

위암의 조직형에 따른 HLA-DR 항원발현

계명대학교 의과대학교실 외과학과 및 병리학교실*

손수상 · 김영현 · 김인호 · 장은숙* · 김상표*

=Abstract=

Expression of HLA-DR Antigen in Different Histologic Types of Gastric Carcinoma

Soo Sang Sohn, M.D., Young Heon Kim, M.D., Eun Sook Chang, M.D.*

In Ho Kim, M.D. and Sang Pyo Kim, M.D.*

Department of Surgery and Pathology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

To prospect the significance of differences in HLA-DR antigen expression in two subtype of gastric carcinoma by Lauren's classification and its relationship with gastric inflammatory pattern, 60 cases of gastric carcinoma diagnosed from gastrectomy specimens were investigated. They were stained using the streptavidin biotin method with a mouse monoclonal antibody for class II HLA-DR antigen(Dako, Santa Fe, CA; HLA-DR/Alpha) at a concentration of 1:30.

The results were as follows:

Staining for HLA-DR antigen was diffuse or patchy or focal and was both membranous and cytoplasmic. Of the 60 cases of gastric carcinoma were evaluated, 46 were of intestinal type, 14 of the diffuse type. The overall incidence of HLA-DR antigen expression was 29/60(48.33%). Intestinal type gastric carcinoma was 27/46(58.69%), compared with 2/14(14.28%) in diffuse type. The rate of HLA-DR antigen expression in two types is significantly different($P=0.02$). All cases show various degrees of chronic gastritis with or without intestinal metaplasia and adjacent mucosa expressed HLA-DR antigen in 24/46(53.17%) in intestinal type and 5/14(35.71%) in diffuse type. Positive staining of the adjacent mucosa were in gastric surface, foveolar and glandular epithelium.

The expression of HLA-DR antigen in incomplete intestinal metaplasia with inflammation might be affected by a microenvironment with lymphoid infiltrate in which contained T cells. Thus these results suggest that HLA-DR antigen expression in gastric carcinoma is related with chronic gastritis with incomplete intestinal metaplasia especially to intestinal type.

These suggest the notion that immunological mechanisms play a part in the initiation of gastric carcinoma, especially intestinal type, whereas diffuse type is thought to be related to genetic predisposition.

Key Words: Gastric carcinoma, HLA-DR antigen, Gastritis

**이 연구비는 1992년도 계명대학교 동산의료원 특수과제 연구비로 이루어졌음.

*본 논문의 요지는 1993년 대한외과학회 추계 학술대회 석상 구연 발표하였음.

서 론

주조직 적합성 복합체(major histocompatibility complex) II급(class II) 항원은 모든 혹은 대부분 이종항원(foreign antigen)에 대한 개체의 면역반응 양상을 결정하는 면역반응(immune response) 유전 인자의 생성물인 것으로 알려졌다^{1,2)}. II급 항원들(HLA-DR, DP 및 DQ)은 각기 α 및 β 당단백쇄를 가지며 chromosome 6의 HLA-D 구역에 encode되어 있다³⁻⁵⁾. I급 분자들이 세포독성 T-림프구(cytotoxic T-lymphocyte)에 의해서 표적세포를 용해(lysis)하는데 제한된 요소로 쓰이는 것으로 알려져 있는데 반하여 II급 분자들은 보조 T세포에 대해 항원 포출(presentation)을 위한 제한된 분자로서 작용하며 주로 B세포, 수지세포, 단구, Langerhans세포, 흉선 상피세포, 활성화된 T세포, 신경교세포(glia cell), 약간의 혈관 내피세포 및 상피세포에 국한되어 세포의 표면에 발현하며⁶⁾ interferin- γ (IFN- γ)에 노출된 다른 세포에서도 예외적으로 변태적 발현을 나타낸다⁷⁾. HLA-DR 항원은 위의 정상 상피세포에서 발현되지 않으나 만성 위염의 위 상피에서⁸⁻¹⁰⁾, 또 염증성 용종에서도 발현되며 그의 증식성 및 선종성 용종에서도 많이 발현된다는 보고가 있다¹¹⁾.

