

진행성 위암에서 종양 연관성 대식세포, 비만세포, 가지세포의 침윤과 임상-병리학적 인자와의 연관성

중앙대학교 의과대학 용산병원 외과학교실

이 승 범 · 지 경 천

목적: 신생혈관형성은 암의 증식, 침습, 전이에 있어 중요한 과정이며 위선암에서 대식세포, 비만세포는 혈관내피세포성장인자를 통한 신생혈관형성 작용을 보이고 가지세포는 혈관내피세포성장인자에 의해 기능이 억제된다. 이들 세포의 조직 침습이 조직병리 및 임상예후와 어떤 상관관계를 가지는지 알아보고자 한다.

대상 및 방법: 1999년 1월부터 2002년 12월까지 진행성 위암으로 위절제술을 받은 환자 중 79명을 대상으로 하여 파라핀 포매 조직을 이용하여 대식세포, 비만세포, 가지세포 및 미세혈관에 대한 면역조직화학 염색을 실시하고, 이들의 발현과 임상병리 및 생존율에 대한 분석을 실시하였다.

결과: 대식세포의 수는 분화도가 낮을수록, 조직침습이 깊을수록, 림프절전이 많을수록 유의하게 감소하였으나($P < 0.05$), 미세혈관 밀도 및 생존기간의 차이는 보이지 않았다. 비만세포와 가지세포의 침윤 정도는 조직병리 및 생존율과의 연관성을 보이지 않았다.

결론: 종양연관성 대식세포가 위암환자에 있어 예후인자로 가치를 가질 수 있을 것인지와 대식세포의 침습부위에 따른 임상적 관련성에 대해 좀 더 세부적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심 단어: 위암, 대식세포, 비만세포, 가지세포

서 론

위암은 한국에서 발생하는 악성종양 중 폐암에 이어 두 번째의 발생률을 보이는 질환으로, (1) 질병의 발생기전에 대한 연구뿐만 아니라 신뢰성 있는 예후인자를 규명하는 것이 임상적으로 중요하다. 현재까지 위암의 예후에 중요한 역할을 하는 것으로 조직 침윤정도, 림프절 전이, 타 장

책임저자: 지경천, 서울시 용산구 한강로 2가
중앙대학교 의과대학 용산병원 외과학교실, 140-756
Tel: 02-748-9874, Fax: 02-793-1042
E-mail: kcchi@cau.ac.kr

접수일: 2005년 8월 17일, 게재승인일: 2005년 9월 14일

본 논문은 중앙대학교 교수연구비 지원 논문임.

본 논문은 제19회 대한위암학회 춘계학술대회 포스터 발표논문임.

본 논문은 제6회 국제위암학회 포스터 발표논문임.

기로의 전이 유무 등이 있으나, 같은 병기라도 종양세포의 생물학적 성상에 따라 예후의 차이가 있을 수 있다. 최근 종양과 관련하여 신생혈관이나 조직에 침윤된 여러 가지 세포에 대한 연구를 통하여 보다 다양한 예후 인자를 발견하고자 노력하고 있다. 악성종양의 성장과 증식 및 원격전이에는 신생혈관형성이 필수적이며 혈관형성정도를 나타내는 미세혈관밀도(microvessel density)가 유방암, 자궁경부암, 폐암 등(2-5) 여러 인체 암에서 국소 또는 원격전이의 가능성을 예측할 수 있는 척도로 널리 이용되고 있다. 암의 혈관형성과정은 종양세포, 종양주변부위 환경의 대식세포, 비만세포 혹은 다른 내재된 세포에서 분비하는 cytokine이나 성장인자에 의해 매개된다고 알려져 있다.(6)

종양의 신생혈관형성에 있어 중추적 역할을 한다고 알려진 대식세포는 단핵구에서 기원하는 세포로 주 기능은 포식작용에 의한 이물질의 청소작용과 면역학적으로 항원제시 기능을 담당한다. 종양에서의 대식세포의 역할은 혈관내피세포의 활성화와 증식에 관여하는 각종 조절물질을 방출하여 새로운 혈관형성을 촉진시키며 종양세포의 침윤에도 관여한다고 알려져 있다.(7)

