

# 확대 전립선 생검을 통해 저위험성으로 확인된 국소전립선암의 근치적 전립선적출술 후 병리학적 결과

## Pathologic Outcome of Unilateral Low Risk Prostate Cancers on Multicore Prostate Biopsy after Radical Prostatectomy

Jae-Seung Chung, Byoung Kyu Han<sup>1</sup>, Seong-Jin Jeong<sup>1</sup>, Sung Kyu Hong<sup>1</sup>, Seok-Soo Byun<sup>1</sup>, Gheeyoung Choe<sup>2</sup>, Sang Eun Lee<sup>1</sup>

From the Department of Urology, College of Medicine, Pochon CHA University, Departments of <sup>1</sup>Urology and <sup>2</sup>Pathology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

**Purpose:** To investigate clinicopathologic characteristics of unilateral, low risk prostate cancers detected via multi ( $\geq 12$ )-core prostate biopsy.

**Materials and Methods:** One hundred four patients who underwent radical retropubic prostatectomy (RRP) for unilateral, low risk prostate cancer (clinical stage  $\leq T2a$ , biopsy Gleason sum  $\leq 6$ , PSA  $\leq 10$ ng/ml, and ipsilateral positive cores  $\leq 2$ ) detected via multi ( $\geq 12$ )-core prostate biopsy were enrolled. In this retrospective study, we reviewed the patients' preoperative and pathologic data to assess potential predictors of pT2c or greater disease at the time of RRP, as well as characteristics of such disease.

**Results:** Of the 104 subjects, only 34 (32.7%) were pathologically-proven to have unilateral disease, while the others showed pathologically-bilateral or worse disease from analysis of the RRP specimens. Subjects pathologically found to have uni- and bi-lateral disease showed no significant differences regarding age, prostate-specific antigen (PSA), free-to-total PSA ratio, prostate volume, clinical stage, number of positive cores, biopsy Gleason score, number of total biopsy sites, and highest percentage of tumor at any biopsy site. Multivariate logistic regression analysis revealed no significant preoperative predictors of pT2c or greater disease at RRP.

**Conclusions:** Most patients with unilateral, low risk prostate cancer detected on multi ( $\geq 12$ )-core prostate biopsy actually had pathologically-worse disease. For clinically-localized prostate cancer, a more accurate method to identify appropriate candidates for unilateral or focal ablative therapy should be developed. (*Korean J Urol* 2008;49:874-878)

**Key Words:** Prostate, Prostate cancer, Biopsy, Prostatectomy

대한비뇨기과학회지  
제 49 권 제 10 호 2008

포천중문의과대학교 비뇨기과학교실,  
서울대학교 의과대학  
분당서울대학교병원 <sup>1</sup>비뇨기과학교실,  
<sup>2</sup>병리과학교실

정재승 · 한병규<sup>1</sup> · 정성진<sup>1</sup> · 홍성규<sup>1</sup>  
변석수<sup>1</sup> · 최기영<sup>2</sup> · 이상은<sup>1</sup>

접수일자 : 2008년 6월 5일  
채택일자 : 2008년 8월 29일

교신저자 : 이상은  
분당서울대학교병원 비뇨기과  
경기도 성남시 분당구 구미동  
300번지  
☎ 463-707  
TEL: 031-787-7349  
FAX: 031-787-4057  
E-mail: selee@snuh.org

### 서 론

오늘날 prostate-specific antigen (PSA)을 통한 전립선암에 대한 선별검사는 종양의 크기가 작고 저등급이면서 저위험성으로 분류되는 환자를 조기에 진단하는데 크게 기여하고 있다. 또한 과거에 비해 많은 환자들이 저위험성이며 종양 조직이 전립선의 한쪽 엽에만 국한된 일측성 전립선암

(unilateral prostate cancer)으로 진단되는 경우가 많아지고 있다.<sup>1</sup> 이러한 추세 때문에 최근 많은 연구자들이 저위험성이며 일측성 전립선암의 치료에 쓰이고 있는 국소치료 (focal therapy)의 유용성에 많은 관심을 갖게 되었다.<sup>2</sup>