최근에는 위암의 발암기전을 다단계 발암설로 가정하는데 이는 환경적 요인으로 인해 위 세포의 체세포 돌연변이(somatic mutation)가 생기고 그후 비정상적으로 증식하여 종양클론(clone)을 생성하여 종양이 생긴다고 설명하였다. 장형 위암에서는 만성 위염, 장형화생 및 상피 이행증식 같은 일련의 전구상태들이 관찰되는데 반하여 미만형 위암에서는 유전적 감수성이 발암 기전에 관여할 수도 있을 것이라고 본다¹²⁾. 이런 가설을 토대로 위암 조직에 HLA-DR 항원의 발현을 관찰하고 위암의 아형과의 관계를 알아보아 발암 기전에 기여하고저 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

1990년 7월부터 1993년 1월까지 계명대학교 동산병원에서 위절제술을 받고 병리과에서 진단된 원발성

위선암 중에서 61예를 선택하여 1예의 혼합형 위선암은 제외하고 60예를 대상으로 하였다.

2) 방 법

(1) 임상 기록지 검토: 대상 모든 예의 조직진단지 및 임상 기록을 재검토하고 성별, 연령, 임상적 병기 등을 조사하였다.

(2) 병리조직학적 검색: 이미 제작된 H & E 염색 조직표본을 전부 재검토하여 이들을 Lauren 분류에 의거하여 다음과 같은 분류기준을 준수하여 다시 분류하였다.

① 장형 위암(Intestinal gastric carcinoma): 뚜렷한 선상(glandular pattern)으로 관강(lumen)을 가지고 간혹 유두상 혹은 판상을 동반할 수 있고 종양은 저분화(poorly), 중등분화(moderate) 그리고 고분화 위암(well-differentiated gastric carcinoma)로 선분화 정도에 따라 등급을 지운다.

② 미만형 위암(Diffuse gastric carcinoma): 미만형 양상으로 관강이 없고 선상구조도 없이 종양세포의 용집이 특징이며 개개세포나 작은 무리(cluster)로 주위 간질에 침투한다.

③ 혼합형 위암(Mixed gastric carcinoma): 상기한 2형의 양상이 혼합되어 있는 경우이다.

(3) 면역조직화학적 검색: 가장 대표적인 조직표본 1~3개를 뽑아서 이들의 파라핀 블록을 골라내어서 면역조직화학염색을 하였다. 파라핀 포매절편에서 mouse monoclonal antibody for class II HLA-DR antigen(Dako, Santa Fe, CA; HLA-DR/Alpha)를 1:30 농도로 희석하여 streptavidin biotin방법으로 염색하였다. 즉 Formalin에 고정시켜 통상 paraffin 포매된 조직 block를 4 μ m 두께로 잘라 유리 slide에 부착시켜 60°C에 1시간 incubation시킨 후 절편을 xylene과 alcohol을 사용하여 탈파라핀 및 함수를 하고 0.1 M PBS(phosphate buffered saline)에 10분 둔 뒤에 3% H₂O₂를 가한 후 PBS에 씻고 protein brocking agent를 가한 후 primary antibody인 mouse monoclonal antibody for class II HLA-DR antigen(HLA-DR; Dakopatts, 1:30)를 가하여 1시간 incubation 시켰다. 계속하여 PBS로 씻은 뒤 secondary antibody를 가하고 다시 PBS로 씻고 streptavidin

peroxidase reagent를 가한 후 PBS로 씻고 chromogen solution(AEC)을 가하여 발색시킨 후 Mayer hematoxylin으로 대조염색을 하고 흐르는 물에 잘 씻은 후 봉입하였다.

(4) 통계학적 분석: 연구로 얻어진 결과를 장형 위암과 미만형 위암별로 암세포의 HLA-DR 항원발현(DR⁺)의 차이와 위암인접 상피세포들의 DR⁺ 차이를 Chi-Square test로 비교 분석하였다.

결 과

1) 연령 및 성별 분포

연령 분포는 24~77세로서 중앙치는 57세였고, 관찰대상 60예중 남자가 41예(68.33%), 여자는 19예(31.66%)로서 전체 남녀의 성비는 2.2:1로 남자에 많은 것으로 나타났다. 호발연령은 남자는 50대, 여자는 60대였다(Table 1).