비만세포는 기질 금속단백분해효소, 트립타제와 키마제 등 단백질 분해효소뿐 아니라 혈관내피세포성장인자와 같은 강력한 신생혈관형성물질을 생산하여 혈관형성을 촉진한다.(8,9)

가지세포는 단핵구-대식세포 계열에 속하는 세포로 종양 항원의 발현과 종양에 대한 면역반응을 유도하는데 중요한 역할을 수행한다. 이전의 위암, 폐암, 비인후암, 식도암, 자궁경부암에 관한 연구들에서는 가지세포의 침윤 정도와 환자의 생존율이 비례하는 것으로 나타났다.(10-12) 최근의 연구에서는 혈관내피세포성장인자가 가지세포의 기능적 분화를 억제한다는 보고가 있었다.(13) 따라서 종양 내 대식세포, 비만세포 및 가지세포의 침윤 정도는 혈관내피세포의 증식을 촉진하는 혈관형성인자의 생성과 더불어 종양 면역을 억제하는 연관성을 보일 수 있으므로 종양의 성장과 전이 등 악성종양의 예후결정인자의 하나로 검토될 수 있다고 생각한다.

본 연구는 위선암중에서 종양 내 대식세포, 비만세포 및

가지세포의 침윤을 조사하고 미세혈관밀도와 기왕의 예후 결정인자 및 생존율과의 연관성을 조사하여 예후인자로서의 가능성을 알아보려고 하였다.

방 법

1) 연구 재료

연구 대상은 1999년 1월부터 2002년 12월까지 위절제술을 시행 받고 진행성 위암종으로 진단된 예 중에서 조직학적 진단이 선암종이고 추적조사가 가능하였던 79예를 대상으로 하였다.

2) 연구 방법

(1) **임상기록 검토:** 환자의 임상기록을 재검토하여 성별, 연령, 림프절 전이 유무 및 종양의 침윤도 등을 조사하였다.

(2) **병리학적 검색:** 조직학적 분화도는 대한병리학회 위암취급규정에 의거 선암종을 고분화형, 중분화형, 저분화형으로 분류하였다. 종양의 침윤에 따른 분류는 UICC에서 정한 분류법을 적용하였다.

(3) **면역조직화학 염색 및 Toluidine blue 염색:** 파라핀 포매조직을 두께 4~5 μm으로 절편으로 박절하고 xylene으로 5분간 3회 탈파라핀시킨 후 무수 알코올, 90%, 75% 및 50% 에탄올에 각각 2분씩 처리하여 흡수시켰다. 조직 절편에 있는 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 0.3% hydrogen peroxide-methanol에 10분간 처리 후 증류수로 세척하였다. 절편을 50 mM Tris 완충용액(TBS, pH 7.5)으로 수세 후 비특이적 항원을 제거하기 위해 30분간 염소혈청과 반응시켰다. 여분의 용액을 제거한 후 위선암 조직 내 미세혈관밀도와 CD68 양성 대식세포, 가지세포를 확인하기 위해 일차항체로 anti-human CD34 (mouse monoclonal, 1 : 200, Santa Cruz, UK), anti-human CD68 (mouse monoclonal, 1 : 100, Zymed Co. USA), anti-S-100 protein (mouse monoclonal, 1 : 100, Zymed Co. USA)을 사용하여 통상적인 면역조직화학 염색을 실시하였고 음성 대조군은 일차항체 대신 식염수로 처리하였다. Toluidine blue 염색은 통상적인 조직처리과정 후 0.1% toluidine blue를 5분 동안 반응시키고 탈수 및 크실렌 처리한 후 봉입하여 현미경으로 관찰하였다.

(4) **염색의 평가 및 통계학적 분석:** 미세혈관밀도의 측정 은 먼저 미세혈관이 가장 풍부한 부위(microvascular hot spot) 3개를 선택하여 200배 시야(0.68 mm²)에서 미세혈관의 수를 측정하였다. 미세혈관 수에서 적혈구의 직경보다 8배 이상의 직경을 가지거나 근육층을 가지는 큰 혈관은 제외하였으며, CD34에 양성이고 혈관내강의 존재 유무와는 상관없이 인접 세포군과 명백하게 분리되어 있는 단일 내피세포 혹은 내피세포집락은 한 개의 혈관으로 인정하였다. CD68 (+) 대식세포와 S-100단백(+) 가지세포, 비만세포는 종양조직 내 및 주변에서 세포의 밀도가 가장 높은

