

원발성 폐암에서 랑게르한스 세포 및 T 림프구의 침윤양상

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 흉부외과학교실**,
아주대학교 의과대학 해부병리학교실*

신동환 · 정경영** · 이기범* · 박광화*

=Abstract=

Distribution of Langerhans Cells Associated with T Lymphocytes in Primary Lung Cancers

Dong-Hwan Shin, M.D., Kyung Young Chung, M.D.**
Kee Bum Lee, M.D.* and Kwang Hwa Park, M.D.*

*Department of Pathology, and Thoracic Surgery**,
Yonsei University College of Medicine
Department of Pathology*, Ajou University, College of Medicine*

We have studied the distribution of Langerhans cells associated with T lymphocytes/or histiocytes in 83 cases of resected primary lung cancers by immunohistochemical methods using anti-S100 protein, B and T lymphocyte markers and anti-lysozyme antibodies. Langerhans cells were present in all the main histologic subtypes but small cell carcinoma. Langerhans cells were noted much more frequently in adenocarcinoma, particularly those subclassified as bronchioalveolar carcinoma than in other histologic types. T lymphocytes were seen if any associated with Langerhans cells among tumor cells whereas lysozyme positive histiocytes were mostly scattered in the supporting stroma between tumor cells. Clinical follow-up data available for 72 cases showed no significant correlations between infiltration of Langerhans cells and overall survival. There seemed to be a little longer survival in adenocarcinoma with Langerhans cells than those without but it proved to be insignificant by statistical analysis.

The current results remain to be confirmed in much larger studies with regard to prognostic significance of infiltrating Langerhans cells and their association with T lymphocytes in primary lung cancers in view of known immunologic role of Langerhans cells.

Key Words: Lung cancer, Immunohistochemistry, Langerhans cell, T lymphocytes, Prognosis

* 이 연구는 1989년도 연세대학교 교수연구비로 이루어졌음.

서 론

근래 현저한 발생증가를 보이는 원발성 폐암은 미국의 경우 1987년 이래 남녀 모두에서 가장 빈발하는 암이 되었으며 암으로 인한 치명률에서도 1위를 차지하는 질병으로 보고되고 있다^{1,2)}. 한국에서도 통계청의 사망원인통계년보³⁾에 의하면 남성에서 위암, 간암에 이어 폐암이 현저히 증가하는 추세임을 알 수 있고 특정지역을 대상으로한 역학조사에서도 증가추세가 뚜렷하였으며 흡연등의 위험인자에 비교적 노출이 적은 여성에서도 점차 증가 추세를 보이고 있다⁴⁾.

한국에서 가장 발생빈도가 높은 위암은 팔복합단한 현대의학의 발전으로 조기발견 및 근치적 절제술 등의 적절한 치료로 장기 생존율이 크게 신장되었으나 폐암 환자의 5년 생존율은 여전히 큰 진전을 보지 못하고 있다⁵⁾.

현재까지 폐암환자에서 최선의 치료법은 조기발견 및 근치적 절제술이나 전 환자의 50% 이상에서 재발하며 병기가 동일하여도 개개 환자에 따라 수술 후 생존율에 큰 차이가 있는 바⁶⁾ 이것은 현재까지 알려진 조직유형, 조직학적 분화도, 세포분열지수(mitotic index)⁷⁾ 같은 형태학적 예후인자와 임상적 병기 등의 인자와 다른 별개의 예후인자가 있을 수 있음을 시사하고 또 그와같은 인자를 확인하는 것은 대단히 절실한 문제라고 생각된다.