2) 병리조직학적 소견

절제된 위암을 Lauren 분류법으로 분류하니 60예의 위암중 46예가 장형(intestinal type), 14예가 미만형(diffuse type)이었고 제외된 1예는 혼합형(mixed type)이었다. 위암 인접 점막의 변화는 모든 예가 염증소견이 있었고 55/60(91.66%)에서 림프여포형성이 있었는데 분포된 밀도가 경한 정도에서 심한 정도로 다양했다. 대다수(91.66%)가 다양한 정도의 불완전형 장형화생이 있었으며 이중 26/60(43.33%)은

순수히 불완전형 장형화생만이 있었고 그리고 37/60(61.66%)는 불완전형에 완전형 장형화생이 초점성 내지 국소성으로 암과 직접 인접한 부위에서 조금 떨어져서 혼재해 있었다. 나머지 5/60(8.33%)만이 장형화생 없이 염증소견만 보였다.

점액 및 소와 상피 증식은 국소적으로 간혹 미만성으로 19/60(31.66%)에서 나타났고, 위축성 위염도 8/60(13.33%)에서 나타났다. 특히 소와 상피 증식에 인접하여 다초점성 상피 이행증식도 나타났다.

3) HLA-DR 항원 발현소견

HLA-DR 항원에 대한 양성발현은 세포막, 세포질 혹은 둘 모두에 염색되어 나타났으며 균등하게 미만성으로, 군집성으로 나타났고 또 이질성으로 국소 혹은 초점성으로 염색강도의 차이가 있게 나타나기도 하였다.

양성발현 대조는 편도선 조직을 염색하여 DR⁺ 정도를 기준으로 적색으로 나타나는 정도에 따라서 진한 것은 3+로, 염색이 안된 것은 -로하여, -, 1+, 2+, 3+로 구분하였다.

위암 인접조직에서도 양성으로 나타나는 것은 점막 내 특히 고유층과 상피내 림프계세포 혹은 침윤암소주위의 침윤림프계세포(lymphoid infiltrate)들과 간질내의 혈관 내피세포등에서, 또 표면, 소와 및 위선 상피세포들에서 다양한 강도로 DR⁺이 관찰되었는데

Table 1. Distribution of age and sex in gastric carcinoma

Age	Male	Female		Total
		(I*/D**)	(I/D)	
20~29	0	(0/0)	1	(1/0) 1
30~39	2	(2/0)	2	(1/1) 4
40~49	8	(6/2)	0	(0/0) 8
50~59	14	(11/3)	5	(3/2) 19
60~69	13	(11/2)	7	(6/1) 20
70~79	6	(4/2)	2	(1/1) 8
Total	43	(34/9)	17	(12/5) 60

*Intestinal type gastric carcinoma

**Diffuse type gastric carcinoma

Table 2. Frequency of HLA-DR reactivity in adjacent mucosal epithelial cells to gastric carcinoma

HLA-DR positive(%)	
Intestinal type(n=46)	24/46(52.17)
Diffuse type(n=14)	5/14(35.17)

Table 3. Frequency of HLA-DR reactivity in gastric carcinoma cells from gastrectomy specimen

Lauren classification	HLA-DR positive(%)
Intestinal type(n=46)	27/46(58.69)
Diffuse type(n=14)	2/14(14.28)

Fig. 1. Immunoperoxidase staining of intestinal type gastric carcinoma showing strong and diffuse HLA-DR antigen expression in cancer cells($\times 160$).

Fig. 2. Immunoperoxidase staining of intestinal type gastric carcinoma showing moderate to weak and patchy HLA-DR antigen expression in cancer cells($\times 250$).

장형 위암에서는 24/46(52.17%)에서, 미만형 위암에 의는 없었다(Table 2).
서는 5/14(35.71%)에서 관찰되었고 이는 통계학적 의 대상 60예중 DR⁺은 29예(48.33%)이었고, 위암의

Fig. 3. Immunoperoxidase staining of diffuse type gastric carcinoma showing negatively stained cancer cells for HLA-DR antigen($\times 160$).

아형별로 보면 장형 위암은 27/46(58.69%), 미만형 위암은 2/14(14.28%)였다(Table 3). 장형 위암과 미만형 위암 사이의 DR⁺율의 차이는 통계학적 유의성이 있었다($P=0.02$). DR⁺ 장형 위암 27예중 고도 및 중등도 분화가 각기 8예와 15예로 85.18%를 차지하였고 저분화가 4예로 14.81%를 차지하였는데 이때 저분화 위암은 DR⁺ 양상이 초점성과 국소성으로 염색 강도도 대부분이 약하게(1+) 나타났는데 반하여 고분화 위암은 대부분이 미만성으로 균등히 강하게(3+) 나타났고(Fig. 1) 또 중등분화 위암은 과반수가 미만성으로 혹은 균질성으로 강하거나 중등도(3+~2+)의 이질성으로(Fig. 2), 그리고 약 1/3에서 초점성으로 약하게(1+) 나타났다. 한편 미만형 위암은 DR⁺인 2예를 제외하고 모두 순수하게 염색이 안되었다(Fig. 3).

