

근치적 전립선적출술 후 생화학적 재발에 미치는
암밀도의 영향

연세대학교 대학원
의 학 과
조 성 용

근치적 전립선적출술 후 생화학적 재발에 미치는
암밀도의 영향

지도교수 최 영 득

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2008년 12월

연세대학교 대학원

의 학 과

조 성 용

조성용의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2008년 12월

차 례

국문요약 1

I. 서 론 2

II. 대상 및 방법 4

III. 결과 5

IV. 고찰 9

V. 결론 12

참고문헌 13

영문요약 15

그림 차례

Fig 1. Biochemical recurrence free survival according to tumor density 10%	7
Fig 2. Different prognosis according to prostate cancer density	10

표 차례

Table 1. The patients' characteristics after radical prostatectomy	5
Table 2. The univariate analysis of risk factors for biochemical PSA recurrence	6
Table 3. The multivariate analysis of risk factors for biochemical PSA recurrence	8

감사의 글

부족한 제게 따뜻한 지도와 충고를 아끼지 않으시는 교수님들과
항상 곁에서 나를 지켜주는 가족들에게 감사와 사랑을 전한다.

저자 씀

국문요약

근치적 전립선적출술 후 생화학적 재발에 미치는 암밀도의 영향

연구목적: 술후 병리조직에서 계산된 전립선암 용적은 생화학적 재발의 독립적 위험인자로서 알려져 왔다. 그러나 전립선의 크기는 암의 유무와 관련없이 개인의 상태에 따라 다를 수 있다. 따라서 전립선 크기를 고려한 종양밀도가 생화학적 재발에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

연구방법: 1996 년 5 월부터 2005 년 4 월까지 본원에서 전립선암으로 근치적 전립선 절제술을 시행받은 환자 중 술전 호르몬 치료를 시행받거나 암의 용적이 술 후 측정되지 못한 환자를 제외한 251 명을 대상으로 하였다. 전립선용적은 병리소견에서 보고된 무게를 용적으로 환산하여 이용하였으며 암의 용적은 병리조직에서 전체조직을 Stanford protocol 을 이용하여 컴퓨터로 계산되었다. 생화학적 재발의 위험인자로 알려진 인자들을 포함하여 암용적과 종양밀도를 단변량 분석을 이용하여 무병생존기간에 미치는 영향을 분석하였으며 의미있게 나온 인자들로 다변량 분석을 시도하였다.

결과: 단변량 분석에서 무병생존기간에 유의한 위험인자들로는 PSA 10ng/ml 이상 ($p < 0.009$), 암용적 5cc 이상 ($p < 0.010$), 종양밀도 10%이상 ($p < 0.007$), 피막침범유무 ($p = 0.009$), 림프절침범유무($p = 0.008$), 외과적 경계 침범유무($p = 0.000$), 정낭침범 유무였다 ($p = 0.032$). 단변량 분석에서 유의한 위험인자들로 시행된 다변량 분석에서 외과적 경계 침범유무와 (비교위험도 = 3.066, $p = 0.000$) 종양밀도 10%이상이 생화학적 재발과 무병생존기간에 의미있는 위험인자로 나타났다 (비교위험도 = 1.991, $p = 0.026$). 이는 종양밀도를 인자로서 제외하였을 때 외과적 경계 침범유무와 (비교위험도 = 3.099, $p = 0.000$) 암용적 5cc 이상으로 나타났을 때와 차이를 보였다 (비교위험도 = 2.032, $p = 0.033$).

결론: 종양밀도는 암용적 단독에 비해 상위의 생화학적 재발의 위험인자로 고려되어야 할 것으로 생각된다.

