

근치적 전립선 적출술 후 절제 변연 양성이 생화학적 재발에 미치는 영향

The Impact of Positive Surgical Margins on Biochemical Recurrence after Radical Retropubic Prostatectomy

Kang Su Cho, Sung Joon Hong, Byung Ha Chung

From the Urological Science Institute, Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We evaluated the impact of positive surgical margins as an independent predictive factor for biochemical recurrence after radical retropubic prostatectomy.

Materials and Methods: Data on 122 patients who underwent radical prostatectomy during the last eight years were retrospectively analyzed with respect to the incidence, number, and sites of positive surgical margins, as well as biochemical recurrence. Biochemical recurrence was defined as a serum prostate-specific antigen (PSA) level of 0.2ng/ml or greater and rising on at least two postoperative measurements. The mean follow-up was 33.4 months (6.0-104.0).

Results: Surgical margins were positive in 51 patients (41.8%), of whom 35 (68.6%) and 16 (31.4%) had positive margins of 1 and more than 1, respectively. The most frequent site of positive margin was the apex/urethra, and the other frequent sites were bladder neck, posterior, anterior, and lateral portion in order of frequency. The overall biochemical recurrence rate was 35.2% (43 patients). The time to recurrence was significantly shorter in patients with positive margins than in patients with negative margins ($p < 0.05$). Five-year recurrence-free probability was 29.5% and 74.7% in the group with positive margins and in the group with negative margins, respectively. However, the number of positive margins did not seem to have a significant influence on disease recurrence ($p > 0.05$). We could not identify the site that showed a significant influence on biochemical recurrence compared to other sites ($p > 0.05$). Finally, the multivariate Cox proportional hazards analyses revealed that the presence of positive margins was independently associated with time to recurrence ($p < 0.05$).

Conclusions: Our data indicate that the surgical margin status is an independent predictor of biochemical recurrence. However, longer follow-ups and a larger sample size are necessary to understand the influence of positive margins on survival. In addition, improvement in surgical technique, which can avoid positive margins, is required. (**Korean J Urol 2004;45:416-422**)

Key Words: Prostatectomy, Prostate-specific antigen, Recurrence

대한비뇨기과학회지
제 45 권 제 5 호 2004

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실, 비뇨의과학
연구소

조강수 · 홍성준 · 정병하

접수일자 : 2003년 11월 20일
채택일자 : 2004년 3월 22일

교신저자: 정병하
연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실
서울특별시 강남구 도곡동
146-92
☎ 135-720
TEL: 02-3497-3470
FAX: 02-3462-8887
E-mail: chung646@yumc.
yonsei.ac.kr

서 론

근치적 전립선 적출술은 국소적 전립선암의 완전 절제 및 완치를 일차적인 목적으로 한다. 절제 조직 표본의 잉크

변연에서 암세포가 관찰될 때, 절제 변연 양성이라고 말하며, 이는 불완전 절제가 되었음을 의미한다. 외과적 술기의 발전, 수술 대상 선택의 향상 및 조기 발견에도 불구하고, 근치적 전립선 적출술의 절제 변연 양성률은 16-46%로 비교적 높은 비율로 보고되고 있다.¹

절제 변연의 양성 여부는 근치적 전립선 적출술을 시행 받은 환자에서 중요한 병리학적 예측인자 중 하나로 알려져 있다. 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도, 임상 병기 및 전립선 생검 Gleason 점수 등과 같은 요인들이 병리학적 병기 및 술 후 생화학적 재발을 예측하는 데 도움이 된다.^{2,4} 또한, 근치적 전립선 절제 표본의 병리학적 특성인 임파절, 정낭 및 피막 외 침범 여부 및 절제 조직의 Gleason 점수 등도 같은 관점에서 의의를 갖는다.⁴ 이러한 특성은 의료진에 의해서 변하지 않는 고유의 특성인 반면, 절제 변연의 상태는 몇몇 경우에 있어서는 적용 술기에 따라 영향을 받을 수 있는 특성이다.^{5,6}

대부분의 연구 결과는 근치적 전립선 적출술 후 절제 변연 양성인 경우, 생화학적 재발의 가능성이 높아지는 것으로 알려져 있지만,^{7,9} 이에 대한 의문을 제기하는 보고들도 있다.^{10,11} 또한, 근치적 전립선 적출술 후 절제 변연 양성인 경우 및 이와 관련된 생화학적 재발의 경우에 있어서 이차적 항암 치료에 대한 정립된 견해가 아직은 없는 실정이다.¹² 절제 변연 양성의 원인을 알고, 함축적 의미를 이해하는 것은 이에 대한 대응을 모색하는 데 있어서 중요한 일이다.

