

국소적 전립선암에서 림프-혈관계 침범의 병리학적 소견이 가지는 의미

Clinicopathological Significance of the Lymphovascular Invasion Detected in Specimens from Radical Retropubic Prostatectomies

Myung Cheol Gil, In Ho Chang, Yong Jun Kim, Jin Kyu Oh, Sung Kyu Hong, Seok Soo Byun, Sang Eun Lee

From the Department of Urology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Purpose: We tried to determine the clinicopathological significance of lymphovascular invasion (LVI) in patients who were treated for prostate cancer with radical retropubic prostatectomy.

Materials and Methods: From November 2003 to June 2005, 165 patients underwent radical retropubic prostatectomy for clinically-localized prostate cancer at our institution. The results of the final pathologic analyses were reviewed.

Results: Of the 165 total patients, foci of LVI were identified in 46 patients. LVI was associated with a higher preoperative serum level of prostate-specific antigen ($p=0.006$), the Gleason score ($p<0.0001$), a higher weight of tumor volume ($p<0.0001$), a higher rate of capsular penetration ($p<0.0001$), a higher rate of seminal vesicle involvement ($p<0.0001$), and a higher rate of a positive margin ($p<0.0001$).

Conclusions: Since the pathological features of LVI appear to be associated with the other established features of more advanced prostate cancers, they may prove to be useful markers for predicting the prognosis of patients who undergo radical prostatectomy. Our findings support performing routine evaluation for LVI in radical prostatectomy specimens and its inclusion in the models for predicting the clinical outcome. (Korean J Urol 2006;47:757-761)

Key Words: Prostate cancer, Lymphovascular invasion, Prostatectomy

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 7 호 2006

분당서울대학교병원 비뇨기과

길명철 · 장인호 · 김용준 · 오진규
홍성규 · 변석수 · 이상은

접수일자 : 2005년 12월 5일
채택일자 : 2006년 6월 7일

교신저자: 이상은
분당서울대학교병원 비뇨기과
경기도 성남시 분당구 구미동
300번지
☎ 705-034
TEL: 031-787-7349
FAX: 031-787-4057
E-mail: selee@snubh.org

서 론

전립선의 선암은 미국 남성들 중 9.5% 정도가 그들의 생애 중 진단받을 수 있는 가장 흔한 암이 되었고¹ 우리나라에서도 전립선암은 남성이 경험할 수 있는 암 중 그 빈도가 가파르게 상승하고 있다.

혈청 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA)을 이용하는 조기검진방법은 좀 더 조기에 전립선암을 진단하여 근치적 후치골 전립선적출술로 완치될 수 있도록 한다. 최근에는 전립선암 진행의 고위험 인자를 찾아내려는 연구가 많이 시행되고 있다.²

신세포암이나 방광암 같은 각종 비뇨기계 종양에서 림프-

혈관계 침범 (lymphovascular invasion; LVI)의 병리학적 소견이 종양의 병기 및 예후에 영향을 미치는 중요한 인자로 알려지고 있으며, 최근 LVI가 전립선암의 예후에도 영향을 미칠 가능성이 제시되고 있다.²

이에 본 연구에서는 국소적 전립선암에서 근치적 전립선적출술 후 적출된 전립선 조직에서 LVI의 병리학적 소견이 가지는 의미를 Gleason 점수, 정낭침윤 여부, 절제연의 암세포 침윤 여부, 전립선 경계외부 침범, 전체 종양의 부피 그리고 수술 전 혈청 PSA 수치와 같은 다른 조직학적 변수와 비교하여 LVI가 다른 임상적 또는 병리학적 소견들과 관련이 있는지 알아보려고 하였다.

아울러 적출된 전립선 조직에서 LVI의 존재 여부와 EGFR, c-erbB-2, p53 단백질과 bcl-2 단백질의 발현, Ki-67 표지자수 등

을 알아보는 면역조직화학염색 검사와의 연관성을 비교하여 분자생물학적 특징이 전립선종양의 병기 및 예후에 영향을 미칠 수 있는 인자인지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2003년 11월부터 2005년 6월까지 본원에서 혈청 PSA가 높아 경직장조음과 유도하 전립선 생검상 전립선암으로 진단되고 방사선학적 검사상 국소적 전립선암으로 확인된 후 근치적 후치골 전립선적출술을 시행한 총 165례의 환자를 대상으로 하였다. 임상적 병기는 방사선학적 분류상 T1이 136례, T2a, T2b가 각각 19, 10례였다.