세 부분을 선택하여 광학현미경의 200배 시야에서 수를 세어 수치화하였다. 통계학적 분석은 Window용 SPSS (version 8.0) 통계 프로그램을 이용하여 t-test를 실시하여, P값이 0.05 이하일 때를 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1) 대상 환자의 임상 및 병리조직학적 소견

총 79예의 남녀비율은 각각 55명과 24명이었고, 평균 나이는 59.5세였으며, 임상 및 병리학적 소견은 Table 1에 정리

Table 1. Correlation between macrophages, S-100 protein (+) dendritic cells, mast cells, microvessel density (MVD) and clinicopathologic variables

	Macrophages (No./×200)	Dendritic cells (No./×200)	Mast cells (No./×200)
Differentiation			
Well (n=5)	66.00±21.27	25.40±14.81	30.40±13.45
Moderately (n=30)	66.37±24.39	28.43±10.95	25.93±11.17
Poorly (n=44)	56.23±26.05	27.41±11.19	25.16±11.45
P-value	NS	NS	NS
Depth of invasion			
T2 (n=35)	72.14±26.09	28.83±11.65	26.71±11.90
T3 (n=42)	49.83±19.69	26.83±10.70	24.74±11.14
T4 (n=2)	34.00±12.73	25.00±19.80	31.50±7.78
P-value	0.002	NS	NS
LN metastasis			
N0 (n=23)	67.78±18.63	30.70±10.99	27.26±13.92
N1 (n=24)	63.54±32.37	24.83±10.52	25.96±12.09
N2 (n=15)	58.47±22.17	30.53±13.90	21.93±8.48
N3 (n=17)	49.06±22.18	25.06±8.80	26.94±8.56
P-value	0.018	NS	NS
Distant metastasis			
M0 (n=76)	60.39±25.73	27.36±11.15	25.66±11.43
M1 (n=3)	68.33±14.01	35.67±11.37	29.00±11.53
P-value	NS	NS	NS
Stage			
I (n=16)	72.00±17.36	30.00±10.83	26.19±14.17
II (n=19)	71.11±30.45	28.79±11.18	28.26±11.73
III (n=25)	52.88±23.01	26.84±13.15	22.76±10.86
IV (n=19)	51.05±22.24	25.68±8.91	26.95±8.87
P-value	0.002	NS	NS
MVD			
≤76 (n=42)	57.12±22.54	26.60±10.47	24.90±10.90
>76 (n=37)	64.76±28.01	28.89±12.01	26.78±11.98
P-value	NS	NS	NS
Mean (n=79)	60.70±25.37	27.67±11.20	25.78±11.38

*NS = not significant.

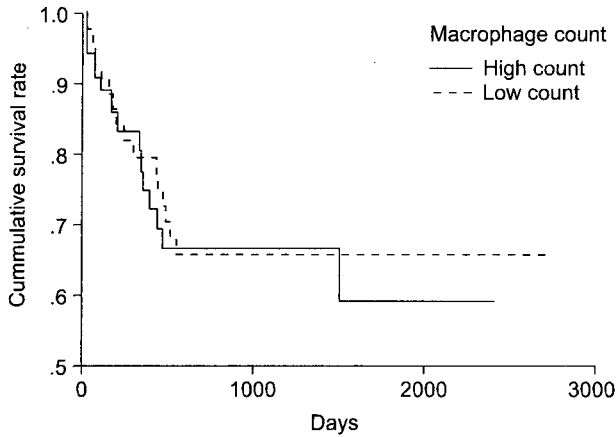


Fig. 1. Survival curve between two groups of macrophages count (low macrophage count and high macrophage count group, > 0.05).