그동안 미국을 비롯한 서구국가에서는 절제 변연의 상태가 근치적 전립선 적출술 후 예후에 미치는 영향에 대한 많은 연구가 있었으나, 이에 대한 국내의 보고는 미미한 실정이다. 본 저자들은 최근 8년간 전립선암 진단으로 근치적 전립선 적출술을 시행받은 122명의 환자를 대상으로 근치적 후치골 전립선 적출술 후 절제 변연 양성인 생화학적 재발에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

본원에서 1995년부터 2002년까지 전립선암 진단으로 근치적 전립선 적출술을 시행받은 147명의 환자 중 수술 전에 신 보조 호르몬 요법 및 방사선 치료를 시행받은 환자는 제외하였으며, 술 후 혈청 전립선 특이 항원의 외래 추적 관찰이 가능했던 122명의 환자를 대상으로 하였다. 환자들의 평균 나이는 63.5세 (43.0-76.0)였으며, 술 후 평균 추적기간은 33.4개월 (6.0-104.0)이었다.

대상군의 술 전 인자로서 임상병기, 전립선 생검 Gleason score, 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도를 조사하였다. 술 전 임상병기는 직장 수지 검사, 경직장 초음파 검사, 흉부 단순 방사선 촬영, 복부-골반 전산화 단층 촬영 그리고/또는 직장 내 코일 자기공명영상술, 골주사 소견을 바탕으로 American Joint Committee on Cancer의 1997년 TNM법에 따라 구분하였다. 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도는 0에서 10ng/ml 미만, 10 이상 20 미만 및 20 이상으로 나누었으며,

술 전 전립선 생검에서 Gleason점수는 4 이하, 5 이상 7 이하 및 8 이상으로 구분하였다. 또한 경직장 초음파 검사를 통해 측정된 전립선 용적을 30ml 미만, 30 이상 50 미만 그리고 50 이상으로 나누었다.

수술방법은 근치적 후치골 전립선 적출술이었으며, 모든 대상에서 골반 림프절 적출술을 함께 시행하였다. 이들 중 21명 (17.2%)에서 신경 보존 술식을 적용하였다. 술 후 조직 표본에 대하여 병리학적 검사를 시행하였으며, 이는 Gleason이 분류한 분화도에 따라 조직학적 등급을 정하였고, 전립선내 국한성, 피막 외 침범, 정낭 침범 및 임파절 침범 여부를 조사하였다. 또한 절제 변연의 양성 여부, 양성 변연의 수 및 그 부위를 확인하였다. 양성 변연 부위는 침부/요도부, 방광 경부, 전면부, 후면부 및 측면부로 구분하였다.

생화학적 재발은 술 후 혈청 전립선 특이 항원 농도가 두 차례 이상 0.2ng/ml 이상으로 측정된 경우로 정의하였으며, 수술 후 생화학적 재발을 확인하기 전에 보조 요법을 시행한 환자는 없었다. 환자의 나이, 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도, 전립선 생검 Gleason 점수, 전립선 용적 및 직장 수지 검사 등이 절제 변연 양성 여부에 미치는 영향을 확인하기 위해서 다변량 선형 회귀 분석을 시행하였다. 절제 변연 양성 여부, 양성 절제 변연의 수, 양성 절제 변연의 위치 및 피막 외 침범 여부가 재발에 미치는 영향을 알아보기 위해 Kaplan-Meier법과 로그 순위 검정 (log-rank test)을 사용하여 분석하였다. 또한 나이, 직장 수지 검사, 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도, 절제 조직의 Gleason점수, 피막 외 침범 여부 및 절제 변연의 양성 여부 등의 인자들이 생화학적 재발에 미치는 독립적인 영향을 평가하기 위해서 다변량 콕스 비례 위험 회귀분석 (multivariate Cox proportional hazards model)을 이용하였다. 모든 통계학적 분석은 p-value가 0.05 미만일 때 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