이들은 근치적 후치골 전립선적출술과 양측 골반 내 림프절절제술을 시행받았다. 임상병기는 1997년 TNM system을 사용하였다.

술 전 혈청 PSA는 프랑스 CIS bio international사의 radio-immunometric assay를 이용한 PSA RIACT로 측정하였다. 전립선 조직 생검을 위해 경직장조음과 유도하에 18 gauge 침을 장착한 경직장 전립선 생검을 12군데에서 시행하였고 직장수지검사상 결절이 만져지거나 경직장조음과상 비정상음영이 관찰된 경우 그 부위에 추가적인 생검을 실시하였다.

경직장 전립선 생검상 전립선암으로 확진되고 근치적 후치골 전립선적출술을 시행받은 환자의 전립선 조직을 병리학적으로 분석하여 LVI가 있는 군과 없는 군으로 나누고 두 군에서 나이, 평균 PSA수치, 비정상적 직장수지검사, 술 전 및 술 후 Gleason 점수, 전립선 종양의 평균 무게, 전립선 피막침범, 정낭침범, 절제면 종양세포 양성 여부, 병리학적 병기 등을 비교하여 전립선암 진행의 세포학적 활성 여부를 알아보려고 하였다.

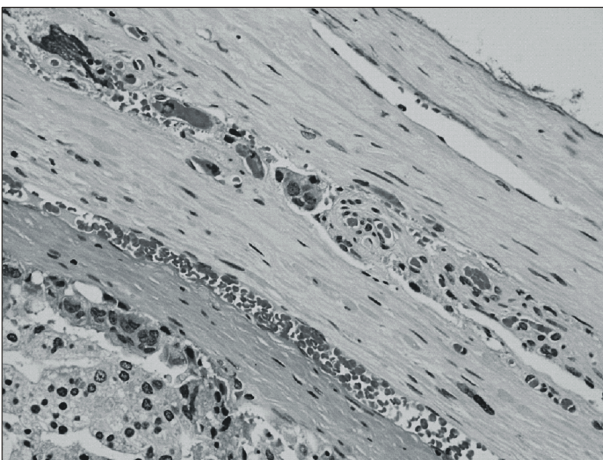


Fig. 1. Pathologic findings of lymphovascular invasion in a prostate cancer specimen (H&E, x400).

적출된 모든 전립선 조직은 병리과의사에 의해 조사되었고 외과적 절제연을 인식하기 위하여 india ink 처리되었다. 파라핀 포매하여 박절한 전립선 조직은 H&E 염색 후 광학현미경 (Olympus BX51, Tokyo, Japan)하에서 400배 시야로 관찰하여 LVI의 존재 여부를 확인하였다 (Fig. 1).

면역조직화학 염색을 위하여 적출된 전립선 조직을 10% 포르말린으로 고정하고 박절한 4 μ m 두께의 절편을 poly-L-lysine을 도포한 슬라이드에 부착한 후 60°C 오븐에서 건조한 다음 10% 자일렌으로 10분씩 세 차례 탈파리핀을 시켰다. 단계적으로 알코올을 처리하여 함수화 과정을 거친 후 흐르는 물에서 씻고 증류수에 담겼다. 그 후 세척 완충액으로 세척하고 조직 내의 내인성 과산화효소를 제거하기 위하여 3% 과산화수소수에 반응시켰다. 이어 세척 완충액으로 3회 수세한 후 비특이 단백질의 결합을 제거하기 위하여 비면역염소혈청에 반응시켰다.

일차 항체는 p53 (BP53.12, Zymed, San Francisco, USA), bcl-2 (Bcl-2-100, Zymed, San Francisco), Ki-67 (7B11, Zymed, San Francisco, USA)에 대한 단클론 항체들로 각각 1:50으로 희석하여 4°C에서 하룻밤 반응시켰다. 이후 이차 항체를 10분간 반응시킨 후, 세척 완충액으로 3분씩 3회 씻어내고 streptavidin peroxidase detection system (Zymed, San Francisco, USA)을 이용하여 진행하였다. 발색은 aminoethyl carbazole 용액을 이용하였으며, Mayer 헤마톡실린으로 대조 염색한 후 universal mount (DAKO, Capintertia, USA)로 일차 봉입하고 마리놀과 자일렌의 혼합액으로 2차 봉입한 후 광학현미경 (Olympus BX51, Tokyo, Japan)으로 관찰하였다. 면역조직화학염색의 판독은 핵에 발색된 경우를 양성으로 판독하였다. Bcl-2와 p53의 경우 광학현미경 400배 시야에서 관찰한 전체 종양 세포의 수와 양성으로 판정한 세포의 수를 각각 세어 이를 백분율로 나타냈으며 그 결과가 1% 이상일 때 양성으로 판정하였다. Ki-67 표지자수는 염색된 세포의 밀도가 높은 3-5개의 400배 시야에서 1,000개의 종양 세포 중 갈색으로 염색된 세포의 수를 세어 백분율을 구하였는데 발현이 10% 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.