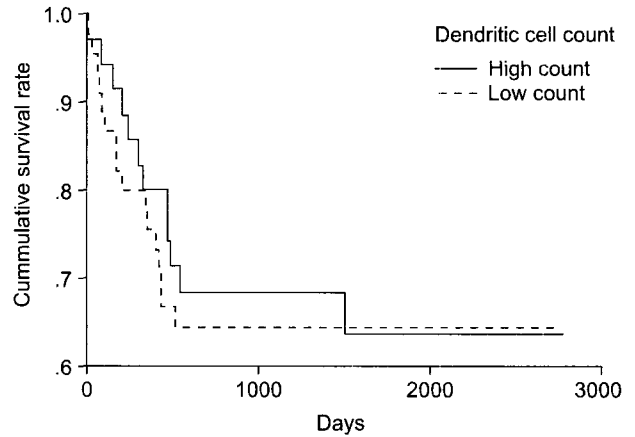


Fig. 2. Survival curve between two groups of dendritic cell count (low dendritic cell count and high dendritic cell count group, > 0.05).

하였다. 추적관찰 기간은 10일에서 5.8년으로 평균 3.08년이었으며 이 중 사망한 환자는 28명(35.0%)이었고 생존한 환자는 51명(65.0%)이었다.

2) 대식세포, 가지세포와 비만세포 수

CD68의 면역조직화학 염색에 의하여 세포질에 갈색으로 염색되는 대식세포를 종양 및 위점막의 간질에서 관찰하였다. 광학현미경 200배 시야에서 측정된 대식세포의 수는 평균 60.70 ± 25.37 이었으며, 조직학적 등급과는 연관성이 없었고, 종양의 침윤깊이에 따라서는 T2에서 T4로 침윤깊이가 증가할수록 각각 72.14 ± 26.09 , 49.83 ± 19.69 , 34.00 ± 12.73 으로 종양세포의 침윤 정도와 비례하여 유의하게 대식세포의 수가 감소하였다($P=0.002$).

림프절 전이와의 연관성에서는 전이가 없는 군에서는 평균 67.78 ± 18.63 , N1에서는 평균 65.60 ± 33.32 , N2에서는 평균 58.47 ± 22.17 , N3에서는 평균 42.65 ± 16.94 로 종양의 림프절 전이 정도에 비례하여 통계적으로 유의하게 대식세포의 수가 감소하였다($P=0.018$). 병기에 따른 대식세포의 수는 stage I에서 IV로 진행됨에 따라 72.00 ± 17.36 , 71.11 ± 30.45 , 52.88 ± 23.01 , 51.05 ± 22.24 로 병기가 증가함에 따라 대식세포의 수가 감소하였다($P=0.002$).

S-100단백 양성 가지세포는 세포질과 핵에 동시에 갈색으로 염색되는 세포로 종양과 주변조직의 간질에서 관찰되었다. 광학현미경 200배 시야에서 측정된 S-100 단백질 양성 가지세포의 수는 평균 27.67 ± 11.20 이었고, 조직학적 분화도, 종양의 침윤깊이, 림프절 전이 및 병기에 따른 수의 차이는 없었다.

비만세포의 수는 평균 25.78 ± 11.38 이었으며, 조직학적 분화도, 종양의 침윤깊이, 림프절 전이 및 병기에 따른 수의 차이는 없었다.

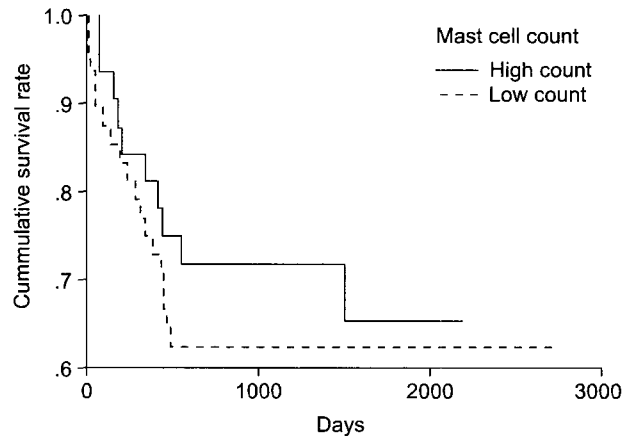


Fig. 3. Survival curve between two groups of mast cell count (low mast cell count and high mast cell count group, >0.05).

3) 미세혈관 수와 대식세포, 가지세포 그리고 비만세포 수의 상관관계

CD34의 면역조직화학 염색을 통하여 측정된 미세혈관 밀도는 평균 76.15 ± 29.35 였다. 미세혈관 밀도를 76 이하인 군과 76 초과인 두 군으로 나누어 대식세포, 가지세포, 비만세포의 수를 분석하여 보았지만 연관성은 없었다.