그러므로 폐암환자에서 그 예후에 관하여 좀 더 많은 정보를 얻을 수 있다면 현재의 폐암 치료성적을 보다 향상시킬 수 있다고 생각되어 정상 폐에서는 거의 관찰되지 않지만 종양발생등의 병적상태에서는 다수 출현하는 것으로 최근 보고^{8,9)}되고 있는, 인체의 세포성 면역체계에서 중요한 항원전달기능을 담당 하는 랑게르한스 세포와 T 림프구 및 조직구의 폐암조직에서의 침윤여부와 그 양상을 조직학적 유형에 따라 상호 비교 관찰해 봄으로써 차후 폐암의 예후와 관련시킨 연구의 예비단계로 폐암조직에서의 형태학적 분석을 시도하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

연세대학교 의과대학 병리학교실에서 진단된 폐암중

중 수술 후 추적 관리가 비교적 가능하였던 예 중 임의로 추출된 83예의 적출된 폐암조직을 대상으로 하였다.

2) 연구방법

(1) 조직학적 검색: 광학현미경적 검색을 위하여 10% 중성 포르말린에 고정한 후, 파라핀에 포매된 조직에서 4~5 μ m 두께로 박절하여 통상적인 방법으로 H-E 염색을 하였으며 폐암종의 병리조직학적 유형은 WHO기준(1982)에 의하여 분류하였다. 정확한 조직학적유형, 특히 비소세포암종 간 유형감별을 위해 필요한 경우 PAS, Alcian Blue 염색등의 점액염색을 시행하였다.

(2) 면역조직화학적 검색: 광학현미경적 일차 검색에서 종양조직이 비교적 양호하게 보존되고 조직학적 소견이 대표적인 파라핀 불결을 각 종래당 1개씩 선택하여 10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매된 조직을 5 μ m로 박절한 다음, 파라핀을 제거하여 avidin biotin complex법에 의하여 LSAB(Labelled Streptavidin Biotin)kit(DAKO사)을 이용한 방법에 따라 시행하여 일차항체로는 S-100단백, UCHL, L26, lysozyme(DAKO사)을 사용하였으며 일차항체는 상온(25°C)에서 1시간 보온(incubation)하였다. S-100단백은 1:800으로 희석, UCHL은 1:100으로 L26은 1:100으로 희석, 리소자임(lysozyme)은 1:200으로 각각 희석하였고 발색제는 DAB(Diaminobenzidine) 또는 AEC(Aminoethyl carbazole)를 사용하였다. 대조염색(counter stain)은 Mayer's hematoxylin을 사용하였다.

세포질이 S-100 단백질에 양성을 나타내고 세포형태학적으로 분지상을 보일 때 랑게르한스세포로 간주하였다. S-100 단백질에 대한 양성대조(positive control)는 조직내 신경분지를 이용하였으며 리소자임에 대한 양성대조는 폐포내 대식세포를 이용하였다. S-100 단백질에 양성인 랑게르한스세포가 종양조직내로 침윤할 경우, 주위에 림프구가 동반 침윤하는지 여부와 또 동반침윤할 경우 B형 또는 T형 림프구 여부를 확인하기 위해 일반적으로 감별염색에 각각 널리 통용되는 L-26 및 UCHL 항체를 이용한 면역염색을 시행하였다. 각기 양성대조는 반응성 증대(reactive hyperplasia)를 보인 림프조직을 이용하였다.

3) 추적조사 및 통계처리

대상환자 83예중 랑게르한스 세포가 발견되지 않았던 소세포폐암 5예와 수술시 완전 절제술이 불가능하였던 6예를 제외한 72예를 대상으로 추적조사를 하였다. 최소 추적조사 기간은 2년 6개월, 최대 추적조사 기간은 8년 6개월이었으며 환자의 생존률은 Kaplan-Meier 방법으로 산출하였고 생존곡선의 통계적 분석은 log-rank test로 하였다. p-value가 0.05 미만인 경우 통계적 의의가 있는 것으로 처리하였다.

결 과

1) 조직학적 소견

총 83예의 폐암 중 편평세포암종이 35예로 가장 많았고, 선암종 34예, 대세포암종 7예, 소세포암종 5예 순이었으며 소세포암종과 같이 전구세포의 생물학적 성상에 의해 신경내분비종양으로 요즘음 분류되는 비전형성 유암종, 그리고 육종양 상피암종(암육종)이 각각 1예 포함되었다(Table 1).