고 찰

위암의 분자학적 발병론의 지식은 아직 초보단계를 면치 못하고 있다¹²⁾. 근래에 위암의 장형과 미만형 간의 병인적 차이점에 대해서는 많이 연구되어 왔다^{13~16)}.

장형 위암은 특별히 환경적요인과 관계가 있다^{12,17~19)}고 보고 미만형 위암은 유전적 감수성이 관여한다^{20,21)}고 보고있다.

전술한 바와 같이 위암의 발암기전을 다단계 발암설로 가정할 때 만성 표재성 위염이 그 첫단계로 생각되며 젊었을 때의 *H. pylori* 감염과 관련된 위염증은 점막의 위암 발생인자들에 대한 감수성을 증가시켰기 때문에 젊어서 감염된 후 수십년이 경과하여 위암 진단시 *H. pylori*가 존재하지 않아도 이는 매우 중요시된다. 이런경우 혈청학적으로 *H. pylori* 감염이 94%에서 증명되어도 배양이나 생검조직에서는 소수의 환자에서만 *H. pylori*의 최근 감염이 증명되었다고 했다^{22,23)}. 본 연구대상의 조직절편에서 *H. pylori*는 발견되지 않았다.

조직화학적 분석결과 위암에서 특히 장경이 1 cm 이하의 작은 크기의 분화도가 좋은 선암은 인접 점막의 불완전형 장형화생과 밀접한 관계가 있음이 발견되었고 이런 상호관계는 암종 크기가 더 커지면 덜 뚜렷하다고 하였다²⁴⁾. 본 연구대상 위암은 장경이 모두 2 cm 이상의 크기였으며 인접 점막에 불완전형 장형화생이 대다수(91.66%)에서 나타났는데 불완전 장형

화생만 나타난 예가 26/60(43.33%)이고 초점성 내지 국소성 완전형 장형화생을 동반한 예가 29/60(48.33%), 그리고 장형화생은 없이 위염중만 보인 경우가 5/60(8.33%)로 나타났다. 염증의 정도가 다른 모든 예에서 나타났고 점액 및 소와 상피의 증식도 국소적으로 19/60(31.66%)에서, 또 위축성 위염도 8/60(13.33%)에서 나타났다. 또 표면 및 소와 상피 증식과 인접하여 상피 이행증식도 초점 및 다발초점적으로 나타났다. 염증이 심할 때 림프여포 형성은 55/60(91.66%)에서 존재하였다. 장기간 추적 검사하여 불완전형 장형화생 특히 sulphomucin 양성인 경우에서 십수년 지난 후에 위암이 발생됨이 보고 되었다^{25,26}.

HLA-DR 항원은 조직학적으로 정상인 위점막에서는 발현되지 않으나^{8,11}, 염증성 위점막에서는 존재한다^{10,20}. 이는 *H. pylori*가 위 상피세포에서 HLA II 급 항원을 유발시키는 원인적 역할을 할 것이라고 하였다. 즉, 이물질 세균성 항원이 국소 면역반응을 개시하고 이로 인해 T림프구 같은 면역세포들을 활성화시키고 그 결과 HLA II급 항원발현을 유발 할 수 있는 IFN- γ 과 혹은 다른 lymphokines/cytokines를 방출한다고 하였다⁹. 따라서 위의 상피세포에서 DR⁺은 만성염증에 의해 유발되는 것으로 보인다고 하였다²⁷. 본 연구에서도 암의 인접 위점막에서 특히 표면, 소와 및 위선 상피에서 또 위점막내 염증성 세포들 그리고 림프여포내에 다양한 수의 DR⁺ 세포들을 볼 수 있었다. 특히 DR⁺ 염증세포들에 인접한 하부(lower portion)의 위선 상피세포들이 DR⁺인 것은 주목할만 하였다. 이는 Valnes등⁹이 위 상피세포의 HLA-DR II급 항원발현과 상피내 및 고유층(lamina propria)의 T림프구의 수와의 사이에 직접적인 상호관계가 있다고 한 것과 부합한다. 즉 위염의 정도가 심할수록 상피와 고유층내의 T세포 수가 유의하게 증가한다고 하였다. IFN- γ 이 HLA-DR II급 항원발현을 증가하는 기전은 IFN- γ 이 신속히 HLA-DR 항원을 위한 mRNA를 유발하고 또 면역글로부린(immunoglobulin) 상과(superfamily)의 많은 다른 분자들에게도 자극적 효과를 가지고 있으며²⁸, 이때 IFN- γ 에 의해 생성된 HLA-DR mRNA의 증가는 HLA-DR 항원의 발현정도와 항상 일치하지 않는 것으로 보아 IFN- γ 는 DR발현을 전사단계(transcriptional level)에서 조절하는 것 같다^{29,30}는 주장도 있고 또