핵심되는말 : 생화학적 재발, 근치적 전립선적출술, 위험인자

<지도교수 최영득>
연세대학교 대학원 의학과
조성용

I. 서론

전립선암은 전 세계에서 세 번째로 흔한 남성암이며,¹ 미국의 경우 발생률이 가장 높은 남성암으로 폐암에 이어 두 번째로 높은 암 특이 사망률을 보인다.² 우리나라의 경우 전립선암은 인구 고령화와 식생활 서구화의 영향으로 남성암 중에서 가장 빠른 증가율을 보이고 있다. 또한 혈청 전립선특이항원 (prostate specific antigen; PSA) 검사가 보편화되면서 낮은 병기의 전립선암이 늘어나고 있으며, 따라서 근치적 전립선 적출술 역시 급증하고 상태이다.

근치적 전립선 적출술을 시행한 후 환자 예후를 예측하는데 있어 많은 연구자들이 현재까지 술 후 예측인자들을 찾아내기 위해 많은 노력을 기울여 왔다. 특히 국소적 전립선암에 있어 이러한 인자들은 유용한 것으로 알려져 있으며 PSA, 근치적 전립선 적출술 후 Gleason 점수, 술후 병리학적 병기, 경계면 양성여부등은 중요한 독립적 예측인자이다. 이러한 예측인자들은 수술로 인한 전립선암의 완치여부를 예측하는데 사용되고 있다.³

전립선암의 용적은 암의 세포분화, 괴사, 혈관신생들과 관련되어있으며 암의 생물학적 상태를 반영하는 중요한 인자이다.^{4,5} 전립선암 용적은 국소적 전립선암 치료에 있어 암의 임상 경과를 반영하는데 중요한 부분을 차지할 수 있을 것이다. 하지만 현재까지 암용적이 전립선암의 술후 예후를 예측하는데 독립적인 중요인자인지에 대해서는 상이한 연구결과들을 보고하고 있다.

근치적 전립선 적출술 후 생화학적 재발에 관련된 인자로 암용적이 미치는 영향에 대하여서는 여러 연구들이 보고된 바 있으나, 논란의 여지가 많은 상태이다. Stamey 등¹ 은 암용적과 암의 진행에 관련하여 서로 관련성이 있음을 보고하였으며 Noguchi 등⁶ 은 암용적이 6cc이상의 경우 PSA는 생화학적 재발에 대해 의미없는 인자가 된다고 하였다. Alschibaja 등⁷ 은 전립선 암용적이 의미있는 예측 인자였으나 이를 얻기 위한 계산적 번거로움으로 다른 인자들에 비해 유용도가 떨어진다고 하였으며 Eichelberger 등⁸ 은 암의 용적은 이미 중요한 인자이나 최대 암의 직경을 구함으로서 이를 해결할 수있다는 의견을 제시하기도 하였다. Chun 등⁹ 은 암용적에 있어 고등급의 암의 비율을 구해 암용적 자체의 문제점을 해결할 수 있다고 하였다. 최근 Rebecca 등¹⁰ 은 단변량 분석에서 암용적은 생화학적 재발의 위험인자에 포함되지만 다변량 분석에서 PSA, 병기, Gleason 점수만 의미있고 암용적의 의미는 사라진다고 하였다. 그러나 Bradford 등¹¹ 은 암용적이 유의한 독립적 중요인자라고 하였다. 이처럼 암용적이 의미가 있을 것으로 추정되지만 여러 연구에서 다양한 결과를 보여주고 있으며 또한 이를 해결하기 위해 여러 연구들이 진행되었다. 하지만 여전히 암용적을 실제로 독립적 인자로 보기에 는 문제가 있다. 본 연구는 이러한 문제점이 각 환자에 있어 다양한 전립선 용적 때문인 것으로 추정하였다. 즉 두 환자에 있어 전립선 내부의 암의 용적이 같다고 하더라도 전립선 용적이 클 경우와 작은 경우 수술 중 암이 남겨질 확률인 경계면 양성율에 차이가 있을 것이라고 생각한 것이다.

이러한 추론 하에 본 연구에서 전립선 용적에 대한 전립선암 비율이 전립선암의 생화학적 재발의 독립적 위험인자인지에 대한 여부를 알아보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

1996년 5월부터 2005년 4월까지 본원에서 전립선암으로 근치적 전립선 절제술을 시행받은 환자중 술전 호르몬 치료를 시행받거나 암의 용적이 술 후 측정되지 못한 경우를 제외한 251명을 대상으로 하였다.