그러나 현재 쓰이고 있는 임상적으로 국한된 국소 전립선암의 경우 병기 및 악성도 등이 다양하게 분포하고 이전의 연구에서 전립선 생검 결과와 술 후 얻어진 조직학적 병리결과가 불일치하는 경우가 많았다.<sup>3,6</sup> 현재까지 근치적

전립선적출술 전에 영상학적 자료와 PSA, 그리고 전립선 생검조직을 통하여 임상적으로 저위험성, 일측성 전립선암으로 확인된 환자들의 술 후 병리학적 결과를 발표한 연구는 매우 드물다. 저위험성, 일측성 전립선암의 치료에 사용되고 있는 국소치료의 효과적인 정착을 위해서는 이러한 종양의 특징을 정확히 알아내는 것이 선결과제라고 할 수 있다. 이에 저자들은 근치적 전립선적출술 전에 12부위 이상 확장 전립선 생검을 통하여 일측성이고 저위험군으로 진단된 전립선암 (clinical stage T1c 또는 T2a, biopsy Gleason 점수 6점 이하, PSA 10ng/ml 이하, 그리고 전립선의 한쪽 엽에서 1군데 또는 서로 인접한 2군데에서만 양성생검)의 술 후 병리학적 특징을 알아보려고 하였다.

**대상 및 방법**

2003년 12월부터 2007년 11월까지 본원에서 국소 전립선암으로 진단되어 근치적 전립선적출술을 시행받은 612명을 대상으로 하였다. 술 전 검사로 직장수지검사, 혈청 PSA, 골반 및 전립선 자기공명영상 및 골주사 촬영을 시행하였다. 술 전 혈청 PSA는 radioimmunoassay 방법으로 측정하였다. 전립선 생검 시 경직장초음파검사 (transrectal ultrasonography; TRUS)를 통하여 표준 6부위 생검 부위 외에 양측 외측의 침부, 중간부, 기저부의 6부위에서 생검을 시행한 후 TRUS에서 관찰된 국소병변에 대해서도 추가적인 생검을 시행하였다. 근치적 전립선적출술 이전에 호르몬 치료 또는 방사선 치료를 받았거나 외부에서 전립선 생검을 시행 받은 환자는 대상에서 제외하였다. 또한 술 전 PSA가 10ng/ml보다 높고 임상적 병기가 T2b 이상, 전립선 생검 Gleason 점수가 7점 이상인 환자는 제외하였고, 전립선 생검에서 단일 core 또는 한쪽 엽에만 국한되어 있으면서 인접한 2 core에서만 양성소견을 보인 환자만을 대상으로 하였다. 최종적으로 확대 전립선 생검을 통해 일측성이며 저위험군 환자로 분류된 104명의 환자가 연구대상이 되었고, 이들의 술 후 병리학적 결과를 후향적으로 분석하였다. 전립선 생검은 경험이 풍부한 방사선과 전문의 1명이 시술하였고 생검 조직의 병리학적 검사는 1명의 병리과 전문의가 시행하였으며, 각각의 생검 조직에서 종양의 수, 위치, Gleason 점수, 종양 길이 등을 기록하였다. 임상 및 병리학적 병기는 2002년 TMN 병기 분류를 따랐다.

대상 환자들을 근치적 전립선적출술 후 얻어진 병리학적 결과를 기준으로 전립선의 한쪽엽 (lobe)에만 종양이 존재하는 일측성 종양군 (unilateral group)과 양쪽 모두에 존재하는 양측성 종양군 (bilateral group)으로 구분한 뒤 연속변수에 대해서는 Student's t-test를 이용하였고, 임상학적 병기,

Gleason score의 비교는 chi-square test를 이용하여 분석하였다. 또한 병리학적 병기가 pT2c 이상으로 나온 경우를 예측할 수 있는 술 전 인자를 알아보기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석 (multivariate logistic regression model)을 시행하였다. 통계분석은 SPSS 프로그램 (version 13.0)을 이용하였고 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