IFN- γ 이 수용체를 매개로하는 소위 Calcium-channel을 통하여 calcium 유입(influx)을 일으키므로 인해 Calcium-messenger system의 Ca M branch를 활성화 함으로서 II급 항원을 유발한다³¹고도 한다.

장형화생은 장기간 계속되는 만성염증에 대한 적응 반응이라고 볼 때 이는 일종의 방어반응이라고 볼 수 있다²⁵. 만성염증이 계속될 때 특히 불완전형 장형화생된 위점막의 DR⁺은 림프계세포침윤(lymphoid infiltration)을 동반한 미세환경(microenviroment)에 영향을 받게 된다³².

본 연구대상 60예중 46예(76.66%)가 장형 위암이고 14예(23.33%)가 미만형 위암이었으며 전체적인 DR⁺율은 48.33%(29/60)이었다. 이는 지금까지 보고된 Teh등¹⁵의 46.34%(19/41)보다 높았고, Hilton등²¹의 65%(34/52), 그리고 Sakai등³⁰의 73%(11/15)보다 낮았다. 이는 시약 및 제조회사가 다르고 또 염색방법이 다를 수도 있으므로 일률적으로 비교하기에는 다소 무리가 있음을 감안하여야 한다고 생각된다. 아형별로 보면 본 연구에서 장형 위암이 58.69%(27/46), 미만형 위암이 14.28%(2/14)의 DR⁺율을 보였고 이 2 아형간의 DR⁺율 차이는 통계학적 유의성이 있었다(P=0.02). DR⁺ 미만형위암 2예 모두의 인접위점막에서 장형화생이 관찰되지 않은 것은 기록할 가치가 있다. 본 연구의 결과는 Teh등¹⁵이 보고한 장형 위암이 74%(11/23), 미만형 위암이 11%(2/18)와 비교하여 장형은 다소 낮고 미만형은 높은 편이었다.

위암세포의 DR⁺은 암의 침윤전방(infiltrating front of carcinoma) 및 암병소내 간질(intracarcinomatous stroma)안에 T세포(CD5)의 침윤과 밀접한 관계가 있다³². Lertprasertsuk등³³의 보고에 의하면 림프성간질을 동반한 위암에서 암세포의 대부분이 강하게 DR⁺하였고 또 이중 71%에서 interleukin 1(IL-1)이 양성으로 검색되었는데 이때 림프성 간질에는 높은율의 T세포(UCHL1-reactive)가 암세포소(nests)안애와 주위에 함유되어 있음을 관찰했다고 하였다. 그리고 이런 특수화된 HLA-DR 양성 암세포들은 T세포의 전이증식(colonization)을 위해 IL-1 혹은 면역학적으로 IL-1 관련된 mediator를 생산한다는 가설을 냈다³³. 이렇게 T세포침윤

과 관계있는 미세환경에 의해서, 혹은 변형된 유전형에 의해서 위암세포가 어떻게 HLA-DR 항원을 발현하는지는 밝혀져야 한다. 역하른 여기에는 cytokines 중에서 어떤 것이나 혹은 다른 구성인자들, platelet-derived growth factor(PDGF)와 epidermal growth factor(EGF)가 IFN- γ 의 생성을 조절할 수 있고 따라서 T세포에 의해 HLA II급 항원을 유발하며 또 antigen presenting cell에 MHC II급 항원의 발현을 증가시킨다³⁰⁾는 것이 알려졌다. 이런 비슷한 기전이 위종종이나¹¹⁾ 나아가서 위암에도 적용될지도 모른다. 아직 이런 암세포의 HLA-DR 항원발현의 기능적 중요성에 대해서는 완전히 이해하지 못한 상태이나 HLA-DR 항원발현은 종양성장에 대해 면역반응의 조절효과를 미칠 것이다³⁰⁾.