통계처리는 SPSS for Window (version 12.0)을 이용하였으며, 위에서 기술한 두 군에서 LVI가 존재하는 군과 존재하지 않는 군 간의 차이를 Student's t-test를 이용하여 비교하여, p값이 0.05 미만의 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

근치적 후치골 전립선적출술을 시행받은 165례 환자의 평균 나이는 65세, 평균 PSA수치는 11.6ng/ml, 평균 전립선

Table 1. Clinical characteristics of the 165 patients

Variable	
Mean age (years)	65.0±6.0
Mean PSA (ng/ml)	11.6±12 (0.2-63.2)
Mean prostate volume (ml)	26.3±8.1 (7-79)
No. of biopsy cores	13.4±1.7
Transrectal ultrasound guided biopsy Gleason score	6.7±0.8

PSA: prostate-specific antigen

의 크기는 26.3ml, 평균 전립선 생검의 수는 13.4개였으며 경직장 초음파 유도하 전립선 생검으로 얻어진 조직의 Gleason 점수는 6.7점이었다 (Table 1).

165례의 환자 중 LVI가 존재하는 것으로 확인된 경우는 46례, 그렇지 않은 경우는 119례였다.

LVI가 존재하는 군과 LVI가 존재하지 않는 군을 비교하였을 때 평균 나이는 각각 64.5, 64.6세, 평균 PSA수치는 17.5, 9.3ng/ml, 비정상 직장수지검사는 35.4, 22.7%, 술 전 시행한 경직장초음파 생검의 Gleason 점수는 7.3, 6.5점, 술 후 적출된 전립선 조직으로 조사한 Gleason 점수는 7.3, 6.7점, 전립선 종양 조직의 평균 무게는 12.3, 4.9gm, 피막침범 여부는 50, 10.1%, 정낭 침범 여부는 27.1, 3.4%, 절제면 종양세포 양성 여부는 33.3, 2.5%였고, 술 후 시행한 전립선의 병리학적 병기는 T2가 각각 46.8, 89.1%, T3가 각각 52.1, 10.9%였다.

LVI가 존재하는 군의 경우 술 전 PSA수치가 통계적으로 유의하게 더 높았고 ($p=0.006$), 술 전 전립선 생검 Gleason 점수 및 술 후 전립선 병리검사에서의 Gleason 점수 ($p<0.0001$)와 종양의 무게도 통계적으로 유의하게 더 높았다 ($p<0.0001$). 아울러 LVI의 병리학적 소견이 관찰된 군에서 전립선피막의 침범 ($p<0.0001$), 정낭의 침윤 ($p<0.0001$), 절제면 양성 ($p<0.0001$) 등의 병리학적 소견들이 동반되는 경우가 통계적으로 유의하게 많았다. 술 후 적출된 전립선 조직의 병리학적 병기도 LVI가 존재하는 군에서 LVI가 존재하지 않는 군 보다 통계적으로 유의하게 더 높았다. LVI가 존재하는 군에서는 T3 종양이 상대적으로 더 많이 존재하였고, LVI가 존재하지 않는 환자군에서는 대부분 T2병기의 전립선암이었다.

환자의 평균 나이와 비정상 직장수지 검사여부는 LVI가 존재하는 군과 존재하지 않는 군 간에 통계적으로 유의하지 않았다 (Table 2).