수술 전 시행한 혈청 전립선 항원 농도는 평균 15.0ng/ml (1.1-47.8), 전립선 생검 Gleason 점수는 평균 6.9점 (2.0-9.0)이었으며, 전립선 용적은 평균 36.6ml (15.4-93.7)이었다 (Table 1). 대상 환자의 임상병기는 T1c 79명 (64.7%), T2a 24명 (19.7%), T2b 10명 (8.2%)의 순이었다. 술 후 조직 검사 결과 병변이 전립선 조직 내 국한된 경우는 58명 (47.5%), 정낭 침범이 관찰된 경우는 22명 (18.0%)이었으며, 임파절 전이가 관찰된 환자는 3명 (2.5%)이었다 (Table 2).

술 후 조직검사서 절제 변연 양성을 보인 환자는 총 51명 (41.8%)이었으며, 임상 병기가 T1c였던 환자 79명 중 27명 (34.2%), T2 병기 환자 34명 중 20명 (58.8%)이 절제 변연

양성이었다 (Table 2). 절제 변연이 양성이었던 환자들 중에서 1개의 양성 절제 변연을 가진 환자는 35명 (68.6%), 2개 이상인 경우가 16명 (31.4%)이었으며, 양성 절제 변연이 4개인 환자도 1명 포함되어 있었다 (Table 3). 양성 절제 변연의 위치에 따라 살펴보면, 침부/요도부 26명 (37.7%), 방광 경부 18명 (26.1%), 후면부 11명 (15.9%), 전면부 9명 (13.1%), 측

면부 5명 (7.2%)의 순으로 빈도가 높았다 (Table 4).

근치적 후치골 전립선 절제술 후 절제 변연의 양성 여부에 영향을 미치는 술 전 인자를 분석하였다. 나이 및 전립선 용적은 유의한 차이를 보이지 않았으나, 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도, 전립선 생검 Gleason 점수 및 직장 수지 검사는 절제 변연의 양성 여부에 통계학적으로 유의한 영향을 주는 것을 알 수 있었다 (Table 5).

술 후 생화학적 재발이 관찰된 환자는 총 43명 (35.2%)이

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

| | Mean (Range) | Patients |
|---------------------|------------------|----------|
| Age (years) | 63.5 (43.0-76.0) | |
| < 50 | | 2 |
| 50-60 | | 24 |
| 60-70 | | 77 |
| ≥ 70 | | 19 |
| PSA (ng/ml) | 15.0 (1.1-47.8) | |
| < 10 | | 33 |
| 10-20 | | 63 |
| ≥ 20 | | 26 |
| Gleason score* | 5.9 (2.0-9.0) | |
| ≤ 4 | | 34 |
| 5-7 | | 60 |
| ≥ 8 | | 28 |
| PV (ml) | 36.6 (15.4-93.7) | |
| < 30 | | 44 |
| 30-50 | | 59 |
| ≥ 50 | | 19 |
| Digital rectal exam | - | |
| Negative | | 87 |
| Unilateral | | 24 |
| Bilateral | | 11 |

PSA: prostate-specific antigen, PV: prostate volume, *Gleason score: transrectal prostatic biopsy specimens

Table 3. Margin status for patients undergoing radical retropubic prostatectomy

| Margin status | No. patients (%) |
|---------------|------------------|
| Negative | 71 (58.2) |
| Positive | 51 (41.8) |
| 1 | 35 (68.6) |
| ≥ 2 | 16* (31.4) |
| Total | 122 (100) |

*: It includes one patient with four positive margins.