2) 면역조직화학염색 소견

S-100 단백질에 양성반응을 보인 랑게르한스 세포는 종양조직 내에만 있는 것을 관찰하였으며 심한 염종, 괴사, 핵농축(nuclear pyknosis)이 있는 부위는 회피하여 랑게르한스 세포가 가장 밀도가 높은 부위를 임의로 선정하여 고배율시야(400배)에서 랑게르한스 세포 수가 적어도 하나 이상이고 세 시야 이상에서 관찰될 때를 랑게르한스 세포 침윤양성으로 간주하였다.

아울러 랑게르한스 세포의 수적밀도를 반정량적으로도 측정하려 하였으나 아래도표에서 보듯이 랑게르한스 세포침윤이 가장 흔한 선암종에서 그 수적밀도가 동일한 종양조직 내에서조차도 매우 편차가 심하여 정량적 분석은 유의한 결과를 얻기 어렵다고 생각하였다(Table 2).

편평세포암종은 35예중 17예(48.6%), 선암종은 34예중 25예(73.5%)로 높은 랑게르한스 세포 양성률을 보인 것에 비해 대세포암종은 7예 중 1예에서만 국소적인 랑게르한스 세포 침윤을 볼 수 있었다.

소세포암종 5예와 비전형성 유암종 1예를 포함한 신경내분비종양에서는 특이하게도 모두 랑게르한스 세포 침윤을 볼 수 없었다. 선암종의 경우 특히 폐 변연부에서 발생한 예에서 랑게르한스 세포 침윤이 뚜렷한 경향을 보였으며(Fig. 1) T림프구의 동반침윤이 폐암 종내 침윤 랑게르한스 세포 주위에서 관찰되나 이 역시 변연부 폐선암종에서 특히 현저하였다(Fig. 2). 리소자임(lysozyme)에 양성을 나타내는 조직구는 거의 대부분의 폐암유형에서 랑게르한스 세포와는 달리 종양조직내부가 아닌 종양 주변에 주로 침윤하는 경향을 보였다(Fig. 3).

3) 추적조사 결과

추적조사를 실시한 72예 전체 환자의 5년 생존률은 48%였으며 stage I이 61.9%, stage II가 51.9%, stage IIIA가 27.8%였다.

전체 환자 72예에서 랑게르한스 세포 침윤 여부에 따른 5년생존률 및 평균생존기간, 중간생존기간의 차이는 없었으며 폐암의 각 병기에 있어서 랑게르한스

Table 1. Histologic types of lung cancers

Histologic type	No. of cases
Squamous cell carcinoma	35
Adenocarcinoma	34
Large cell carcinoma	7
Small cell carcinoma	5
Atypical carcinoid	1
Carcinosarcoma (sacromatoid carcinoma)	1
Total	83

Table 2. Distribution of langerhans cells in various subtypes

Histologic type	No. of cases	%
Squamous cell carcinoma	17/35	48.6%
Adenocarcinoma	25/34	73.5%
Large cell carcinoma	1/7	14.3%
Small cell carcinoma	0/5	0.0%
*Atypical carcinoid	0/1	0.0%
Carcinosarcoma	0/1	0.0%
Total	43/83	51.8%

Fig. 1. S100+ Langerhans cells in peripheral adenocarcinoma Note irregularly shaped nuclei and dendritic cytoplasmic process.

Fig. 2. Marked infiltration of T lymphocytes within adenocarcinoma.