4) 대식세포, 가지세포, 비만세포 수와 생존기간의 분석

대식세포, 가지세포, 비만세포의 수와 생존기간의 관계는 Fig. 1~3에 제시하였다. 대식세포의 수치를 평균 미만과 평균 이상 군으로 나누어 비교하였을 때 각 군 간에 생존기간의 차이는 없었다. S-100 단백질 양성 가지세포의 경우는 평균 미만군에서 1,890일과 평균 이상군에서 1,939일로 S-100 단백질 양성 가지세포의 수가 많은 군에서 생존기간이 긴 것

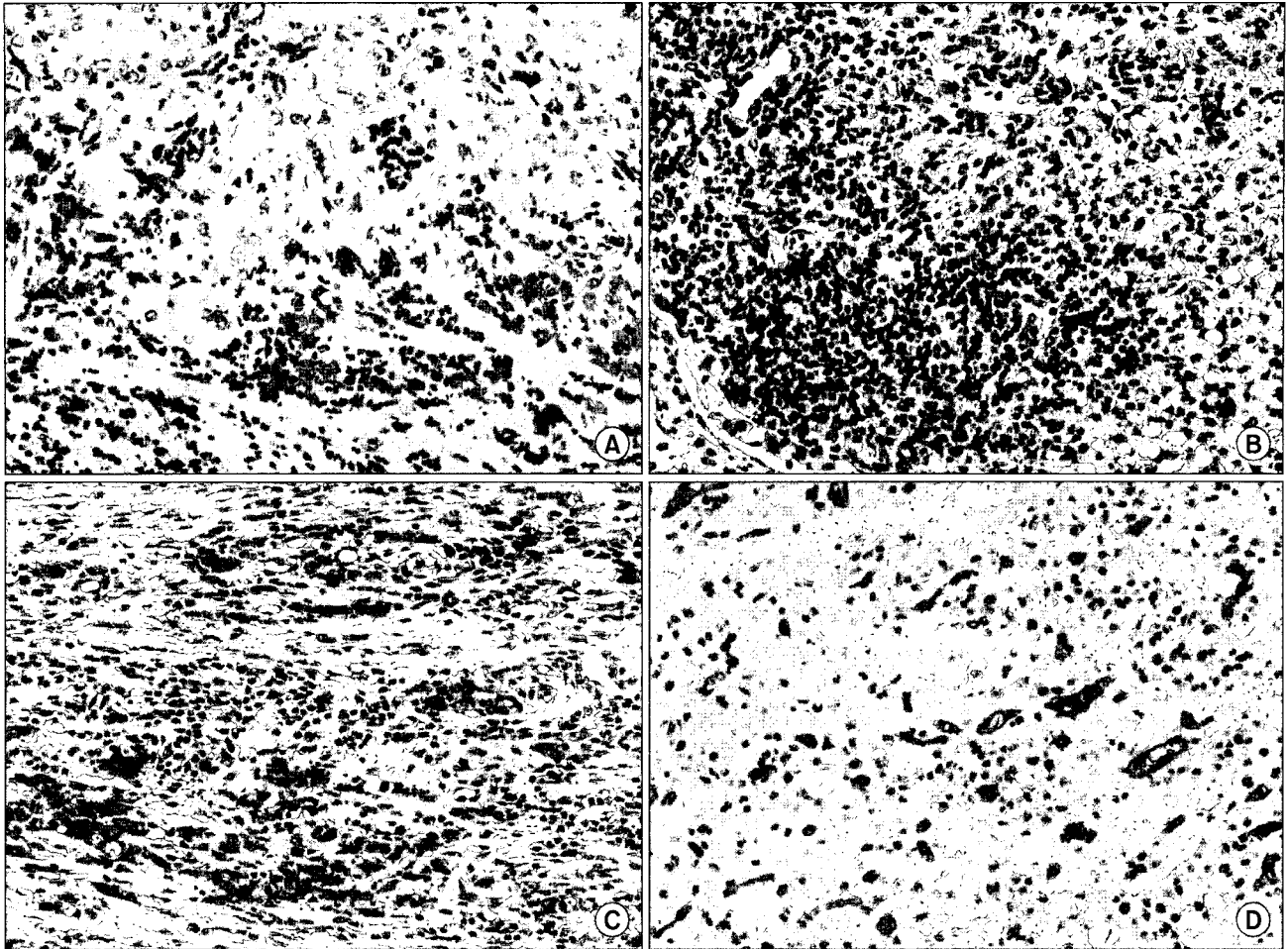


Fig. 4. A, B, C Various cell infiltration are noted in the tumor areas. (A) CD68-positive macrophages ($\times 200$, A, B, C), (B) S-100 protein-positive dendritic cells ($\times 200$, A, B, C), and (C) Mast cells ($\times 200$, Toluidine blue), (D) By immunohistochemical staining for CD34, newly formed microvessels are present in the tumor area ($\times 200$, A, B, C).

으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

고 찰

종양의 신생혈관형성에 있어 중추적 역할을 한다고 알려진 대식세포는 단핵구에서 기원하는 세포로 주 기능은 포식작용에 의한 이물질의 청소작용과 면역학적인 항원제시 기능이다. 대식세포가 종양에서 가지는 역할은 다음의 두 가지로 보고되어 있는데, 첫째, 활성화형의 대식세포는 종양 세포에 대해 직접 접촉 또는 TNF- α , nitric oxide같은 세포독성인자를 분비하여 종양세포를 죽이는 역할이며 둘째는 대식세포에서 각종 혈관형성 촉진물질을 분비하여 종양의 성장에 관여한다고 보고되어 있다.(15) Sheid 등(16)은 종양 주변에 침윤되어 있는 대식세포에서 혈관내피세포성장인자를 분비하여 종양의 혈행성 전이를 증가시켜 예후에 불량하게 작용한다고 하였다. 그러나 종양세포소(tumor nest)