LVI와 면역조직화학염색 검사와의 연관성을 살펴보았을 때 bcl-2, 및 p53 종양유전자의 발현은 LVI가 존재하는 환자

Table 2. Association of LVI with the various pathological parameters

	LVI (+)	LVI (-)	p-value
No. of patients (%)	46 (27.9)	119 (72.1)	
Mean age (years)	64.5±6.3	64.6±6.4	0.125
Mean PSA (ng/ml)	17.5±14.1	9.3±10.2	0.006
Abnormal DRE (%)	17 (36.9)	27 (22.7)	0.24
Preoperative Gleason sum	7.3±0.9	6.5±0.7	<0.0001
Postoperative Gleason sum	7.3±0.8	6.7±0.6	<0.0001
Mean prostatic cancer weight (gm)	12.3±9.9	4.9±5.5	<0.0001
Capsular penetration (%)	24 (50)	12 (10.1)	<0.0001
Seminal vesicle invasion (%)	13 (27.1)	4 (3.4)	<0.0001
Positive margin (%)	16 (33.3)	3 (2.5)	<0.0001
No. of pathologic state (%)			<0.0001
T2	22 (46.8)	106 (89.1)	
T3	25 (52.1)	12 (10.1)	

LVI: lymphovascular invasion, PSA: prostate-specific antigen, DRE: digital rectal examination

Table 3. Association of LVI with the various immunohistochemical parameters

	LVI (+)	LVI (-)	p-value
bcl-2 (%)	3/30 (10)	14/86 (16.3)	0.402
p53 (%)	2/41 (4.9)	4/107 (3.7)	0.753
Ki-67 (%)	12/34 (35.3)	18/92 (19.6)	0.066

LVI: lymphovascular invasion

군과 LVI가 존재하지 않는 환자군 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. Ki-67의 발현 역시 LVI가 존재하는 환자군과 존재하지 않는 환자군 사이에서 통계적으로 유의하지 않았다 (Table 3).

고 찰

전립선의 선암은 최근 들어 미국 남성들의 9.5% 정도가 그들의 생애 중 진단받을 수 있는 가장 흔한 암이 되었고 우리나라에서도 생활의 서구화 등으로 전립선암의 빈도와 진단율이 가파르게 증가하고 있는 것이 현실이다. 그렇기에 혈청 PSA를 이용하는 조기검진은 좀 더 조기에 전립선암이 진단되어 근치적 전립선적출술에 의하여 완치될 수 있도록 한다. 최근의 전립선암 치료의 새로운 시도중의 하나는 일단 전립선암으로 진단되어 근치적 전립선적출술 등 전립선암에 대한 치료를 받은 후 전립선암 진행의 고위험

군을 일찍 찾아내어 좀 더 적극적인 치료를 시도하는 것이다.

미국에서는 1990년대부터 근치적 전립선적출술 시행 후의 전립선 조직에 대하여 일상적인 광학현미경하 병리학적 보고를 할 때 LVI의 여부도 같이 보고하도록 제안하고 있다.³ 위암, 대장암, 신장암, 방광암 등 각종 연구에서 보고된 LVI의 빈도는 20-55% 정도이다.^{4,7} 어떤 연구에서는 LVI가 나쁜 예후를 보이는 병리학적 인자들에 영향을 미친다고 보고하고 있고^{2,4,6} 다른 인자들은 예후에는 영향을 미치지 않는다는 보고도 있다.⁷

최근에는 LVI의 존재가 임상적으로 국소적 전립선암 환자에서 성공적인 국소적 전립선암 치료에도 불구하고 LVI가 존재하지 않는 경우보다 예후와 장기생존율이 더 좋지 않다는 보고가 있다.² 아울러 전립선암에서의 병의 진행에 관여하는 독립적 인자로서의 LVI의 의미에 대해 점차 정립되어가고 있는 추세이다.²

McNeal 등⁴과 Salomao 등⁸은 근치적 전립선적출술 후 적출된 전립선 조직에서 LVI가 존재하는 빈도를 14%에서 53%의 넓은 분포를 보인다고 보고하였다. 저자들의 연구에서는 국소적 전립선암 환자의 27.9%에서 LVI 양성을 보이고 있다. 각종 연구에서 LVI의 존재빈도가 차이가 나는 것은 조직 취급의 방법, 림프관 또는 혈관의 정의방법, 해석상의 변수, 병리학적 병기의 다양성 등 다양한 요소에서 차이점이 존재하기 때문일 것이다.^{2,4,8}

전립선 이외의 다른 고형암에서의 질병 진행의 예측 인자로서 LVI의 가치는 이미 확인되어 있다.^{9,13} 전립선암에서도 LVI의 존재는 질병 진행과 암 사망을 4배가량 증가시킨다는 보고⁸가 있고 종양의 병기와 세포분화도를 증가시킨다는 보고도 있다.⁹