세포 침윤 여부에 따른 5년 생존률과 평균생존기간의 통계적 의의 있는 차이는 없었다. 추적조사가 가능했던 31예의 선암에서는 5년 생존률이 랑게르한스 세포 침윤이 있는 경우 49.9% 없는 경우 37.5%, 평균생존기간은 61.6개월과 42.6개월로 랑게르한스세포 침윤이 있는 경우가 길었으나 통계적 의의는 없었다($p=0.46$)

Fig. 3. Lysozyme positive macrophages confined to the tumor supporting connective tissue.

Table 3. Follow-up results according to the infiltration of langerhans cells

	Langerhans cells	5 year survival Rate(%) Mean ± SE	Mean survival time(months) Mean ± SE	Median survival time(months) Mean ± SE	p-value
Total (N=72)	- (N=30)	43.3 ± 9.1	50.4 ± 8.3	22.0 ± 10.3	0.55
	+ (N=42)	50.0 ± 8.2	59.2 ± 7.0	64.0 ± 16.3	
stage I (N=26)	- (N= 9)	55.6 ± 16.6	60.3 ± 14.1	-	0.50
	+ (N=17)	64.5 ± 13.5	78.3 ± 10.4	-	
stage II (N=13)	- (N= 6)	66.7 ± 19.3	68.1 ± 18.7	-	0.60
	+ (N= 7)	42.9 ± 18.7	53.6 ± 2.6	50.0 ± 2.6	
stage IIIA (N=33)	- (N=15)	26.6 ± 11.4	35.9 ± 10.4	14.5 ± 3.9	0.72
	+ (N=18)	30.5 ± 11.9	41.4 ± 9.4	18.5 ± 13.8	
Adenoca. (N=31)	- (N= 8)	37.5 ± 17.1	42.6 ± 13.5	14.5 ± 5.7	0.5 ²
	+ (N=23)	49.9 ± 10.9	61.6 ± 9.6	72.0 ± -	

SE: Standard error of mean

(Table 3).

고 찰

최근 폐암은 급격한 증가 추세를 보여 1994년 국내

자료에 의하면 한국 남성의 경우 위암 간암 등과 함께 빈발하는 악성종양으로 보고되고 있다³⁾. 선진제국에서도 발생빈도가 가장 높은 악성종양으로 꼽히는 폐암은 미국의 예에서 1987년 이래 남녀 공히 가장 높은 암

치사율을 나타내는 악성종양으로 보고되고 있는데 유방암 등, 타 장기의 암은 현대의학의 급속한 발전으로 상당한 치료성과를 보았으나 폐암의 경우에는 아직도 현저한 5년 생존율 향상이 없다¹⁰⁾ 폐암을 현재까지의 최신 치료법에 의거 치료하여도 전체적으로 약 50% 정도에서 재발하며 동일한 병기에서도 수술후 생존율에 개인별 차이가 있는 것을 볼 때 이미 알려진 직 유형, 조직학적 분화도, 유사분열지수(mitotic index) 등의 형태학적 예후인자와 임상적 병기와는 또 다른 별개의 예후인자를 상정해 볼 수 있다고 생각된다. 현재 폐암에서는 그 TNM system에 기초한 임상병리학적 병기가 가장 유력한 예후인자 (predictor of survival)로 간주¹¹⁾되어 최선의 치료방법은 특히 병기 1 및 2기와 같은 초기에는 수술적 제거로 생각되고 있다. 그러나 T1 N0 M0와 같은 임상병기에서는 수술적 완전제거가 가능함에도 5년 추적기간 동안 20 내지 35%의 환자는 결국 사망하는 것으로 보고되고 있다¹²⁾. 그동안 폐암환자의 예후 결정요인으로 널리 통용되는 일상생활상태(performance status), 연령, 임상병기(TNM staging)같은 변수도 실제에서는 재발가능성이 높은 환자를 명확히 구분하지 못하여 Mountain¹³⁾은 TNM system에 의한 임상병리학적 병기의 생물학적 의미를 증진시키기 위하여도 장기생존 예측인자를 새로이 찾아야 할 것이라고 역설한 바 있다.

