러나 위의 고등급 대세포 림프종에서 저등급 MALT 림프종의 특징적인 소견이 없는 경우는 MALT에서 기원한 고등급 림프종과 림프 여포 기원의 미만성 대세포 림프종을 구별할 수 있는 특징적인 조직학적 또는 세포학적 소견은 없다. 본 연구에서는 37예 모두가 B세포형의 림프종으로 저등급 MALT 림프종은 5예 (14%)였으며 나머지 32예는 고등급의 대세포 림프종이었다. 32예 중 1예에서는 군집 여포가 관찰되어 저등급 MALT 림프종에서 이행한 고등급 MALT 림프종임을 알 수 있었다. 나머지 31예에서는 남아있는 저등급 림프종의 소견이 관찰되지 않았는데 검색증례 중 생검한 조직이 많이 포함된 때문으로 생각하였고 고등급 림프종으로만 분류하였다.

Bcl-2 유전자는 18번 염색체의 장완에 위치하는 원종양 유전자로서 14번과 18번 염색체의 전위를 보이는 여포성 림프종에서 처음 발견되었다. 여포성 림프종에서 염색체 전위가 일어나면 bcl-2 유전자가 14번 염색체의 면역글로불린 중쇄유전자와 병치되어 융합유전자를 형성하고 그 결과 bcl-2 유전자의 과도한 발현이 일어난다.[1,34] 그러나, bcl-2 유전자의 발현이 염색체의 전위가 없는 림프종에서도 발견되었으며 Epstein-Barr 바이러스에 의해서도 bcl-2의 발현이 유도되어 B세포의 apoptosis를 억제한다는 것이 보고되었다.[2,35] 또한 bcl-2 유전자는 비조혈림프조직의 악성 종양과 외분비선의 관세포, 대장의 기저세포, 각질층의 기저세포, 신경 등의 정상 조직에서도 발현이 되므로 bcl-2의 발현이 염색체 전위에 특이한 것이 아니라 다른 기전에 의해서도 일어날 수 있는 것으로 생각된다.[36]

Bcl-2 유전자의 산물인 bcl-2 단백은 세포내 미토콘드리아 내막, 핵막과 소포체 등에 위치하며 apoptosis를 억제하여 c-myc과 같은 다른 종양 유전자가 활성화 될 때

까지 세포의 수명을 연장함으로써 종양의 발생에 기여하는 것으로 생각된다.[7,8]

Isaacson등[37]에 의하면 bcl-2 단백이 정상 림프조직의 여포 중심과 위의 저등급 MALT 림프종의 군집 여포내의 종양 세포와 같이 세포 증식능이 높은 세포에서는 발현되지 않으나 낮은 증식능을 가진 여포 외부의 종양 세포에서는 발현되어 bcl-2 단백의 발현이 세포의 증식능과 관련이 있음을 보고하였다. Villuendas등[24]과 Piris등[38]의 연구에서는 림프절과 MALT에서 각각 생긴 고등급 B세포 림프종의 bcl-2 단백의 발현이 81%와 7%, 69%와 18%로 림프절에서 생긴 림프종에서의 발현율이 훨씬 높았다. Villuendas등[24]은 이러한 차이가 이들의 기원이 림프절 림프종은 여포 중심인 반면 MALT 림프종은 림프 여포의 marginal zone이기 때문이라고 설명하였다. Nakamura등[27]은 위의 원발성 림프종 212예를 대상으로 한 연구에서 bcl-2 단백이 저등급 MALT 림프종에서 고등급 MALT 림프종보다 높은 발현을 보여서 저등급에서 고등급으로의 이행에 bcl-2 유전자가 관여한다고 하였다. 본 연구에서도 저등급 MALT 림프종에서 bcl-2 단백의 발현이 80%로 고등급 림프종의 34%보다 높았으나 통계학적 유의성은 없었으며 ($p>0.05$) 이는 저등급 림프종의 수가 고등급에 비해서 상대적으로 너무 적기 때문에 나타난 결과로 생각된다.

그러나 Villuendas등[24]과 Piris등[38]의 연구에 비추어 보면 본 연구의 고등급 림프종에서 bcl-2 단백의 발현이 낮은 것은 이들이 림프절에서 기원하기보다는 MALT에서 기원한 고등급 림프종이라는 것을 시사한다.