Herman 등²은 pT3N0 전립선암 환자에서 LVI는 Gleason 점수, 종양의 전체 부피, 전립선 외부로의 침범의 정도, 정낭침윤, 술 전 PSA 수치와의 다변량분석에서 질병진행에 의미있는 예측인자로 보고하고 있고 ($p=0.0014$), LVI는 더 높은 종양의 전체 부피, Gleason 점수, 전립선 외부로의 침범, 정낭침윤과 관련되어 있다고 보고하고 있다. 그리고 근치적 전립선적출술을 시행받은 환자들의 24%에서 질병의 진행을 경험하였는데 그 중에 LVI가 존재하는 환자군에서는 5년동안 45%에서 질병 진행을 경험한 반면 LVI가 존재하지 않는 환자군에서는 21%의 질병 진행을 경험하였다고 보고하였다 ($p<0.001$).

저자들은 근치적 전립선적출술 후 LVI가 존재하는 군에서 술 후 적출된 전립선 조직의 병리학적 병기가 LVI가 존재하지 않는 환자군에서보다 더 높고, LVI 양성인 환자군 내에서도 정낭침윤, 전립선 피막 침윤 등 더 높은 조직학적

병기를 나타냄을 확인하였다. LVI가 존재하지 않는 환자군에서는 술 후 적출된 전립선 조직검사에서 보고된 병리학적 병기는 대부분 전립선 내에 국한된 전립선암 병기를 나타내었고 전립선 외부로의 진행의 빈도도 낮음을 통계적 분석에서 확인할 수 있었다.

술 전에 시행한 혈청 PSA 측정치나 경직장초음파 유도하 전립선 생검 후의 Gleason 점수도 술 후 LVI가 존재하는 환자군에서 통계적으로 유의하게 더 높았으므로 술 전 경직장 전립선 생검조직에서 LVI의 존재를 확인할 수 있다면 근치적 전립선적출술 시행 시 좀 더 확장된 전립선 조직 제거술을 시행해야 한다는 점을 저자들은 알 수 있었다. 또한 LVI가 존재하는 전립선암 환자군에서는 근치적 후치골 전립선적출술 시행 후 경과관찰 시 전립선암의 국소재발, 조기 전이 등에 대한 보다 적극적인 조사가 필요하고 재발이나 전이의 증거가 있을 때는 더 적극적으로 추가적인 치료를 해야 한다는 사실을 암시하고 있음을 알 수 있었다. 아울러 근치적 후치골 전립선적출술 시행 후 조직검사 결과보고를 할 때뿐만 아니라 가능하다면 술 전 경직장 전립선 조직검사에서 LVI의 여부도 포함되어야 한다는 사실을 확인하였다.

술 후 적출된 전립선 조직의 종양 무게도 LVI가 존재하는 환자군에서 통계적으로 유의하게 더 컸는데, 이는 LVI가 존재하는 환자군에서 LVI가 존재하지 않는 환자군에 비해 종양세포의 침윤도가 더 높은 것인지 혹은 종양의 부피 자체가 LVI가 존재하는 군에서 더 크기 때문에 림프 혈관계에 종양세포의 침윤이 더 많아서 종양세포의 침윤이 더 용이하게 된 것인지를 여부는 앞으로 더 연구하여야 할 것이다.

LVI와 면역조직화학염색 검사와의 연관성을 살펴보았을 때 bcl-2 종양유전자의 발현이 증가할수록, p53 종양유전자의 발현이 감소할수록 종양세포의 자가 괴사가 감소하는 것으로 알려져 있는데 LVI가 있는 환자군과 없는 환자군 사이에 그 발현의 차이는 통계적으로 유의하지 않았고 백분율의 비교에서는 오히려 LVI가 존재하지 않는 환자군에서 bcl-2의 발현은 증가하고 p53의 발현은 감소하는 양상을 보여 LVI의 존재 여부가 전립선종양세포의 자가 괴사와 관련이 없다고 유추할 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구에서 Ki-67 표지인자의 발현 여부는 전립선암 환자의 근치적 후치골 전립선적출술로 얻어진 전립선 조직에서 Ki-67의 발현이 10% 이상인 경우를 양성으로 판정하였는데 LVI가 존재하는 환자군과 LVI가 존재하지 않는 환자군 간에서 Ki-67의 발현이 통계적으로 유의하지는 않았으나 ($p=0.066$) 좀 더 많은 전립선 암 환자에서의 전립선 조직적출이 이루어진 후 비교한다면 통계적인 유의성을 확인할