이와같이 현재 고식적인 폐암의 조직학적 유형 및 등급결정은 신뢰할만한 예후인자가 못되어 고작 무병간격(disease-free interval) 또는 1년 생존율 알려주는 정도에 머무르고 있다¹⁴⁾. 따라서 최근의 현저한 분자생물학적 지식과 기법의 발달로 암종조직에 직접 적용하여 암종의 생물학적 행태를 알 수 있게 되어 폐암종의 경우 일부 조직학적유형을 대상으로 예후에 초점을 맞춘 임상병리학적 연구가 뒤따르게 되었다^{15,16)}.

폐는 면역학적으로 활발한 장기이므로 효과적인 부세포(accessory cell)가 필요하여 수지상세포(dendritic cell)의 일종인 랑게르한스 세포¹⁷⁾가 당연히 그리고 흔히 존재하리라 생각되지만 실제로 정상적인 폐에서는 거의 볼 수 없다⁹⁾. 랑게르한스 세포가 폐에서 최초로 발견된 것은 Basset¹⁸⁾에 의해 기관지폐포성 선암종(bronchiolo-alveolar carcinoma)에서 였으며 그 뒤를 이어 Hammar¹⁹⁾도 전자현미경적 연구

를 통하여 다수의 폐암종에서 발견하였으나 모두 변연부 선암종에서만 관찰되었다고 하였다. 그러나 선암종 이외의 조직학적 유형에서 발견하였다는 연구도 보고 되었으며^{8,20)}, 폐의 편평세포암종에서도 관찰하였다는 최초의 보고⁹⁾도 뒤따랐다.

본 연구에서 랑게르한스 세포는 주로 단독세포의 형태로 종양조직내에서 관찰되었으며 S-100 단백질에 의해 수지상 돌기를 뚜렷이 보이는 세포로 비교적 쉽게 인지되어 일부 학자의 우려⁹⁾와 달리 전술한 방법에 의거 여타 대식세포와는 용이하게 구별되었고 동시에 시행한 리소자임 면역 염색으로 재확인할 수 있었다.

본 연구에서도 Hammar²¹⁾의 연구보고와 마찬가지로 랑게르한스 세포가 선암종의 73.5%에서 관찰되었으며 편평세포암종에서는 48.6%로 훨씬 출현빈도가 낮았고 소세포암종 3 예 및 비전형성유암종(atypical carcinoid) 1예를 포함한 신경내분비종양에서는 비록 종례수가 소수이기는 하나 전혀 관찰되지 않았다. Coli²²⁾은 19예의 폐암종을 면역조직화학적 방법에 의해 랑게르한스 세포를 검색하였으나 소수에서 밖에 발견할 수 없었다고 하며 일반적인 폐암의 불량한 예후를 이와 관련지어 유추하였다. 이에 반해 Fox⁹⁾의 연구에서는 5예의 소세포폐암 중 3예에서 랑게르한스 세포 침윤이 관찰되었다고 하였다. 소세포폐암은 거의 대부분 수술적 치료보다는 항종양화학요법으로 치료하기 때문에 충분한 조직검체를 확보하기 어려우나 소세포폐암의 일관된 불량한 예후를 볼때 소세포폐암종내 랑게르한스세포의 침윤에 관한 형태학적 연구는 보다 많은 증례를 이용하여 좀 더 시행해 볼 가치가 있다고 생각된다.

선암종은 그 아형 중에서도 비점액성 기관지폐포성 선암종에서 특히 랑게르한스 세포가 다수 관찰되는 이유는 종양세포에서 생성분비되는 종양항원 때문으로 보는 견해²³⁾도 있었으나 아직 명확히 규명된 바 없다²⁴⁾.