**결 과**

환자들의 평균 나이는 64.0±6.9세, 평균 술 전 PSA는 5.6±2.3ng/ml였으며 경직장 초음파검사를 통한 전립선 용적은 46.2±17.2cc였다. 104명의 환자 중 80명 (76.9%)이 단일 core에서 양성소견을 보였고, 인접한 2 core에서 양성을 보인 환자는 24명 (23.1%)이었다. 대다수의 환자가 전립선 생검조직에서 Gleason 점수가 6점이었고 평균 총 biopsy core 개수는 12.7±1.3이었다 (Table 1).

근치적 전립선적출술 후 얻어진 조직을 분석한 결과 총 104명의 환자 중 70명 (67.3%)의 환자에서 전립선의 양쪽엽에 전립선암의 침범이 발견되었고 단지 1/3에 해당하는 34명만이 일측성의 저위험군 전립선암 환자였다 (Table 2). 일

**Table 1.** Preoperative characteristics of subjects according to transrectal ultrasonography-guide prostate biopsy specimens (Clinical stage T1c or T2a, biopsy Gleason sum <6, PSA <10ng/ml, and 1 or 2 ipsilateral positive cores)

Variable	
No. of patients	104
Mean age (years) (range)	64.0±6.9 (43-76)
Mean PSA (ng/ml)	5.6±2.3 (1.1-9.8)
Free/total PSA ratio	0.20±0.09 (0.06-0.63)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (range)	24.1±3.6 (17.2-32.9)
Mean prostate volume (cc) (range)	46.2±17.2 (15.3-130.0)
Clinical state (%)	
T1c	77 (74.0)
T2a	27 (26.0)
No. of positive cores (%)	
1	80 (76.9)
2	24 (23.1)
Biopsy Gleason score (%)	
4	1 (0.9)
5	0 (0)
6	103 (99.1)
No. of total biopsy sites (range)	12.7±1.3 (12-18)
Highest % of tumor at any biopsy site (%) (range)	14.0±12.3 (1.1-66.7)

BMI: body mass index, PSA: prostate-specific antigen

**Table 2.** Preoperative characteristics of subjects according to pathologic outcome (uni- or bi-lateral disease) after surgery

Variable	Unilateral disease	Bilateral disease	p-value
No. of patients	34	70	
Mean age (years)	64.5±6.1	63.9±6.9	0.252
Mean PSA (ng/ml)	5.3±2.1	5.8±2.3	0.131
Mean free PSA/PSA	0.19±0.1	0.31±0.6	0.293
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.1±2.8	23.8±3.7	0.372
Mean prostate volume (cc)	48.3±21.7	45.1±18.8	0.812
Clinical stage (%)			0.308
T1c	22 (64.7)	55 (78.6)	
T2a	12 (35.3)	15 (21.4)	
No. of positive cores (%)			0.566
1	27 (79.4)	53 (75.7)	
2	7 (20.6)	17 (24.3)	
Biopsy Gleason score (%)			0.484
4	0 (0)	1 (1.4)	
5	0 (0)	0 (0)	
6	34 (100)	69 (98.6)	
No. of total biopsy sites	12.9±1.6	12.7±1.1	0.129
Highest % of tumor at any biopsy site (%)	12.8±10.3	15.1±11.7	0.461

BMI: body mass index, PSA: prostate-specific antigen

측성 환자군과 양측성 환자군 간에 나이, body mass index (BMI), 술 전 PSA level, free/total PSA 비율, 전립선 크기, 임상적 병기, 양성생검 core 개수, biopsy Gleason 점수, 총 biopsy 개수, 생검 종양비율 등은 차이를 보이지 않았다 (Table 2). 한편, 술 후 조직소견에서 Gleason 점수가 상향된 환자는 일측성 환자군의 경우 4명, 양측성 환자군은 24명이 었다. 근치적 전립선적출술 후 진단된 양측성 전립선암 (pT2c 이상)을 예측할 수 있는 술 전 여러 인자들을 다변량 로지스틱 회귀분석을 통해 알아보았다. 전립선 생검 Gleason 점수는 1명을 제외하고 모든 환자에서 6점이었으므로 분석인자에서 제외하였다. Table 3에 나와있듯이 나이, PSA, cStage, 전립선 용적, 전립선 총 생검 개수, 생검에서의 종양 비율 등 모두가 양측성 전립선암 (pT2c 이상)을 예측하는데 효과적이지 못하였다.