수 있을 가능성을 보여주고 있다. Ki-67 표지인자는 모든 인간 세포의 G1, S, G2, M 시기에 세포의 핵에 존재하는 항원으로 종양세포의 분열성을 나타내는 표지인자로 알려져 있다. Ki-67 표지인자가 LVI가 존재하는 환자군에서 더 많이 관찰된다는 것은 빠른 속도로 분열하는 세포가 LVI가 존재하지 않는 환자군에서보다 더 많다는 것을 암시하는 것으로 생각할 수 있다.¹⁴ 이것은 LVI가 존재하는 환자군에서 보다 더 높은 병기, PSA 수치, Gleason 점수, 절제면 양상을 보이는 본 연구의 결과에 대한 세포수준에서의 원인의 하나로 생각하여도 적절할 것으로 생각한다.

저자들의 연구에는 단시간에 상당수의 근치적 전립선적출술이 시행되었기 때문에 술 후 경과관찰 기간이 짧아 LVI와 관련된 장기 예후에 대한 결과는 확인할 수 없었다. 추후 더 많은 환자군의 확보와 경과관찰 기간의 확충으로 LVI와 관련된 전립선암의 장기적인 예후 등도 확인할 수 있을 것으로 생각한다.

결론

본 연구에서 근치적 전립선적출술 후의 전립선 조직에서 LVI가 존재할 때 임상적으로 판단할 수 있는 병기보다 더 높은 병리학적 병기를 고려해야 함을 알 수 있었다. 따라서 병리학적 소견인 LVI의 존재는 비교적 진행성 암의 존재를 시사하는 다른 여러 임상적 또는 병리학적 소견들과 유의한 상관관계를 나타내고 있으므로 LVI의 존재 여부는 다른 여러 기존의 인자들과 같이 향후 국소적 전립선암에 대한 수술적 치료 후의 예후를 예측하는 데 유용한 인자가 될 수 있을 것으로 생각한다. 저자들은 전립선암 환자의 전립선 적출 조직에서 LVI의 존재여부를 술 후 병리학 소견에 포함시키는 것은 간편하면서도 추가적인 검사 없이도 환자의 술 후 예후를 예측할 수 있는 상당히 유용한 방법이라고 생각한다.

LVI의 존재가 더 많은 종양의 진행양상을 보이므로 LVI가 관찰될 때는 조기전이의 고위험군임을 잊지 말아야 하겠으며 추가적 치료의 조기 시행의 지침작성에 관한 연구에도 LVI의 존재여부가 포함될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Scardino PT. Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1989;16:635-55
- Herman CM, Wilcox GE, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM. Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2000;24:859-63
- Henson DE, Hutter RV, Farrow G. Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the prostate gland. A publication of the cancer committee, college of American pathologists. Task force on the examination of specimens removed from patients with prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:779-83
- McNeal JE, Yemoto CE. Significance of demonstrable vascular space invasion for the progression of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1351-60
- van den Ouden D, Kranse R, Hop WC, van der Kwast TH, Schroder FH. Microvascular invasion in prostate cancer: prognostic significance in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma. *Urol Int* 1998;60:17-24
- de la Taille A, Rubin MA, Buttyan R, Olsson CA, Bagiella E, Burchardt M, et al. Is microvascular invasion on radical prostatectomy specimens a useful predictor of PSA recurrence for prostate cancer patients? *Eur Urol* 2000;38:79-84
- Bahnsen RR, Dresner SM, Gooding W, Becich MJ. Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 1989;15:149-55
- Salomao DR, Graham SD, Bostwick DG. Microvascular invasion in prostate cancer correlates with pathologic stage. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:1050-4
- Bettelheim R, Neville AM. Lymphatic and vascular channel involvement within infiltrative breast carcinoma as a guide to prognosis at the time of primary surgical treatment. *Lancet* 1981;2:631
- Clemente C, Boracchi P, Andreola S, Del Vecchio M, Veronesi P, Rilke FO. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69:1396-403
- Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Dalla Palma P, Caffo O, et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12:454-66
- Lee AK, DeLellis RA, Silverman ML, Wolfe HJ. Lymphatic and blood vessel invasion in breast carcinoma: a useful prognostic indicator? *Hum Pathol* 1986;17:984-7
- Nime FA, Rosen PP, Thaler HT, Ashikari R, Urban JA. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1977;1:25-30
- Edwards JG, Swinson DE, Jones JL, Muller S, Waller DA, O'Byrne KJ. Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest* 2003;124:1916-23