p53 유전자는 사람의 악성 종양에서 가장 흔하게 변이되는 종양억제 유전자로서 세포의 DNA 손상시 세포의 성장을 G1기에서 정지시키거나 손상된 DNA를 복구함으로써 유전적 안정성을 유지하고 DNA를 복구할 수 없는 경우는 apoptosis를 유도함으로써 종양 발생을 억제한다고 알려져 있다.[10,14] Pezzella등[25]과 Piris등[38]의 연구에서 림프종의 p53 단백의 발현은 각각 31%와 26%였으며 이들의 연구에서 림프종의 아형에 따른 차이를 보면 미만성 림프종이 다른 림프종보다 높았으나 bcl-2와 달리 림프절과 MALT에서 생긴 고등급 B세포 림프종간의 차이는 없었다. Nakamura등[27]에 의하면 위의 원발성 림프종에서 p53 단백은 전체 212예 중 20%에서 발현이 있었으며 조직학적 등급이 높아질수록 증가하였다. 본 연구에서 p53 단백의 발현율 (70%)은 이들의 결과보다 훨씬 높았는데 그 이유는 연구 재료중 저등급 MALT 림프종의 수가 적고 양성 판정의 기준의 차이에 의한 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서도 고등급 림프종의 p53 단백 발현이 저등급 MALT 림프종보다 많았으며 이는 통계적으로 유의하였다 ($p<0.05$). Nakamura등[27]과 본 연구의 결과는 위의 원발성 림프종에서 p53단백의 발현이 림프종의 조직학적 등급과 관련이 있다는 사실을 뒷받침한다.

본 연구에서 bcl-2와 p53 단백의 발현은 서로 상반된 관련성을 보였으며 림프절, 갑상선과 위의 림프종에서 같은 결과가 보고되었다.[25,27,39] Pezzella등[25]은 bcl-2와 p53 단백의 상반된 관련성을 apoptosis를 유도하는 종양억제 유전자의 비활성화가 bcl-2 단백이 과발현될 때와 유사하게 종양을 발생하게 한다고 설명하였다. 그러나 이 관련성의 의의에 대해서는 아직까지 확실하게 밝혀져 있지 않으므로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

위의 원발성 림프종에서 bcl-2와 p53 단백의 발현과 환자의 예후와의 관계는 아직 명확하지 않다. Nakamura등[27]의 연구에서 p53 단백이 양성인 환자가 음성인 환자보다 유의하게 나쁜 예후를 보였으나 bcl-2 단백의 발현은 예후와 관련성이 없었다. 그러나 조직학적 등급이 높아질수록 p53 단백의 발현도 증가하므로 p53 단백의 발현만으로는 독립적인 예후인자가 되지 못한다고 하였다. 본 연구에서는 이들의 발현과 예후와의 관련성을 밝히지 못하였지만 아직까지 관련 연구가 부족하므로 추후 환자의 추적 관찰을 통하여 연구할 필요가 있다고 생각한다.

결론적으로 위의 원발성 림프종에서 bcl-2와 p53 단백의 발현은 조직학적 등급과 관련이 있으며 특히 저등급 MALT 림프종에서 고등급 림프종으로의 이행에 관여할 것으로 생각한다.

결 론

위의 원발성 림프종에서 bcl-2와 p53 단백의 발현과 등급에 따른 차이 및 연관성을 보기 위하여 1989년부터 1996년까지 계명대학교 동산의료원과 영남대학병원에서 생검과 절제로 진단된 위 림프종 37예를 대상으로 bcl-2와 p53 단백에 대한 면역조직화학 염색을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다. Bcl-2 단백의 발현은 전체 37예 중 15예 (41%)에서 양성이었다. 고등급의 림프종에서는 32예 중 11예 (34%)에서 양성이었고 저등급 MALT 림프종에서는 5예중 4예 (80%)에서 양성이어서 저등급에서의 발현율이 높았으나 등급에 따른 통계적 유의성은 없었다 ($p>0.05$).

p53 단백의 발현은 전체 37예 중 26예 (70%)에서 양성이었다. 고등급에서는 25예 (78%)에서 양성, 저등급에서는 1예 (20%)에서 양성이어서 고등급에서의 발현율이 높았으며 등급에 따른 발현의 차이는 통계적으로 유의하였다 ($p<0.05$). Bcl-2와 p53 단백중 어느 하나에 대해서만 양성인 예가 27예 (73%)였으며 bcl-2가 음성일 때 p53 단백의 발현율이 bcl-2가 양성일 때 보다 유의하게 높아서 이들의 발현이 서로 상반되게 나타남을 알 수 있었다. 이상의 결과로 보아 위의 원발성 림프종의 상당수에서 bcl-2와 p53 단백이 발현하며 p53 단백의 발현 증가와 bcl-2 단백의 발현 감소가 저등급 림프종에서 고등급 림프종으로의 이행에 관여할 것으로 생각된다. 또한 추후 bcl-2와 p53 단백간의 상반된 발현의 의의 및 그 기전을 밝히는 연구와 함께 이들의 발현과 환자의