에 대한 위치에 따라 다른 역할을 수행한다는 보고가 있으며(17) 실제로 유방암, 자궁경부암 등에서 대식세포의 침윤이 예후를 결정하는데 중요한 요소로 알려져 있지만 실험적으로 종양 내에 침윤한 대식세포의 수가 증가되면 오히려 전이에 억제적으로 작용한다는 보고도 있다. 본 연구에서는 대식세포의 침윤이 많을수록 종양의 침윤도와 림프절 전이가 감소하는 결과를 보였는데 이는 대식세포가 직접 접촉 또는 세포독성인자의 분비를 통해 항종양효과를 나타내었을 것으로 생각한다. 그러나 대식세포의 침윤도와 원격전이 여부는 통계학적으로 유의성을 나타내지는 않았는데($P > 0.05$), 이는 대상환자중 원격전이 예가 너무 적었던 영향이 있을 것으로 판단되므로 이를 위해서는 좀 더 많은 대상환자를 통한 연구가 필요하다. 최근 Satoshi 등(18)의 보고에 따르면 종양세포소내의 종양연관성 대식세포(nest tumor-associated macrophage)수와 종양세포 apoptosis는 강한 연관성을 보이지만 종양주변의 종양연관성 대식세포

(marginal tumor-associated macrophage)는 종양세포의 apoptosis와 상관없다고 보고하였다. 이는 대식세포의 침윤위치에 따라 다른 생리적 역할을 보일 수 있다는 것으로 본 연구에서는 이전의 연구들과 다르게 종양의 진행정도가 클수록 대식세포의 수가 감소하는 경향을 보인 것에 대한 하나의 설명이 될 수 있다. 이를 확인하기 위해 향후의 연구에서는 대식세포의 침윤 위치에 따른 구분이 필요하다. 대식세포가 신생혈관형성에 중요한 역할을 한다고 알려져 있는 바와는 달리 본 연구에서는 미세혈관밀도의 정도와 대식세포의 수와는 연관성이 관찰되지 않았다.