장형 위암에서와 대조적으로 미만형 위암에 HLA-DR 항원발현이 적은 것은 그 발생기전이 유전적 감수성이 관여할 것이라고 보고 비정상 유전자의 규명과 아울러 이 비정상 유전자의 작용과 또 환경적 요인과의 상호작용 기전을 규명되어야 할 것이다¹²⁾.

이 연구는 HLA-DR 항원발현은 위암중 주로 장형에 많으며 특히 이때 암인접 점막이 불완전형 장형화생과 염증세포의 침윤 특히 이때 T림프구가 중요한 역할을 한다는 사실을 감안할 때 면역학적 기전이 위의 발암의 시작에 작용함을 암시하는데 반하여 미만형 위암은 전자와 전혀 다른 양상이어서 장형위암과 미만형 위암은 뚜렷이 구별된다고 본다.

결 론

60예의 위절제된 위선암을 Lauren 분류법으로 분류하고 이들의 대표적 파라핀포매절편에서 II급 HLA-DR 항원을 위한 단클론항체(monoclonal antibody)를 1:30의 희석농도로 streptavidin biotin 방법으로 염색하여 장형 위암과 미만형 위암의 HLA-DR 항원발현의 차이를 비교하고 또 인접점막의 병리조직학적 특성과 DR⁺과의 관계를 비교 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 위암 인접점막에서 만성위염, 불완전형 장형화생, 이형증식이 관찰되었다.
- 2) 인접점막 상피세포에서 DR⁺율은 장형 위암에서 57.12%, 미만형 위암에서 35.71%였다.

3) 위암의 전체적인 DR⁺율은 29/60(48.33%), 장형 위암은 27/46(58.69%), 미만형 위암은 2/14(14.28%)였고 이 2 아형간 DR⁺율 차이는 통계학적 유의성이 있었다(P=0.02).

4) 장형 위암은 림프계세포들의 침윤을 동반하는 미세환경에 영향을 받아 변태적 HLA-DR 항원발현을 하게되며 면역학적 기전이 장형 위암 발생시작에 작용할 것이라고 추측된다.

5) 한편 미만형 위암은 유전적 감수성이 그 암 발생시작에 작용할 것이라고 추측되며 따라서 HLA-DR 항원발현이 장형 위암보다 월등히 낮다.