Table 4. Sites of positive margin for patients undergoing radical retropubic prostatectomy

| Sites | Number (%) |
|--------------|------------|
| Apex/Urethra | 26 (37.7) |
| Bladder neck | 18 (26.1) |
| Posterior | 11 (15.9) |
| Anterior | 9 (13.1) |
| Lateral | 5 (7.2) |
| Total | 69 (100) |

Table 2. Correlation between clinical stage and pathologic stage

| | Clinical stage | | | | | | Total |
|---------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-------------|
| | 1a | 1b | 1c | 2a | 2b | 3 | |
| No. Cases (%) | 1 (0.8) | 4 (3.3) | 79 (64.7) | 24 (19.7) | 10 (8.2) | 4 (3.3) | 122 (100.0) |
| Confined (%) | 0 (0.0) | 4 (100.0) | 43 (54.4) | 7 (29.1) | 3 (30.0) | 1 (25.0) | 58 (47.5) |
| Unconfined (%) | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 36 (45.6) | 17 (70.9) | 7 (70.0) | 3 (75.0) | 64 (52.5) |
| Positive margin (%) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 27 (34.2) | 14 (58.3) | 6 (60.0) | 3 (75.0) | 51 (41.8) |
| SV invasion (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 5 (6.3) | 10 (41.7) | 4 (40.0) | 3 (75.0) | 22 (18.0) |
| LN invasion (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) | 0 (0.0) | 2 (50.0) | 3 (2.5) |

SV: seminal vesicle, LN: lymph node

Table 5. Preoperative factors influencing on margin positivity (multiple regression analysis)

| Factors | Stratification | Univariate | Multivariate |
|----------------------|-----------------------------|------------|--------------|
| Age (years) | < 50, 50-60, 60-70, ≥ 70 | p=0.359 | - |
| PSA (ng/ml) | < 10, 10-20, ≥ 20 | p=0.018* | p=0.029* |
| Gleason score | ≤ 7, ≥ 8 | p=0.021* | p=0.039* |
| Prostate volume (ml) | < 30, 30-50, ≥ 50 | p=0.348 | - |
| Digital rectal exam | none, unilateral, bilateral | p=0.012* | p=0.040* |

PSA: prostate-specific antigen, *: statistically significant value

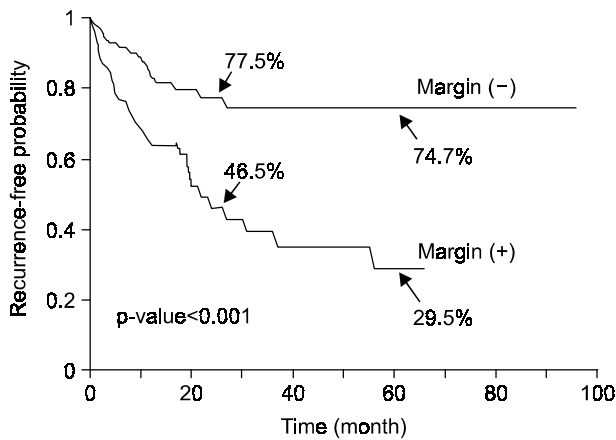


Fig. 1. Recurrence-free probability curve based on surgical margin status.

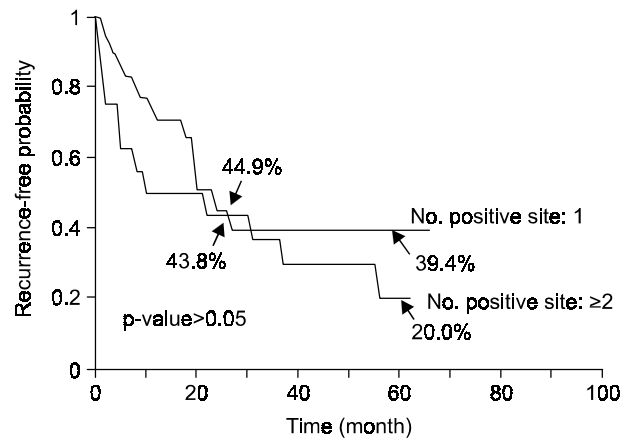


Fig. 2. Recurrence-free probability curve based on the number of positive margins.

었다. 절제 변연의 양성 여부가 생화학적 재발에 미치는 영향을 분석하였으며, 술 후 2년에서 생화학적 재발이 없을 확률은 음성 절제 변연의 경우 77.5%, 양성 절제 변연의 경우 46.5%, 술 후 5년에서 각각 74.7%, 29.5%였다. 또한 1개의 양성 절제 변연의 경우는 2년, 5년에서 각각 44.9%, 39.4%였으며, 2개 이상의 양성 절제 변연의 경우 각각 43.8%, 20.0%로 관찰되었다. 음성 절제 변연군과 양성 절제 변연군은 유의한 통계학적 차이를 보였으나 ($p < 0.001$), 1개의 양성 절제 변연군과 2개 이상의 양성 절제 변연군 사이에는 유의한 차이가 없었다 ($p > 0.05$) (Fig. 1, 2).