예후와의 연관성에 관한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, Nowell PC, Croce CM. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cell with t(14;18) chromosome translocation. Science 1984; 226: 1097-9.
2. Pezzella F, Tse AGD, Cordell JL, Pulford KAF, Gatter KC, Mason DY. Expression of the bcl-2 oncoprotein is not specific for the 14;18 chromosomal translocation. Am J Pathol 1990; 137: 225-32.
3. Bhargava V, Kell DL, Rijin M, Warnke RA. Bcl-2 immunoreactivity in breast carcinoma correlates with hormone receptor positivity. Am J Pathol 1994; 145: 535-40.
4. Doglioni C, Dei Tos AP, Laurino L, Chiarelli C, Barbareschi M, Viale G. The prevalence of bcl-2 immunoreactivity in breast carcinomas and its clinicopathological correlates, with particular reference to oestrogen receptor status. Virchows Arch 1994; 424: 47-51.
5. Pezzella F, Turley H, Kuzu I, et al. bcl-2 protein in non-small cell lung carcinoma. N Engl J Med 1993; 329: 690-4.
6. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. Cancer Res 1992; 52: 6940-4.
7. Hockenbery D, Nunez G, Milliman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. Bcl-2 in an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. Nature 1990; 348: 334-6.
8. Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. Nature 1988; 335: 440-2.
9. Isobe M, Emanuel B, Givol D, Oren M, Corce CM. Localization of gene for human p53 tumor antigen to band 17p13. Nature 1986; 320: 84-5.
10. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. Nature 1991; 351: 453-6.
11. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Halilton SR, Preisinger AC, Vogelstein B. Chromosome 17 deletion and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. Science 1989; 244: 217-21.
12. Bartek J, Iggo R, Gannon J, Lane DP. Genetic and immunohistochemical analysis of mutant p53 in human breast cancer cell lines. Oncogene 1990; 5: 893-9.
13. Iggo R, Gatter K, Bastrek J, Lane DP, Harris AL. Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. Lancet 1990; 335: 675-9.
14. Hollstein M, Sidransky D, Vogenstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancer. Science 1991; 253: 49-53.
15. Thomas DW. p53 in tumor pathology: can we trust immunocytochemistry? J Pathol 1992; 166: 329-30.
16. Weinberg RA. Tumor suppressor genes. Science 1991; 254: 1138-46.
17. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972; 29: 252-60.
18. Chi JG, Kim CW, Cho KJ, Lee SK. Malignant lymphomas in Korea. J Kor Med Sci 1987; 2: 231-7.
19. Morton JE, Leyland MJ, Hudson GV, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphoma Investigation cases. Br J Cancer 1993; 67: 776-82.
20. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinct type of B-cell lymphoma. Cancer 1983; 52: 1410-6.
21. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Histopathology 1987; 11: 445-62.
22. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: A clinicopathological study of 145 patients. Gastroenterology 1991; 101: 1159-70.
23. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-92.
24. Villuendas R, Piris MA, Orradre JL, Mollejo M, Rodreguez R, Morente M: Different bcl-2 protein expression in high-grade B-cell lymphomas derived from lymph node or mucosa-associated lymphoid tissue. Am J Pathol 1991; 139: 989-93.
25. Pezzella F, Morison H, Jones M, Gatter KC, Harris AL, Mason DY. Immunohistochemical detection of p53 and bcl-2 proteins in non-Hodgkin's lymphoma. Histopathology 1993; 22: 39-44.
26. Ashton-Key M, Biddolph SC, Stein H, Gatter KC, Mason DY. Heterogeneity of bcl-2 expression in MALT lymphoma. Histopathology 1995; 26: 75-8.
27. Nakamura S, Akazawa K, Kinukawa N, Yao T, Tsuneyoshi M. Inverse correlation between the expression of bcl-2 and p53 proteins in primary gastric lymphoma. Hum Pathol 1996; 27: 225-33.
28. Isaacson PG, Spencer J, Finn T. Primary B cell gastric lymphoma. Hum Pathol 1986; 17: 72-82.
29. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. Hum Pathol 1994; 25: 1020-9.
30. Wotherspoon AC, Ortiz-Hdalgo C, Falzon-MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338: 1175-6.
31. Wyatt JI, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to Campylobacter pylori. Scand J Gastroenterol 1988; 142: 44-9.
32. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-

associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1993; 342: 575-7.
33. Chan JKC, Ng CS, Isaacson PG. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. Am J Pathol 1990; 136: 1153-64.
34. Cleary ML, Sklar J. Nucleotide sequence of a t (14;18) chromosomal breakpoint in follicular lymphoma and demonstration of a breakpoint-cluster region near a transcriptionally active locus on chromosome 18. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 7439-43.
35. Henderson S, Rowe M, Gregory C, et al. Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. Cell 1991; 65: 1107-15.
36. Lu QL, Poulsom R, Wong L, Hanby AM. Bcl-2 expression in adult and embryonic non-haematopoietic tissues. J Pathol 1993; 169: 431-7.
37. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Diss TC, Pan LX. bcl-2 expression in lymphomas. Lancet 1991; 337: 175-6.
38. Piris MA, Pezzella F, Martinez-Montero JC, et al. p53 and bcl-2 expression in high-grade B-cell lymphomas: correlation with survival time. Br J Cancer 1994; 69: 337-41.
39. Chetty R, O'Leary JJ, Biddoph SC, Gatter KC. Immunohistochemical detection of p53 and bcl-2 proteins in Hashimoto's thyroiditis and primary thyroid lymphomas. J Clin Pathol 1995; 48: 239-41.