인체면역계에서 랑게르한스세포의 역할은 전부 확실히 밝혀진 바 없고 인체에서 발생한 종양에서도 그 역할은 불명이며 다만 T 림프구에 항원을 전달함으로써 T 림프구 활성화에 기여할 것으로 추정되고 있다²⁵⁾. 그러므로 랑게르한스 세포가 악성종양조직내에서 다수 관찰된다면 종양에 대한 항면역반응에 관여하여 예후에 좋은 영향을 미칠 수 있을 것이라는 추론이 가능하다. 또 실제로 비인두암, 위암 갑상선유두암^{26,27,28)}에서

이것이 반영되었고 초기 폐선암종에서도 예후에 좋은 영향을 주었다는 보고²⁰⁾가 있다. 그러나 본 연구에서는 추적조사를 실시한 72예에서 랑게르한스 세포 침윤 여부에 따른 5년 생존율 및 평균생존기간에 차이가 없었다. 또 비록 폐암의 조직학적 유형과 수술 당시 병기를 아울러 연결지어 따져 보지는 않았으나 각 병기에 있어서 랑게르한스 세포 침윤에 따른 생존율이나 생존기간의 유의할만한 한 신장은 없었다. 그리고 폐선암종에서도 랑게르한스 세포 침윤이 있는 경우 5년 생존율 및 평균생존기간이 없는 경우보다 분명히 길었으나 통계적 의의는 없었는데 본 연구에서는 수술 당시의 병기를 고려하지 않은 것도 병기결정의 정확여부와 함께 이와같은 차이의 한 이유가 될 것으로 추정된다. Hammar²⁹⁾는 기관지폐포성선암종의 전이병소에서도 랑게르한스 세포가 다수 존재하는 것을 볼 때 랑게르한스 세포 침윤의 예후에 끼치는 영향에 대해 전술한 연구보고와 달리 확실하지 않다고 하였다. Fox등도³⁾ 이와 비슷한 연구결과를 보고하여 향후 이에 대해 훨씬 많은 증례를 이용한 임상병리학적 연구가 필요하다고 생각된다.

이와같이 본 연구에서 처럼 현대 분자생물학적 기법으로 실용화된 표지(marker)를 이용하는 면역조직화학적 방법이 크게 흥미하는데도 단순하고도 기본적인 조직염색상에서 형태계측기법을 구사하여 비록 특정 유형 즉 편평세포암종에 국한되나 종양세포핵의 크기를 계측하여 폐암종의 예후에 관하여 유의한 결과를 도출한 연구보고^{30,31)}가 있어 이와같은 형태학적 접근에도 향후 추시가 있어야 할 것으로 사료된다.

최근 30년 동안 이처럼 높은 발생률과 암치사율의 폐암을 조기발견 또는 예방함에 있어 혁혁한 발전은 없었으며 다만 치료에 있어서 5%에 불과하였던 완치율이 13%로 높아진 것이 전부이다. 이와같이 조기발견과 치료가 대단히 어려운 탓으로 폐암의 예방, 조기진단(발견), 이의 전신적인 치료에 관한 획기적인 전환이 절실한 형편인 바 다행히도 최근들어 폐암종의 생물학적 특성에 관한 기초적연구가 큰 진전을 보아 조기 암진단에 유용한 분자표지(molecular markers) 등의 임상적용이 조만간 가능할 것으로 관망되고 있다.^{32,33)}

결 론

절제된 원발성폐암종 83예의 조직검체를 대상으로 면역조직화학적 염색에 의해 폐암조직내 랑게르한스 세포 및 T 림프구의 침윤여부와 그 양상을 조직학적 유형에 따라 상호 비교관찰해 보고 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 조직학적 유형중 선암종에서 랑게르한스 세포가 가장 흔히 그리고 가장 많이 관찰되었으며 다시 변연부 선암종 특히 기관지폐포성선암종에서 더욱 현저하였다. 소세포암종 5예와 비전형성 유암종 1예를 포함한 신경내분비종양에서는 특이하게도 모두 랑게르한스 세포 침윤을 볼 수 없었다.