절제 변연의 위치에 따른 생화학적 재발의 차이를 조사한 결과, 절제 변연 음성군과 비교하여 침부/요도부군, 방광 경부군, 후면부군, 전면부군 및 측면부군 모두의 경우에서 통계학적 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 또한, 침부/요도부군, 방광 경부군, 후면부군, 전면부군 및 측면부군들을 서로 비교 분석하였을 때는 통계학적 차이를 확인할 수 없었다 ($p > 0.05$) (Fig. 3).

전립선 절제 조직에서 피막 외 침범이 없는 경우에서 생화학적 재발이 없을 확률은 술 후 2년에서 77.6%, 피막 외

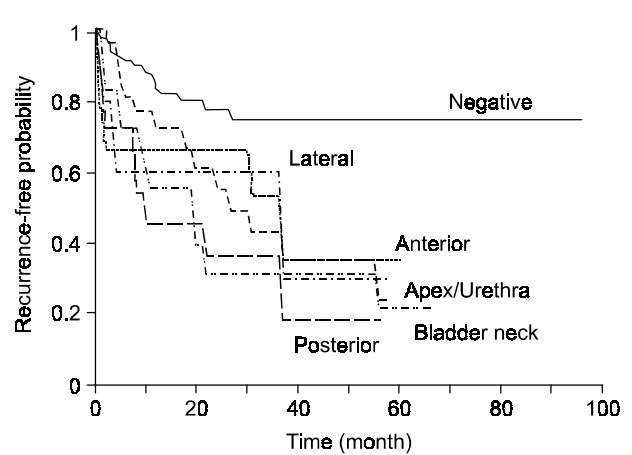


Fig. 3. Recurrence-free probability curve based on the sites of positive margins.

침범이 있는 경우는 51.6%였으며, 술 후 5년에서 각각 69.4%, 41.3%로 두 군 사이의 통계학적 차이가 관찰되었다 ($p = 0.006$) (Fig. 4).

근치적 전립선 적출술 후 생화학적 재발에 독립적인 영

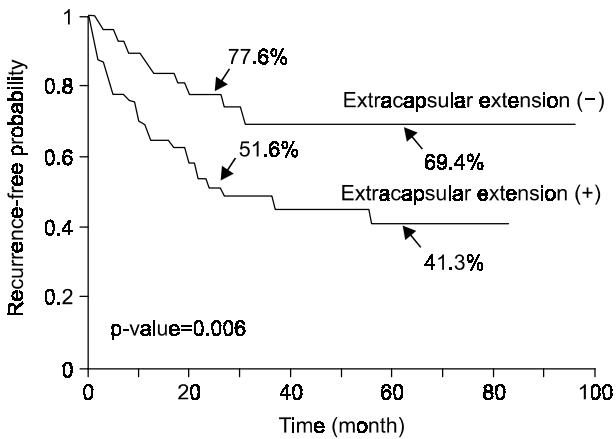


Fig. 4. Recurrence-free probability curve based on extracapsular extension.

Table 6. Factors associated with time to recurrence (multivariate Cox proportional hazards model)

| Factors | RR (95% CI) | p-value |
|----------------------------|------------------|---------|
| Age | 0.98 (0.63-1.53) | p=0.93 |
| Digital rectal exam | 1.17 (0.75-1.82) | p=0.49 |
| PSA | 1.53 (0.92-2.52) | p=0.10 |
| Gleason score [†] | 0.66 (0.32-1.34) | p=0.25 |
| ECE | 1.48 (0.73-2.99) | p=0.28 |
| Margin positivity | 2.09 (1.05-4.19) | p=0.03* |

ECE: extracapsular extension, PSA: prostate-specific antigen, RR: relative risk, CI: confidence interval, *: statistically significant value, [†] Gleason score: radical prostatectomy specimens

항을 미치는 인자를 확인하기 위해 통계학적 분석을 시행하였다. 다변량 콕스 비례 위험 회귀분석에서 나이, 직장 수지 검사, 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도, 절제 조직의 Gleason 점수 및 피막 외 침범 여부는 통계학적 유의성이 관찰되지 않았으나, 절제 변연이 양성인 경우에는 음성인 군에 비하여 비교 위험도 (Relative Risk (RR)=2.09)가 의미 있게 높아지는 것을 확인할 수 있었다 (p=0.03) (Table 6).