### 고 찰

오늘날 전립선암의 유병률이 크게 증가하고 있고 근치적 전립선적출술을 통해 전립선암을 치료하는 횟수가 점차 늘어나고 있다. 그러나 근치적 전립선적출술의 경우, 삶의 질을 떨어뜨리게 되며 임상적으로 무의미한 전립선암까지 치료하게 될 가능성이 있다. 일부 보고에서 전립선암 선별검

**Table 3.** Multivariate logistic regression analysis of potential predictors for bilateral or worse disease after surgery

Variable	OR (95%CI)	p-value
Age	0.98 (0.91-1.05)	0.475
PSA	1.14 (0.92-1.40)	0.223
BMI	0.86 (0.73-1.01)	0.065
Prostate volume	0.99 (0.97-1.02)	0.573
No. of positive cores (1 vs 2)	1.30 (0.46-3.65)	0.624
Clinical stage (T1 vs T2)	1.04 (0.47-1.80)	0.809
Highest % of tumor at any biopsy site (%)	1.02 (0.97-1.16)	0.454
No. of total biopsy sites	1.04 (0.94-1.23)	0.543

CI: confidence interval, OR: odds ratio, BMI: body mass index, PSA: prostate-specific antigen

사를 통해 진단된 전립선암의 경우 상당수가 임상적으로 중요하지 않거나 치명적인 암은 아니라고 하였다.<sup>7</sup> 여러 부검 (autopsy) 연구에 의하면, 전립선 질환과 관련 없이 사망한 50대 이상의 남자 중 30-40%에서 조직학적으로 전립선암이 발견되었다고 하였다.<sup>8,9</sup> 저위험성의 초기 전립선암 환자 진단율이 높아지면서 근치적 전립선적출술의 합병증에 많은 관심이 생겼으며 과잉치료를 피하기 위해 최근에는 저위험도의 국소 전립선암 환자에게 합병증을 최소화 할 수 있는 국소 치료 (focal therapy)를 시행하는 경우가 많아지고 있다.<sup>2</sup> 국소 치료란 기준에 존재하는 기능을 보존하고 근치적 절제술과 동일한 생존율을 유지하면서 이미 알고 있는 종양조직을 선택적으로 제거하는 치료이다. 현재 비뇨기과 영역에서 신장암의 경우 장기보존 수술 (organ-sparing surgery)이 대표적으로 사용되고 있으며 전립선암에 있어서는 cryotherapy, HIFU, brachytherapy 등을 이용하여 국소 치료를 할 수 있다.<sup>2</sup> 하지만 이러한 장기보존 수술로서 국소 치료를 시행하기 위해서는 술 전에 전립선 내에 존재하는 암의 위치와 특성을 정확히 알아내는 것이 필수적이다. 요즘에는 영상학적으로는 MRI의 도움으로 종양의 위치, 침범정도 등을 예전보다 잘 파악할 수 있게 되었고,<sup>10</sup> 또한 전통적인 6부위 전립선 생검보다 확대 전립선 생검을 통해서 종양의 특징을 술 전에 알아내게 되었다.<sup>2</sup> 그러나 이러한 진단 도구들을 통해서 수술 전에 저등급, 저위험성의 종양이라고 판단할 수는 있어도, 현재의 진단기술은 완벽하지 못한 관계로 이들 종양환자에서 종양의 다발성 (multifocality) 여부는 완전히 배제할 수 없다.