2) T림프구의 동반침윤이 폐암종내 침윤 랑게르한스 세포 주위에서 관찰되나 이 역시 변연부 폐선암종에서 특히 현저하였다. 리소자임(lysozyme)에 양성을 나타내는 조직구는 거의 대부분의 폐암유형에서 랑게르한스 세포와는 달리 종양조직내부가 아닌 종양 주변에 주로 침윤하는 경향을 보였다

3) 랑게르한스 세포 침윤 여부에 따른 5년 생존율 및 평균생존기간, 중간생존기간의 차이는 없었으며 폐암의 각 병기별로도 랑게르한스 세포 침윤 여부에 따른 5년생존률과 평균생존 기간의 통계적 의의 있는 차이는 없었다. 선암종 31예에서는 5년생존율이 랑게르한스 세포 침윤이 있는 경우에서 침윤이 없는 경우보다 다소 길었으나 통계적 의의는 없었다.

이상의 결과로 보아 항종양면역반응에 관여하는 것으로 알려진 랑게르한스 세포의 폐암종내침윤은 폐암의 실제 임상병리학적 병기와 관련지어 좀 더 광범위한 병리조직학적 연구로 특히 선암종 및 신경내분비종양에서 그 예후에 미치는 생물학적 의의를 추구하여야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Boring CC, Squires TS, Tong T: *Cancer Statistics, 1992. CA Cancer J Clin* 42: 19, 1992
 2) Boring CC, Squires TS, Tong T: *Cancer Statistics, 1993. CA Cancer J Clin* 43: 7, 1993
 3) 통계청: 사망원인통계연보(1994)