고 찰

근치적 전립선 적출술 후 절제 변연 양성은 비교적 빈번하게 접하는 소견이다. 이는 전립선의 해부학적 특성 때문에 광범위한 변연을 포함한 절제가 쉽지 않기 때문이며, 실제로 절제 변연은 전립선 피막으로부터 2-3mm 정도에 불과한 것으로 알려져 있다.^{13,14} 더구나 광범위한 절제 변연은 중요한 합병증을 일으킬 수 있다. 예를 들어, 신경혈관다발

의 제거로 인한 발기부전 및 방광경부 또는 막성요도의 절제로 인한 요실금 등이 그것이다. 이러한 합병증을 최소화 하면서 중앙 조직의 완전 절제를 위한 비뇨기과 의사들의 노력이 계속되어 왔고, 이는 외과적 술기의 발전으로 이어졌다. Epstein¹은 T1c병기의 환자를 전립선 적출술을 시행 후 절제 변연 양성인 환자의 비율은 1988년에서 1992년 사이에 17%에서 1994년에서 1995년 사이에는 8%로 감소하였으며, 이러한 변화는 적용 술기의 발전에 의한 것이라 하였다. 본 연구에서는 T1c병기의 환자 79명 중 27명 (34.2%)이 절제 변연 양성으로 나타났으며, 경험의 축적 및 술기의 발전을 통한 절제 변연 양성을 감소시키기 위한 노력이 필요할 것이다.

근치적 전립선 적출술 후 절제 변연 양성의 술 전 예측 인자를 확인하고자 하는 여러 연구들이 보고된 바 있으나, 논란의 여지가 많은 상태이다. 본 연구에서는 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도, 전립선 생검 Gleason 점수 및 직장 수지 검사가 절제 변연 양성의 예측 인자인 것으로 나타났으며, Cheng 등¹⁵은 다변량 분석을 통해 전립선 생검 조직 표본에서 암의 비율과 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도를 양성 절제 변연의 예측인자로 보고하였다. 그러나 Tigrani 등¹⁶은 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도나 전립선 생검 Gleason 점수는 통계학적 유의성이 없었고, 반면에 전립선 생검의 양성 코어 개수가 가장 좋은 예측인자라고 하였다. Watson 등¹⁷의 연구에서는 양성 절제 변연의 환자에서 전립선 생검 Gleason 점수가 음성 절제 변연 환자보다 유의하게 높았으나, 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도와 임상 병기는 절제 변연 양성 여부와 상관성이 없었다.

절제 변연 양성 여부는 술 후 생화학적 재발의 중요한 예측인자이다. Paulson 등¹⁸은 임상병기 T1-2인 전립선암 환자에서 근치적 전립선 적출술 후 10년 동안 임상적 재발이 있을 확률이 전립선 조직 내 병변이 국한된 환자에서 12%, 절제 조직 내 국한된 경우가 30%였던 반면에 절제 변연 양성인 경우 60%였다고 보고하였다. Epstein 등⁷이 정낭 및 임파관 침범이 없는 환자를 대상으로 생화학적 재발을 조사한 결과 절제 변연 음성인 경우 10년간 재발이 없을 확률은 79.4%인데 비하여, 양성인 경우는 54.9%였다. Ohori 등⁸도 음성인 경우 5년간 재발이 없을 확률은 83% 대 양성인 경우 64%로 보고하였으며, van den Ouden 등⁹은 절제 변연 양성인 경우가 국소 또는 원격 재발의 가능성을 높인다 하였다. Han 등¹⁹ 역시 5년, 10년, 15년에서 재발이 없을 확률을 조사하여, 절제 변연 양성이 중요한 재발의 예측인자임을 확인한 바 있다. 양성 절제 변연이 생존율 및 암 특이 사망률에 미치는 영향을 파악하는 것은 술 후 치료 전략을 수립하는 데 중요한 정보이다. Paulson 등^{18,20}의 보고에 의하면