비만세포는 주로 알러지성 염증이나 섬유화 등 만성염증 반응에 작용하는 세포로 알려져 있으며 두 가지 형태로 나뉘는데 TC형 비만세포는 피부와 위장관 점막하층에서의 주된 형태로 분비과립내에 트립타제, 키마제, mast cell carboxypeptidase를 포함하고 있으며 T형 비만세포는 과립 내에 트립타제만을 포함하며 위장관점막에서의 주된 형태이다.(19) 일부 종양에서 종양주변의 비만세포 침윤이 종양의 성장에 관여하는 것으로 알려져 있어 종양에서의 비만세포의 역할이 강조되고 있다. Caruso 등(20)에 의하면 비만세포와 그 과립산물들이 종양혈관의 재구성에 중추적 역할을 한다고 보고하였다. 또한 Takanami 등(21)은 폐선암에서 비만세포의 침윤과 신생혈관밀도의 상관관계에 대해 보고하였다. 보고에 따르면 혈관형성에 관여하는 비만세포의 기전은 비만세포에서 분비되는 heparin, tumor necrosis factor-alpha 등과 더불어 최근에는 후두암에서 비만세포의 역할이 혈관내피세포성장인자의 생성과 관계된다는 사실이 알려져 있다. 본 연구에서는 종양의 분화도, 종양의 침윤정도, 림프절 전이, 미세혈관밀도 등과 통계적인 유의성이 없었다.

가지세포는 강력한 항원발현세포로서 T 림프구의 활성화를 일으키는 것으로 알려져 있고 종양세포를 제거하는데 중요한 역할을 한다. 현재까지 알려진 가지세포 표식자로는 S-100 protein, OKT, Fc-IgG 수용체, Ia 등이 있다. Furukawa(22)는 폐선암에서 미분화암보다는 중등도분화암 및 고분화선암에서 가지세포가 더 많이 존재한다고 하였다. 위암과 관련하여 Tsujitani 등(23)은 병기 III의 위선암중에서 T영역 조직구의 밀도와 예후에 관하여 유의 있는 결과를 보고하였다. 본 연구결과에서는 가지세포 침윤이 조직침습 정도, 림프절 전이, 원격전이 및 미세혈관 밀도 등에 있어 유의한 차이를 보이지 않았는데 이런 상이한 결과가 나타난 데는 종양과 무관한 위의 염증반응에 대한 가지세포 침윤과 위암자체의 체내 면역 반응에 해당되는 가지세포 침윤을 선택적으로 구분하기 어렵기 때문이라고 생각한다.

결 론

진행성 위선암중에서 종양 내 대식세포, 비만세포 및 가지세포의 침윤을 조사하고 미세혈관밀도와 기존의 예후인

자 및 생존율과의 연관성을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 대식세포의 수는 분화도가 낮을수록, 조직침습이 깊을수록, 림프절 전이가 많을수록 유의하게 감소하였지만, 미세혈관밀도나 생존율과의 연관성은 없었다. 가지세포와 비만세포의 수는 미세혈관밀도를 포함한 기존의 각종 예후인자 및 생존율과 연관성이 없었다. 이상의 결과로 대식세포의 침윤은 진행성 위암중에서 조직병리학적 상관관계를 보여 예후인자로서의 가능성이 있겠으나 대상환자수가 적고 추적관찰기간이 짧았던 점, 침윤위치에 따른 구분이 필요한 점을 고려하면 추가적인 연구가 필요하겠으며, 가지세포와 비만세포의 침윤은 위선암중에서 예후적 인자로서의 가능성을 보이지 않았다.

REFERENCES

1. 통계청. 사망원인통계연보. 2003.
2. Kainz C, Speiser P, Wanner C, Obermeier A, Tempfer C. Prognostic value of tumor microvessel density in cancer of the uterine cervix stage IB to IIB. *Anticancer Res* 1995;15:1549-1551.
3. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularization to metastasis of non small cell lung cancer. *Lancet* 1992;340:145-146.
4. Bosari S, Lee AK, DeLellis RA, Wiley BD, Healthy GJ, Silverman ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Human Pathol* 1992;23:755-761.
5. Weidner N. Tumor angiogenesis: review of current applications in tumor prognostication. *Semin Diagn Pathol* 1993;10:303-313.
6. Dvorak HF, Nagy JA, Dvorak JT, Dvorak AM. Identification and characterization of the blood vessels of solid tumors that are leaky to circulating macromolecules. *Am J Pathol* 1988;133:95-109.
7. Alleva DG, Burger CJ, Elgert KD. Tumor-induced regulation of suppressor macrophage nitric oxide and TNF-alpha production. Role of tumor-derived IL-10, TGF-beta, and prostaglandin E2. *J Immunol* 1994;153:1674-1686.
8. Kanbe N, Tanaka A, Kanbe M, Itakura A, Kurosawa M, Mastuda H. Human mast cell produce matrix metalloproteinase9. *Eur J Immunol* 1999;29:2645-2649.
9. Leek RD, Harris AL, Lewis CE. Cytokine networks in solid human tumor: regulation of angiogenesis. *J Leukoc Biol* 1994;56:423-425.
10. Miyake M, Taki T, Hitomi S, Hkomori S. Correlation of expression of H/Le(y)Le(b) antigens with survival in patients with carcinoma of the lung. *N Eng J Med* 1992;327:14-18.
11. Ambe K, Mori K, Enjoji M. S-100 protein-positive dendritic cells in colorectal adenocarcinomas: distribution and relation to the clinical prognosis. *Cancer* 1989;63:496-503.
12. Nakano T, Oka K, Arai T, Morita S, Tsunemoto H. Prognostic significance of Langerhans' cell infiltration in radiation therapy