2. 방법

각 환자에서 수술전 인자로 전립선초음파를 이용한 용적을 측정하였으며 혈액 검사를 통한 PSA를 이용하였다. 또한 이를 통해 전립선암이 의심되는 군에서 전립선조직검사를 통해 암으로 확진된 환자의 전립선암의 Gleason 점수를 조사하였다. 확진된 환자에서 근치적전립선적출술을 시행 가능했으며 술 후 암의 용적을 컴퓨터를 통해 측정할 수 있었던 환자들에서만 술전 인자들을 국한하여 조사하였다. 전립선용적은 병리소견에서 보고된 무게를 용적으로 환산하여 이용하였으며 암의 용적은 병리조직에서 전체조직내부에 암의 분포를 합산을 통해 컴퓨터를 이용하여 계산하였다.

근치적전립선적출술 후 생화학적 재발의 정의는 PSA가 추적관찰기간의 검사에서 2차례에 걸쳐 0.02ng/ml이상이 증가될 때를 기준으로 하였다. 생화학적 재발의 정의는 생화학적 재발의 위험인자를 알아보기 위하여 술전 조사인자들을 포함하여 암용적과 종양밀도를 단변량 분석을 이용하여 무병생존기간에 미치는 영향을 분석하며 의미있게 나온 인자들로 다변량 분석을 시도하였다. 대상군의 술 후 인자로서 병리학적 병기, 술 전 PSA 수치, 전립선 용적, 전립선 암용적, 최종 보고된 Gleason 점수, 경계면 양성율을 조사하였으며 또한 전립선밀도를 전립선 용적에 대한 전립선암 용적 비율로 정의하여 이를 계산하였다.

3. 분석

각 인자들에 의한 수술 후 생화학적 재발에 미치는 영향을 평가하기 위하여 통계학적 검증을 시행하였다. 단변량 분석으로 Kaplan-Meier 생존분석을 시행하였으며, 독립적 예측인자를 확인하기 위하여 Cox-hazard 다변량 분석을 시행하였다. 모든 통계학적 분석은 p-value가 0.05 미만일 때 의미 있는 것으로 간주하였다.

III. 결 과

근치적 전립선 적출술을 시행받은 251명의 환자군을 대상으로 한 특성 분석에서 전립선용적을 40cc를 기준으로 하였을 때 그 미만은 156명으로 62.2%를 차지하였으며 그 이상은 95명으로 37.8%를 차지 하였다. 전립선특이항원수치는 10ng/ml를 기준으로 하였을 때 각각 125명과 126명으로 비슷하였다. 수술받은 환자중 외과적 경계 침범은 102명으로 40.6%를 차지하였다(Table 1).

Table 1. The patients' characteristics after radical prostatectomy

		No. of patients	(%)
Age (yr)	<60	49	19.5
	≥60	202	80.5
Prostate volume (cc)	<40	156	62.2
	≥40	95	37.8
PSA (ng/ml)	<10	125	49.8
	≥10	126	50.2
Gleason score	<7	89	35.5
	≥7	162	64.5
Surgical margin invasion	No	149	59.4
	Yes	102	40.6
Capsular invasion	No	110	43.8
	Yes	141	56.2
Seminal vesicle invasion	No	212	84.5
	Yes	39	15.5
Lymph node invasion	No	242	96.4
	Yes	9	3.6
Tumor volume (cc)	<5	208	82.9
	≥5	43	17.1
Tumor density (%)	<10	186	74.1
	≥10	65	25.9
Total		251	(100)

단변량 분석에서 무병생존기간에 유의한 위험인자들로는 PSA 10ng/ml이상 ($p < 0.009$), 암용적 5cc이상 ($p < 0.010$), 피막침범유무 ($p = 0.009$), 림프절침범유무($p = 0.008$), 외과적 경계 침범유무($p = 0.000$), 정낭침범 유무였다 ($p = 0.032$)(Table 2).

