

MCT Prognostic panel (MCT-PP)

Prognostic panels

- Mitotic count (MC) : 10곳의 고배율 시야에서의 유사분열상 수의 합 (= mitotic index)
- AgNOR : 세포 분열 속도 (generation time)을 확인하는 조직화학 염색 (세포주기 진행 속도)
- Ki67 : 분열하는 세포의 수 (growth fraction)를 확인하는 면역조직화학 염색 (IHC)
- Ag67 : growth fraction 과 proliferation rate 의 결합척도 (AgNOR x Ki67)
- KIT : KIT protein의 종양세포 내 위치를 확인하기 위한 면역조직화학 염색 (IHC)
- c-KIT : exon 8 과 exon 11 에서의 c-KIT mutations 을 확인하기 위한 PCR 검사

Less aggressive	Patnaik system				More aggressive
	Grade I	Grade II	Grade II	Grade III	
	Low-grade		High-grade		
	Kiupel system				

Cutaneous Mast Cell Tumors (CMCTs)

CMCT (피부 MCT)는 피하조직이나 더 깊은 조직의 개입 여부와 관계없이 피부에 발생한 MCT를 일컫는다

MCT-Prognostic Panel 의 고려

- MCT grade II (Patnaik system)/low-grade (Kiupel system)이면서 다음 중 해당사항이 있다면 좀더 긴밀한 예후 평가를 위해 진행 ; 종괴가 빠르게 커지는 경우, 직경이 3cm 이상인 경우, 우려되는 해부학적 위치에 발생한 경우
- Intermediate grade이거나 현미경 소견이 상충되는 종양 (예, mitotic count는 낮은 편이지만 nuclear atypia가 상당하거나 다핵세포가 보일 때)에서의 behavior 예측.
- Low-grade CMCT를 간신히 완전 절제하였거나 불완전 절제한 경우 Ki67, AgNOR을 통해 재발 부여 예측.
- Grade III MCTs (Patnaik system) 또는 high-grade MCTs (Kiupel system)의 환자에서 전이가 확인되었거나 chemotherapy 를 계획한 경우 c-kit mutation PCR 검사로 tyrosine kinase inhibitro (TKI)의 치료 반응 가능성을 결정할 수 있음.

일반조직검사와 MCT-PPs에서 제공하는 Cutaneous Mast Cell Tumors (CMCT)의 예후 정보

Mitotic count 활발히 분열하는 종양성 비만세포	• MC < 7 : low-grade CMCT (Kiupel system) : - MST : > 2년 - 5%의 개가 MCT 관련 질병으로 폐사 - 20%에서 MCTs 추가 발생 • MC ≥ 7 : high-grade CMCT (Kiupel system) : - MST : < 4개월 - 90%의 개가 MCT 관련 질병으로 폐사 - 70%에서 전이 발생 • MC > 5: - MST : 대략 2개월 (비교. MC < 5인 경우 70개월) - 전이 위험성 높고 전이기간 짧아짐 • 침습적 CMCTs에 대한 특이도 91% (진단 정확도 79%)		
AgNOR 세포의 AgNOR (검은 점) 수	• 세포당 평균 AgNORs 수 < 1.7 : MCT 관련 질병으로 폐사된 개는 없었음 • 세포당 평균 AgNORs 수 > 2.25 : 생존률 현저히 감소 • 세포당 평균 AgNORs 수 > 4 : 생존률 현저히 감소 : - 66.7%의 개가 MCT 관련 질병으로 폐사 - MST 17주		
Ki67 Ki67 양성인 세포수	• Low-grade CMCTs (Kiupel system) 이면서 Ki-67 index 낮고, Ag67 낮은 경우는 불완전 절제를 하였어도 재발 가능성 낮음 - Ki67 < 23 이고 Ag67 < 54 인 low-grade MCTs의 11%에서만 재발이 있었음 • 평균 Ki-67 양성 세포수 > 23 이면 질병의 진행과 치사가능성이 증가 - Ki-67 index 낮은 경우 완전 절제 여부량 상관없이 거의 재발하지 않음 - Ki-67 index 높은 경우 전신성 질병의 위험성 있음		
Ag67 (AgNOR x Ki67)	DFI의 감소를 예측하는 가장 좋은 예후 지표 • MCT 관련 폐사와 전이의 위험성 • Ag67 > 54: MCT의 발생과 수술 부위에서의 MCT 재발율과 상당히 관련 있음 - 40%의 개가 진단 후 12개월 이내 폐사 Ag67의 중요도 : - 불완전 절제된 low-grade CMCTs (Kiupel system) : - Ki67 < 23 이고 Ag67 < 54 인 경우 11%만이 재발하였음 - 조직학적 grade 단독보다는 좀 더 공격적인 low-grade CMCTs(Kiupel system)에 대한 확인		
KIT protein localization	Pattern I : Perimembranous - 2.4% 재발율 - 14.3% 원발 전이율 - 2.4% MCT 관련 폐사율	Pattern II : Focal/stippled - 14% 재발율 - 31% 원발 전이율 - 25.6% MCT 관련 폐사율	Pattern III : Diffuse cytoplasmic - 23.1% 재발율 - 38.5% 원발 전이율 - 38.5% MCT 관련 폐사율 - KIT pattern II 에 비해서 DFI와 생존기간이 현저히 감소
c-KIT mutations	• Exon 11의 변이가 있으면 좀 더 공격적 • Exon 11의 변이가 있으면 TKIs 에 대한 치료 효과가 좀 더 있음		