- 4) 김일순, 오희철, 김희옥등: 강화암등록사업(1983-1992) (미발표자료)
- 5) Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB: *Impact of early detection on the clinical course of lung cancer. Surg Clin North Am* **67**: 909, 1987
- 6) Thomas P, Rubinstein L, Lung Cancer Study Group: *Cancer recurrence after resection: T1No non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg* **49**: 242, 1990
- 7) James RD, Davey AT: *Mitotic index in carcinoma of the lung. Lancet* **2**: 852, 1979
- 8) Nakajima T, Kodama T, Tsumuraya M, Shimosato Y, Kameya T: *S-100 protein-positive Langerhans cells in various human lung cancers, especially in peripheral adenocarcinomas. Virchows Arch[Pathol Anat]* **407**: 177, 1985
- 9) Fox SB, Jones M, Dunnill MS, Gatter KC, Mason DY: *Langerhans cells in human lung tumors: an immunohistological study. Histopathology* **14**: 269, 1989
- 10) Harpole DH: *Prognostic issues in non-small cell lung cancer. Chest* **107**: 267s, 1995
- 11) Greenberg SD, Fraire AE, Kinner BM, Johnson EH: *Tumor cell type versus staging in the prognosis of carcinoma of lung. Pathol Annu* **22**: 387, 1987
- 12) Takise A, Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Suemasu K: *Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. Cancer* **61**: 2083, 1988
- 13) Mountain CF: *A new international staging systems for lung cancer(review). Chest* **89**: 225s, 1986
- 14) Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong JG: *Cancer of the Lung in DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA eds., Cancer Principles & Practice of Oncology. 4th edit., Philadelphia: JB Lippincott Co. 673, 1993*
- 15) Silini EM, Bosi F, Pellegata NS, Volpato G, Romano A, Nazari S, Tinelli C, Ranzani GN, Solcia E, Fiocca R: *K-ras gene mutations: an unfavorable prognostic marker in stage I lung adenocarcinoma. Virchows Archiv* **424**: 367, 1994
- 16) Casson AG, McCuaig S, Craig I, Ayed A, Inculet R, Kerkvliet N, O'Malley F: *Prognostic value and clinicopathologic correlation of p53 gene mutations and nuclear DNA content in human lung cancer: A prospective study. J Surg Oncol* **56**: 13, 1994
- 17) Toews GB: *Pulmonary dendritic cells: Sentinels of lung-associated lymphoid tissues. Am J Respir Cell Mol Biol* **4**: 204, 1991
- 18) Basset F, Soler P, Wyllie L, Abelanet R, Le Charpentier M, Kreis B, Breathnach AS: *Langerhans cells in a bronchiolar-alveolar tumor of lung. Virchows Arch A Path Anat and Histol* **362**: 315, 1974
- 19) Hammar SP, Bockus D, Remington F, Hallman KO, Winterbauer R, Hill LD, Bauermeister DE, Jones HW, Mennemyer RP, Wheelis RF: *Langerhans cells and serum precipitated antibodies against fungal antigen in bronchiolo-alveolar cell carcinoma: possible association with pulmonary eosinophilic granuloma. Ultrastruct. Pathol* **1**: 19, 1980
- 20) Furukawa T, Watanabe S, Kodama T, Sato Y, Shimosato Y, Suemasu K: *T-zone histiocytes in adenocarcinoma of the lung in relation to post-operative prognosis. Cancer* **56**: 2651, 1985
- 21) Hammar SP, Bockus D, Remington F, Bartha M: *The widespread distribution of Langerhans cells in pathologic tissues: an ultrastructural and immunohistochemical study. Hum Pathol* **17**: 894, 1986
- 22) Coli A, Bigotti G, Cione T: *Langerhans cell and HLA class II molecules distribution in lung carcinoma. J Nucl Med Allied Sci* **34**: 185, 1990
- 23) Mohr JA, Nordquist RE, Rhoades ER, et al: *Alveolar cell carcinoma-like antigen and antibodies in patients with alveolar cell carcinoma and other cancers. Cancer Research* **34**: 1904, 1974
- 24) Axiotis CA, Jennings TA: *Observations on bronchiolo-alveolar carcinomas with special emphasis on localized lesions. A clinicopathological, ultrastructural, and immunohistochemical study of 11 cases. Am J Surg Pathol* **12**: 918, 1988
- 25) Wolff K, Stingl G: *The langerhans cell. J Invest Dermatol* **80**: 17 suppl, 1983
- 26) Nomori H, Watanabe S, Nakajima T, Shimosato Y, Kameya T: *Histiocytes in nasopharyngeal carcinoma in relation to prognosis. Cancer* **57**: 100, 1986
- 27) Tsujitani S, Furukawa T, Tamada R, Okamura T, Yasumoto K, Sugimachi K: *Langerhans cells*

- and prognosis in patients with gastric carcinoma. Cancer 59: 501, 1987*
- 28) Schroeder S, Schwartz W, Rehpenning W, Loning T, Bocker W: *Dendritic/Langerhans cells and prognosis in patients with papillary thyroid carcinomas. Am J Clin Pathol 89: 295, 1988*
- 29) Hammar SP: *Common neoplasms. In: Dail DH, eds. Pulmonary Pathology. 2nd edit, New York: Springer-Verlag. 1994: 1123-1278*
- 30) Bernardi FDC, Capelozzi VL, Takagaki TY, Younes RN, Saldiva PHN: *Usefulness of morphometric evaluation of histopathologic slides in predicting long-term outcome of patients with squamous cell carcinoma of the lung a preliminary report. Chest 107: 614, 1995*
- 31) Ladekarl M, Boek-Hansen T, Henrik-Nielsen R, Mouritzen C, Henriques U, Sorensen FB: *Objective malignancy grading of squamous cell carcinoma of the lung stereologic estimates of mean nuclear size are of prognostic value, independent of clinical stage of disease. Cancer 76: 797, 1995*
- 32) Bunn PA: *Future directions in clinical research for lung cancer. Chest 106: 399s, 1994*
- 33) Mulshine JL, Scott F: *Molecular markers in early cancer detection new screening tools. Chest 107: 280s, 1995*
-