Table 2. The univariate analysis of risk factors for biochemical PSA recurrence

Risk factor group		5yrs recur free survival	p-value
Age (yr)	<60	72.6	0.929
	≥60	71.2	
Prostate volume (cc)	<40	71.5	0.305
	≥40	64.4	
PSA (ng/ml)	<10	85.3	0.009
	≥10	62.0	
Gleason score	<7	81.1	0.062
	≥7	66.8	
Surgical margin invasion	No	82.4	0.000
	Yes	55.3	
Capsular invasion	No	76.7	0.009
	Yes	68.1	
Seminal vesicle invasion	No	72.0	0.225
	Yes	65.8	
Lymph node invasion	No	72.6	0.008
	Yes	38.9	
Tumor volume (cc)	<5	73.4	0.010
	≥5	61.3	
Tumor density (%)	<10	74.0	0.007
	≥10	62.4	

또한 종양밀도 10%를 기준으로 생화학적재발에 대한 생존분석은 의미있는 차이를 보였다($p < 0.007$)(Fig.1).

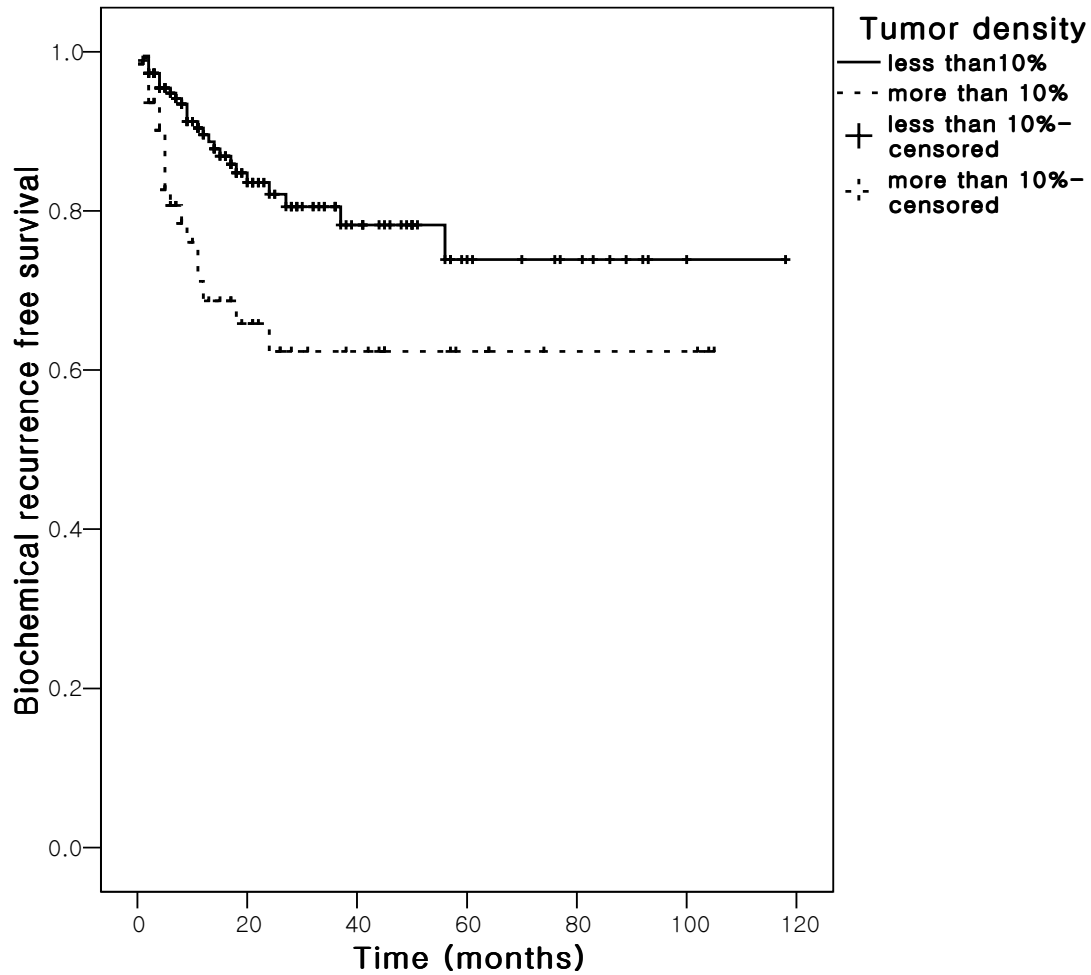


Fig. 1. Biochemical recurrence free survival according to tumor density 10% (p -value=0.007).

단변량 분석에서 유의한 위험인자들로 시행된 다변량 분석에서 외과적 경계 침범유무와 (비교위험도 = 3.066, p = 0.000) 종양밀도 10%이상이 생화학적 재발과 무병생존기간에 의미있는 위험인자로 나타났다 (비교위험도 = 1.991, p = 0.026). 이는 종양밀도를 인자로서 제외하였을 때 외과적 경계 침범유무와 (비교위험도 = 3.099, p = 0.000) 암용적 5cc이상으로 나타났을 때와 차이를 보였다 (비교위험도 = 2.032, p = 0.033)(Table 3).