현재까지 확대 전립선 생검을 통해 일측성이며 저위험군으로 확인된 전립선암 환자들의 특징을 근치적 전립선적출술 후의 병리소견과 비교한 연구는 많지 않다. Connolly 등<sup>11</sup>은 중등도의 위험성 (moderate risk prostate cancer)으로서, 6

부위 생검을 통해 일측성 전립선암으로 진단된 환자들의 85%가 근치적 전립선적출술 후 조직검사에서 양측성 전립선암이라고 하였다. 본 연구에서는 12 core 이상의 확대 전립선 생검을 통해 일측성, 저위험군 전립선암으로 진단된 환자들의 70% 정도가 근치적 전립선적출술 후 양측성 전립선암으로 진단되어 생검 결과와 술 후 병리 조직 간에 차이가 있음을 확인하였다. 그러나 임상적으로 일측성이며 저위험성 환자군에서 술 후 양측성 전립선암을 예측할 수 있는 어떠한 임상적 지표도 확인할 수 없었다. Scales 등<sup>12</sup>도 SEARCH 데이터베이스에서 얻어진 자료를 토대로 하여 전립선 생검에서 일측성 전립선암으로 확인된 환자들 중 35.1%만이 실제로 전립선적출술 후 생검 결과와 유사하게 일측성 전립선암으로 진단되었다고 보고하였다. 그들은 8 부위 전립선 생검을 시행하였다고 하였다. 본 연구에서는 12부위 이상에서 전립선 생검을 실시하였으나 이러한 확대 전립선 생검을 통해서도 술 전에 종양의 특징을 정확하게 파악할 수 없었다. 현재 저자들의 자료로는 술 전 일측성 국소 전립선암으로 확인된 환자들의 2/3 정도는 근치적 전립선적출술 후 반대쪽 엽에도 종양이 존재한다는 사실은 알 수 있어도, 반대쪽 엽에 존재하는 종양의 크기를 파악하지 못했고, 대상환자들의 외래 추적기간(평균 18개월)이 매우 짧아서 그러한 종양이 환자의 예후에 어떠한 영향을 미칠지에 대해서는 판단하기 어렵다.

종양이 다발성으로 존재할 경우 중심 종양(index tumor: largest tumor) 이외에 2차, 3차로 존재하는 종양(satellite tumor)들이 전립선암의 예후에 어떤 영향을 끼치는가에 대해서는 논란이 많다. Noguchi 등<sup>13</sup>은 T1c 전립선암 환자들을 대상으로 한 연구에서 부피가 작은 2차성 종양은 임상적으로 의미가 없으며 오직 종양부피가 가장 큰 중심 종양만이 임상적 중요성을 갖는다고 주장하였다. 또한 Häggman 등<sup>14</sup>도 전립선암에서 가장 악성도가 높은 특징을 갖는 종양은 항상 중심 종양에서 발견되며 주변에 존재하는 종양은 중심 종양에 비해 악성도가 높지 않다고 하였다. Wise 등<sup>15</sup>도 다발성 전립선암 환자에서 오직 중심 종양만이 전립선암의 예후를 예측하는데 도움이 된다고 하였다. 이에 반해, Ruijter 등<sup>16</sup>은 전립선 피막을 침범한 전립선암의 1/3에서 주변 종양(satellite tumor)이 전립선 피막을 침범하였다고 하였고 Gburek 등<sup>17</sup>은 부피가 작은 2차 종양조직이 전립선암의 예후에 결정적인 역할은 하지 않지만 중심 종양과 달리 염색체 변이가 있고, 전이의 가능성이 충분히 있다고 보고 하였다. 한편, 국내 연구에서 Chung 등<sup>18</sup>은 다발성 종양이 좋지 않은 예후를 시사하는 임상, 병리학적 인자들과 유의한 관련성이 있으나 생화학적 재발을 예측할 수 있는 요인은 아니라고 보고하였다.