참 고 문 헌

- 1) Benacerraf B: Role of MHC gene products in immune regulation. *Science* **212**: 1229, 1981
- 2) Daar AS, Fuggle SV, Fabre JW, Ting A, Morris PJ: The detailed distribution of MHC class II antigens in normal human organs. *Transplantation* **38**: 293, 1984
- 3) Steinmetz M, Hood L: Genes of the major histocompatibility complex in mouse and man. *Science* **222**: 727, 1983
- 4) Thorsby E: Structure and function of HLA molecules. *Transplantation Proceedings* **19**: 29, 1987
- 5) McDonald GB, Jewell DP: Class II antigen(HLA-DR) expression by intestinal epithelial cells in inflammatory diseases of colon. *J Clin Pathol* **40**: 312, 1987
- 6) Bodmer WF: The HLA system: Structure and function. *J Clin Pathol* **40**: 948, 1987
- 7) Londei M, Lamb JR, Bottazzo GF, Feldmann M: Epithelial cells expressing aberrant MHC class II determinants can present antigen to cloned human T cells. *Nature* **312**: 639, 1984
- 8) Wee A, Teh M, Kang JY: Association of helicobacter pylori with HLA-DR antigen expression in gastritis. *J Clin Pathol* **45**: 30, 1992
- 9) 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* **31**: 647, 1990
- 10) 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* **57**: 827, 1989
- 11) Wee A, Teh M, Raju GC: Expression of HLA-DR antigen in different histological types of gastric polyp. *J Clin Pathol* **45**: 509, 1992
- 12) Wright PA, Quirks P, Attanoos R, Williams GT: Molecular pathology of gastric carcinoma: Progress and prospects. *Hum Pathol* **23**: 848, 1992
- 13) Lauren P: The two histological main types of gastric carcinoma diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* **64**: 31, 1965
- 14) Johansen A: Other tumors of the stomach. In: Whitehead R(ed), *Gastrointestinal and Oesophageal Pathology* p711, Churchill Livingstone Inc., New York, 1989
- 15) Teh M, Lee YS: HLA-DR antigen expression in intestinal-type and diffuse-type gastric carcinoma. *Cancer* **69**: 1104, 1992
- 16) Teh M, Lee YS: Intestinal and diffuse carcinoma of the stomach among the ethnic and dialect groups in Singapore. *Cancer* **60**: 921, 1987
- 17) Day DW: The stomach. In: Morson BC(ed) *Alimentary Tract* 3: 193, Churchill Livingstone Inc., New York, 1987
- 18) Forman D, Sitas F, Newell DG, et al: Geographic association of helicobacter pylori antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* **46**: 608, 1990
- 19) Loffeld RJLF, Willems I, Flendrig JA, et al: Helicobacter pylori and gastric carcinoma. *Histopathology* **17**: 537, 1990
- 20) Mecklin JP, Nordling S, Saario I: Carcinoma of the stomach and its heredity in young patients. *Scand J Gastroenterol* **23**: 307, 1988
- 21) Haenszel W: Cancer mortality among the foreign born in the United States. *J Natl Cancer Inst* **26**: 37, 1961
- 22) Wyatt JI: Gastritis and its relation to gastric carcinogenesis. *Semin Diagn Pathol* **8**: 137, 1991
- 23) Fox JG, Correa P, Taylor NS, Zavala D, Fontham E, Janney F, Rodriguez E, Hunter F, Diavolitsis S: Campylobacter pylori-associated gastritis and immune response in a population at increased risk of gastric carcinoma. *Am J Gastroenterology* **84**: 775, 1989
- 24) Iida F, Kusama J: Gastric carcinoma and intestinal metaplasia: Significance of types of intestinal metaplasia upon development of gastric carcinoma. *Cancer* **50**: 2854, 1982
- 25) Ectors N, Dixon MF: The prognostic value of sulphomucin positive intestinal metaplasia in the development of gastric cancer. *Histopathology* **10**: 1271, 1986
- 26) Ramesar KCRB, Sanders DSA, Hopwood D: Limited value of type III intestinal metaplasia in predicting risk of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* **40**: 1287, 1987
- 27) Spencer JO, Finn T, Isaacson PG: Expression of HLA-DR antigens on epithelium associated with lymphoid tissue in the human gastrointestinal tract. *Gut* **27**: 153, 1986
- 28) Tsutsumi Y, Nagura H, Watanabe K: Immune aspects of intestinal metaplasia of the stomach: An immunohistochemical study. *Virchows Arch[A]* **403**: 345, 1984
- 29) Houghton AN, Thomson TM, Gross D, et al: Surface antigens of melanoma and melanocytes. *J Exp Med* **160**: 255, 1984
- 30) Sakai K, Takiguchi M, Mori S, Kobori O, Morioks Y, Inoko H, Sekiguchi M, Kano K: Expression and function of class II antigens on gastric carcinoma cells and gastric epithelia: Differential expression of DR, DQ and DP antigens. *JNCI* **79**: 923, 1987
- 31) Ina Y, Koide Y, Nezu N, et al: Regulation of HLA class 2 antigen expression: Intracellular signaling molecules responsible for the regulation by IFN- γ and cross-linking of Fc receptors in HL 60 cells. *J Immunol* **139**: 1711, 1987
- 32) Hirozane N, Tanaka K, Nakane Y, Yamamura M, Hioki K, Nagura H, Yamamoto M: Expression of HLA-DR and secretory component antigens and lymphocyte infiltration in human gastric non-malignant and malignant tissues: An immuno-histochemical study. *J Surg Oncol* **46**: 77, 1991
- 33) Lertprasertsuke N, Tsutsumi Y: Gastric carcinoma with lymphoid stroma: Analysis using mucin histochemistry and immunohistochemistry. *Virchows Arch A Pathol Anat* **414**: 231, 1989
- 34) Johnson HM, Torres BA: Peptide growth factors PDGF, EGF and FGF regulate immune interferon production. *J Immunol* **134**: 2824, 1985