종양이 전립선 조직 내 국한된 경우, 절제 표본 내 국한된 경우 및 절제 변연 양성인 경우에 10년 생존율 간의 의미 있는 차이가 관찰되었으며, 술 후 13.5년에 암 특이 사망률이 절제 변연 음성인 경우 10%인 데 비하여, 절제 변연 양성인 경우는 40%로 높아진다고 하였다. 비록 추적 기간이 짧지만 본 저자들의 연구 역시 이들과 상응하였으며, 일정 기간 이상의 추적기간이 확보가 되면 생존율 및 암 특이 사망률에 대한 분석이 필요할 것으로 생각한다.

근치적 전립선 적출술 후 양성 절제 변연이 가장 흔하게 나타나는 곳은 전립선 침부로 알려져 있다. Epstein¹은 7개의 연구를 비교한 결과 그 중 5개의 연구에서 전립선 침부가 가장 흔한 양성 부위였으며, 그 비율은 17%에서 48%였다고 보고하였다. 또한 Stamey 등⁶은 stage B인 환자 189명을 대상으로 한 연구에서 총 83명의 양성 절제 변연 환자 중 40명 (48%)이 전립선 침부가 양성인 것으로 보고하였으며, 정낭 및 임파절 전이가 없는 잠재적으로 완치 가능한 양성 절제 변연 환자 31명 중 17명 (55%)이 침부 변연 양성 환자라고 하였다. 본 연구의 결과도 이들과 일치하였으며, 그 이유는 이 부위를 둘러싸는 주변 조직들이 빈약하고, 추가적 조직 제거 시 요실금의 위험도가 증가하며, 주변 조직과 전립선 조직 간의 경계가 불명확하기 때문에 침부 박리 시 세심한 주의를 기울이면 양성 변연의 수를 줄일 수 있을 것이다.

특정 위치의 절제 변연이 양성인 경우에서 다른 위치의 절제 변연이 양성인 경우보다 생화학적 재발의 위험도가 현저하게 높아진다면, 이들에 대한 대응 방법은 다른 변연들과 달라져야 할 것이다. 본 연구는 침부/요도부근, 방광 경부근, 후면부근, 전면부근 및 측면부근들을 서로 비교 분석하였을 때는 의미있는 통계학적 차이가 관찰되지 않았으나, Obek 등²¹의 연구 결과에 의하면 양성 절제 변연 환자를 대상으로 한 다변량 분석을 통해 방광 경부의 절제 변연 양성이 나이, 피막 외 침범 및 Gleason 점수와 함께 중요한 예후인자라고 하였다. Blute 등²² 역시 pT2N0환자를 대상으로 한 연구에서 방광 경부에 양성 절제 변연이 있는 경우는 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도, DNA 배수성, Gleason 점수에 의한 영향을 교정한 후에도 통계학적으로 의미 있는 유일한 해부학적 위치라고 하였고, 위치에 관계없이 절제 변연 양성인 경우와 방광 경부의 절제 변연이 양성인 경우의 5년간 임상적 또는 생화학적 재발이 없을 확률을 비교한 결과 75% 대 56%였다. 이들의 보고는 본 연구 결과와 차이를 보이고 있는데, 이 차이가 소수의 대상군과 짧은 추적기간으로 인한 오류인지, 한국인의 전립선암이 다른 경향성을 가지는지에 대해서는 추후 연구를 통해 확인해야 할 것이다.

단일 양성 절제 변연을 가진 환자군과 두 군데 이상의 양성 절제 변연을 가진 환자군 사이에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다. Lowe와 Lieberman²³은 병리학적 병기 T3의 환자군을 대상으로 단일 양성 절제 변연을 가진 군이 재발률이 낮은 것으로 보고하였으나, 다변량 분석이 시행되지 않았다. Obek 등²¹은 두 군데 이상의 양성 절제 변연이 재발시기에 미치는 영향을 조사한 결과 단변량 분석에서 비교 위험도가 2.5배 높아지지만, 다변량 분석 결과 재발에 독립적인 영향을 미치지 못한다고 하였으며, Grossfeld 등²⁴의 보고에서도 절제 변연 양성의 개수는 생화학적 재발에 유의한 영향을 보이지 않았다.