Table 3. The multivariate analysis of risk factors for biochemical PSA recurrence

	p-value	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
			Lower	Upper
PSA \geq 10ng/ml	0.127	1.743	0.854	3.558
Gleason score \geq 7	0.474	1.316	0.620	2.795
Capsular invasion	0.153	1.670	0.826	3.375
Lymph node invasion	0.456	1.550	0.490	4.908
Seminal vesicle invasion	0.494	0.764	0.353	1.654
Surgical margin invasion	0.000	3.066	1.636	5.745
Tumor volume \geq 5cc	0.896	1.069	0.393	2.908
Tumor density \geq 10%	0.026	1.991	1.087	3.645

IV. 고찰

전립선암의 치료에 있어서 근치적 전립선 적출술은 여전히 가장 중요한 부분을 차지하고 있다. 전립선암은 전립선과 함께 완전 절제를 할 경우 완치에 가까운 치료 경과를 낼 수 있으며 이를 위해 현재까지도 많은 비뇨기과 의사들은 노력을 하고 있다. 그러나 항상 완전한 적출만을 기대할 수는 없는데 술기 경험의 차이나 이전 호르몬 치료의 영향, 또한 최근 수술후 환자의 삶의 질을 향상시키기 위해 신경혈관다발의 손상을 줄이고자 하는 노력등 여러가지 요인으로 인해 술후 병리소견에서 외과적 경계면의 침범이 발견되는 경우가 종종 발생한다. 따라서 최선의 결과를 얻기 위하여 수술전 환자의 상태를 가급적 정확히 파악하고 술후 경과를 예측하여 어떠한 방법으로 어느 범위까지 절제하는 것이 옳은 것인가에 대한 노력들이 있어 왔다. 이러한 방법들로 술전 예후인자들이 개발되어 왔고 또한 수술후 어떠한 병리소견일 때 추가적인 호르몬 치료나 방사선 치료가 필요할 지 결정해 주는 술후 예후인자들도 중요하다.