DFI : Disease-Free Interval, MC : Mitotic Count, Median Survival Time, SM : Surgical Margin, TKI : Tyrosine Kinase Inhibitors

Subcutaneous Mast Cell Tumors (SCMCTs)

SCMCTs (피하 MCT)는 피부조직의 개입 없이 피하조직에서만 발생한 MCT이다. 피하 MCT의 90%는 수술적 제거만으로도 치료가 되기 때문에 피부 MCT와 이를 구분하는 것이 중요하다. 그러나 10%의 개에서 MCT 관련 폐사가 발생하고, 11%에서 원발 위치와 떨어진 부위에서 이차 발생하고, 8%는 재발, 5%는 전이된다.

MCT-Prognostic Panel 의 고려

피부 MCT와는 달리 피하 MCT의 발생 위치와 크기는 예후와는 관련이 없다. MCT-PP는 불완전 절제 또는 겨우 절제된 피하 MCT의 재발 가능성과 전이 위험성 등을 포함한 임상적 악성도를 예측하는데 도움이 된다. 일반 조직병리학 소견과 보호자의 치료 목표 등을 고려하여 추가적인 수술적 제거, 방사선 치료, 화학 치료 등을 결정하는데 이용할 수 있다.

일반조직검사와 MCT-PPs에서 제공하는 Cutaneous Mast Cell Tumors (SCMCTs)의 예후 정보

Mitotic count 활발히 분열하는 종양성 비만세포	• $0 < MC < 4$ (MC=0과 비교) - 재발위험성 5.59 배 - MCT 관련 폐사 3.72 배 • $4 < MC$ (MC=0과 비교) - MCT 관련 폐사 36.05 배 - 재발 위험성 130.21 배 - 전이 위험성 높고 전이기간 짧아짐		
AgNOR 세포의 AgNOR (검은 점) 수	• 세포당 평균 AgNORs 수 > 2.71 : 재발 위험성이 현저히 증가		
Ki67 Ki67 양성인 세포수	• 평균 Ki67-양성 세포수 > 21.8 : 전이 위험성 큼		
Ag67 (AgNOR x Ki67)	• Ag67 : 좀 더 공격적인 임상 악성도를 보이는 SCMCTs를 예측함 • Ag67 > 55 : MCT 관련 폐사율과 전이 위험성 증가		
KIT protein localization	Pattern I : Perimembranous - Pattern III 에 비해 재발과 전이 가능성 낮음 - Pattern II 와는 큰 차이 없음	Pattern II : Focal/stippled - Pattern III 에 비해 재발과 전이 가능성 낮음 - Pattern I 와는 큰 차이 없음	Pattern III : Diffuse cytoplasmic - Pattern I 에 비해 재발과 전이 가능성 증가 - Patterns I 과 II 에 비해 재발 가능성 증가