본 연구에서 양성 절제 변연은 나이, 직장 수지 검사, 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도, 절제 조직의 Gleason 점수 및 피막 외 침범 여부 등의 중요한 예후 인자에 의한 영향을 배제하기 위한 다변량 분석을 통해서 유의한 비교위험도의 증가를 확인할 수 있었다. 피막 외 침범 여부는 재발시기에 미치는 영향을 확인하기 위해 Kaplan-Meier법 및 로그 순위 검정을 적용하였을 때는 통계학적 차이가 관찰되었으나, 다변량 분석을 통해서 의미 있는 비교위험도의 증가를 볼 수 없었다. 문헌상에 중요한 생화학적 재발의 예측인자로 알려진 술 전 혈청 전립선 특이 항원 농도 및 절제 조직의 Gleason 점수 등에서도 통계학적 유의성을 찾을 수 없었다. 이에 저자들은 근치적 후치골 전립선 적출술 후 절제 변연 양성이 생화학적 재발의 독립적인 예측인자임을 확인할 수 있었고, 근치적 전립선 적출술을 시행하는 데 있어서 수술 전 및 수술 과정을 통해서 양성 절제 변연을 피하기 위한 노력이 매우 중요하다고 생각한다.

결 론

본 연구에서는 근치적 후치골 전립선 적출술 후 절제 변연 양성이 생화학적 재발의 독립적인 예측인자인 것으로 나타났다. 그러나 양성 절제 변연의 수 및 절제 변연의 위치가 미치는 영향에 대해서는 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 양성 절제 변연의 특성 및 함축적 의미를 보다 깊이 이해하기 위해서 더 많은 환자군을 대상으로 한 장기 추적 연구가 필요하며, 이는 술 후 절제 변연 양성인 경우 및 이와 관련된 생화학적 재발의 추가적 치료를 결정하는 데 매우 중요한 정보가 될 것이다. 또한 수술 시 절제 변연 양성을 피할 수 있도록 꾸준한 술기의 발전을 위한 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. Epstein JI. Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am* 1996;23: 651-63
2. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-51
3. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-71
4. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167:528-34
5. Smith RC, Partin AW, Epstein JI, Brendler CB. Extended followup of the influence of wide excision of the neurovascular bundle(s) on prognosis in men with clinically localized prostate cancer and extensive capsular perforation. *J Urol* 1996;156: 454-7
6. Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, Link PC, Freiha FS. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol* 1990;143:1166-72
7. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996;20:286-92
8. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino PT. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995;154:1818-24
9. van den Ouden D, Bentvelsen FM, Boeve ER, Schroder FH. Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. *Br J Urol* 1993;72: 489-94
10. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999;281:1395-400
11. Fesseha T, Sakr W, Grignon D, Banerjee M, Wood DP Jr, Pontes JE. Prognostic implications of a positive apical margin in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1997;158:2176-9
12. Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998;160:299-315
13. Eggleston JC, Walsh PC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: pathological findings in the first 100 cases. *J Urol* 1985;134:1146-8
14. Voges GE, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Morphologic analysis of surgical margins with positive findings in prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1992;69:520-6
15. Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, Myers RP, Zincke H, Bostwick DG. Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2000;18:2862-8
16. Tigrani VS, Bhargava V, Shinohara K, Presti JC Jr. Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy. *Urology* 1999;54:689-93
17. Watson RB, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. *Urology* 1996;48:80-90
18. Paulson DF, Moul JW, Walther PJ. Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol* 1990;144:1180-4
19. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28: 555-65
20. Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994;152:1826-30
21. Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 1999;54:682-8
22. Blute ML, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Slezak JM, Martin SK, Amling CL, et al. Anatomic site-specific positive margins in organ-confined prostate cancer and its impact on outcome after radical prostatectomy. *Urology* 1997;50:733-9
23. Lowe BA, Lieberman SF. Disease recurrence and progression in untreated pathologic stage T3 prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy. *J Urol* 1997;158:1452-612
24. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, Flanders SC, et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database. *J Urol* 2000;163:1171-7