본 연구는 대상 환자 수가 많지 않으며 후향적 분석이어서 술 후 병리학적으로 반대쪽 엽에 침범되어 있는 종양조직에 대한 특징을 자세히 파악할 수 없었다는 제한점이 있다. 그러나 모든 환자들을 대상으로 12부위 이상의 확대 전립선 생검을 시행함으로써 국소 전립선암을 평가함에 있어서 술 전 진단에 문제가 있었다고는 생각하지 않는다.

본 연구의 환자들을 대상으로 한쪽 엽의 전립선암에 대해서만 국소치료를 시행하였다면 2/3에 해당하는 환자가 적절한 치료를 받지 못했을 가능성이 있지만, 국소치료의 치료효과에 대해서는 향후 추가적인 연구를 통해 알아볼 필요가 있을 것이다.

## 결 론

확대 전립선 생검을 통하여 일측성이고 저위험군으로 진단된 전립선암(clinical stage T1c 또는 T2a, biopsy Gleason 점수 6점 이하, PSA 10ng/ml 이하, 그리고 전립선의 한쪽 엽에서 1군데 또는 서로 인접한 2군데에서만 양성생검) 환자들 중 단지 1/3만이 일측성의 저위험군 전립선암 환자였다. 향후 저위험성의 국소 전립선암 환자를 대상으로 국소 치료를 시행하기 위해서는 술 전에 국소치료의 적응증이 될 수 있는 환자를 정확하게 선별할 수 있는 진단기술 개발이 필요하다고 생각한다.

## REFERENCES

1. Bahn DK, Silverman PD. Focal cryoablation of prostate: a review. *Scientific World Journal* 2008;8:486-91
2. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007; 178:2260-7
3. Pinthus JH, Witkos M, Fleshner NE, Sweet J, Evans A, Jewett MA, et al. Prostate cancers scored as Gleason 6 on prostate biopsy are frequently Gleason 7 tumors at radical prostatectomy: implication on outcome. *J Urol* 2006;176:979-84
4. Mikami Y, Manabe T, Epstein JI, Shiraishi T, Furusato M, Tsuzuki T, et al. Accuracy of Gleason grading by practicing pathologists and the impact of education on improving agreement. *Hum Pathol* 2003;34:658-65
5. Lattouf JB, Saad F. Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology? *BJU Int* 2002;90: 694-8
6. Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001; 51:364-70

7. Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, Montie JE, Wei JT. Incidence of initial local therapy among men with lower risk prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1134-41
  8. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-85
  9. Konety BR, Bird VY, Deorah S, Dahmouh L. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol* 2005; 174:1785-8
  10. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006;50:1163-74
  11. Connolly SS, O'Malley KJ, O'Brien A, Kelly DG, Mulvin DW, Quinlan DM. Can prostate biopsies predict suitability for nerve-sparing radical prostatectomy? *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:216-20
  12. Scales CD Jr, Presti JC Jr, Kane CJ, Terris MK, Aronson WJ, Amling CL, et al. Predicting unilateral prostate cancer based on biopsy features: implications for focal ablative therapy- results from the SEARCH database. *J Urol* 2007;178:1249-52
  13. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol* 2003;170:459-63
  14. Häggman M, Nordin B, Mattson S, Busch C. Morphometric studies of intra-prostatic volume relationships in localized prostatic cancer. *Br J Urol* 1997;80:612-7
  15. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002;60:264-9
  16. Ruijter ET, van de Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Ruitter DJ. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *J Pathol* 1996;180:295-9
  17. Gburek BM, Kollmorgen TA, Qian J, D'Souza-Gburek SM, Lieber MM, Jenkins RB. Chromosomal anomalies in stage D1 prostate adenocarcinoma primary tumors and lymph node metastases detected by fluorescence in situ hybridization. *J Urol* 1997;157:223-7
  18. Chung JS, Han BK, Jeong SJ, Moon KH, Choe G, Park DS, et al. Prognostic significance of multifocal tumor in radical prostatectomy. *Korean J Urol* 2008;49:510-4
-