- for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Arch Pathol Lab Med 1989;113:507-511.
13. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. Nature Med 1996;2: 1096-1103.
 14. Leek RD, Lewis CE, Whitehouse R, Greenall M, Clarke J, Harris AL. Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. Cancer Res 1996;56:4625-4629.
 15. Bonta IL, Ben-Efraim S. Involvement of inflammatory mediators in macrophage antitumor activity. J Leukoc Biol 1993;54: 613-626.
 16. Shield B. Angiogenic effects of macrophages isolated from ascitic fluid that aspirated from women with advanced ovarian cancer. Cancer Letter 1992;62:15315-15318.
 17. Ohno S, Inagawa H, Soma G, Nagasue N. Role of tumor-associated macrophage in malignant tumors: should the location of the infiltrated macrophages be taken into account during evaluation? Anticancer Res 2002;22:4629-4675.
 18. Ohno S, Inagawa H, Kumar D. The degree of macrophage infiltration into the cancer cell nest is a significant predictor of survival in gastric cancer patients. Anticancer Research 2003;23:5015-5022.
 19. Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease composition. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:4464-4468.
 20. Caruso RA, Ieni A, Fabiano V. Perivascular mast cells in advanced gastric adenocarcinomas: an electron microscopic study. Anticancer Research 2004;24:2257-2264.
 21. Takanami I, Takeuchi K, Naruke M. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma. Cancer 2000;88:2686-2692.
 22. Furukawa T, Watanabe S, Kodama T, Sato Y, Shimosato Y, Suemasu K. T-zone histiocytes in adenocarcinoma of the lung in relation to postoperative prognosis. Cancer 1985;56:2651-2656.
 23. Tsujitani S, Furukawa T. Langerhans cells and prognosis in patients with gastric carcinoma. Cancer 1987;59:501-505.

= Abstract =

Correlation between Infiltrations of Tumor-associated Macrophages, Mast Cells, and Dendritic Cells with Clinicopathologic Factors in Advanced Gastric Cancer

Seung-Bum Lee, M.D. and Kyong Chon Chi, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Purpose: Angiogenesis has a critical role in tumor proliferation, invasion, and metastasis. In gastric cancer, tumor-associated macrophages and mast cells produce angiogenic factors such as VEGF, that inhibit the functional maturation of dendritic cells. The aim of this study is to identify tumor-associated macrophages, mast cells, dendritic cell infiltrations, and microvessel densities (MVD) to investigate the relationship between them and the prognosis for gastric-cancer patients.

Materials and Methods: The subjects were 79 patients selected from those who had undergone a curative gastric resection for stomach cancer. With them, Immuno-histochemical staining was done using CD34 for the MVD, CD68 antigen for macrophages, and S-100 protein for dendritic cells, and toluidine blue staining was done for mast cells.

Results: Macrophage infiltration showed a statistically significant positive correlation with histologic differentiation and a negative correlation with invasion depth, nodal metastasis, and stage. S-100 (+) dendritic cells and mast cells had no significant correlations with histologic differentiation, invasion depth, nodal metastasis, distant metastasis, stage, and MVD. As survival, no statistically significant differences were seen between the variables.

Conclusion: Tumor-associated macrophages should be evaluated as possible prognostic markers in gastric-cancer patients. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:206-212)

Key Words: Gastric cancer, Macrophage, Mast cell, Dendritic cell