이중에서 술후 병리적 소견중 하나인 외과적경계면 양성여부는 현재까지 알려진 위험인자중 예후와의 연관성이 이미 입증된 category 1에 속하는 중요한 예후인자이다.¹² 환자군의 수술에 대한 조심스런 선택과 술기의 발달로 외과적경계면 양성여부는 지난 20여년간 획기적으로 감소되었으며 치골상부접근이나 회음부 접근의 개복술뿐만 아니라 내시경적 술기들에 있어서도 이제는 통계적 차이를 보이고 있지 않다.¹³⁻¹⁵ 즉 수술방법이나 개개인의 술기차에 따른 외과적경계면의 양성율은 수술에 익숙해진다면 이제는 극복될 수 있으며 이와 강하게 연관되는 생화학적 재발 또한 큰 차이를 나타내지 않을 것이다. 하지만 임상적으로 국소적 전립선암으로 진단하고 근치적전립선적출술을 시행할 경우 외과적경계면의 양성여부에 영향을 줄 수 있는 인자가 무엇인지에 대해 고려해 본다면 전립선내의 암용적이 영향을 미칠 것이다. 하지만 암용적은 논란의 대상으로 category 2에 머물러 있다. Mcneal은 200례의 근치적전립선적출술후 검체를 병리적으로 분석한 결과 암용적이 Gleason 점수, 병리적병기, 외과적경계면 양성여부, 정낭침범여부와 강력한 상관관계가 있다고 하였다.¹⁶ 이후에도 Stamey 등¹ 은 암용적과 암의 진행에 관련하여 서로 관련성이 있음을 보고하였으며 Bradford등¹¹ 은 암용적이 유의한 독립적 중요인자라고 하였다. 하지만 이와 달리 몇몇 연구에서는 다른 결과를 내놓고 있다. Noguchi 등⁶ 은 암용적이 6cc이상의 경우 PSA는 생화학적 재발에 대해 의미없는 인자가 된다고 하였으며 Rebecca등¹⁰ 은 단변량 분석에서 암용적은 생화학적 재발의 위험인자에 포함되지만 다변량 분석에서 PSA, 병기, Gleason 점수만 의미있고 암용적의 의미는 사라진다고 하였다. 또한 몇몇 연구에서는 암용적의 유용성은 인정하나 용적의 측정하는 계산적 번거로움으로 다른 인자에 비해 유용도가 떨어진다고 하였으며 이를 해결하기 위해 최대 암직경의 측정법등을 도입해야 한다는 의견과 고등급암비율을 추가함으로써 이를 해결할 수 있다는 의견을 제시하기도 하였다.⁷⁻⁹ 이처럼 수술시에 용적이 영향을 미치리라는 당연한 추정에도 불구하고 상이한 결과를 나타내는 연구가 다양하다. 여기에는 두가지 문제점이 지적될 수 있다. 하나는 암용적을 측정하는 방법의 차이이다. 전립선암은 전립선내에 한 부분에 있는 경우는 드물며 불규칙하게 산재되어 있는 양상을 보인다. 따라서 암의 전체적인 용적을 구하는 방법은 쉽지 않다. 검체의 병리조직을 병리학자의 현미경적 측정에 따라 군별로 나누어 1%, 5%, 10%, 20%의 기준별로 분류하는 방식은 검체를 몇 개의 block으로 나눌 것인가와 전립선암이 포함된 검체의 개수등 많은 변수를 가지고 있다.¹⁷ 또한 작은 크기의 암들의 경우 위과정에서 누락될 위험이 많다.¹⁸

또하나의 방법은 컴퓨터를 이용한 용적을 분석하는 방식으로 보다 정확한 분석법이지만 일반적으로 모든 경우에서 실시되고 있지는 않다.¹⁹⁻²¹ 본 연구에서 시행된 암용적 계산방법은 이와 같이 컴퓨터를 이용한 용적 합산분석방법을 사용하였다. 암용적을 계산하는 방법을 이와 같이 컴퓨터를 이용하더라도 암용적의 예후인자에 대한 논란은 여전하다. 이것은 암용적이 같은 환자군에서 전체적인 전립선용적이 다를 경우 외과적경계면에 다가간 암이 다를 것이라는 추정을 해볼 수가 있다. 즉, 두 환자에서 암의 용적이 같다고 가정할 때 전립선 전체 용적이 다르다면 전립선 전체용적이 작을 경우 외과적경계면에 다가간 암의 가능성이 높을 것이라고 생각될 수 있는 것이다(Fig. 2).

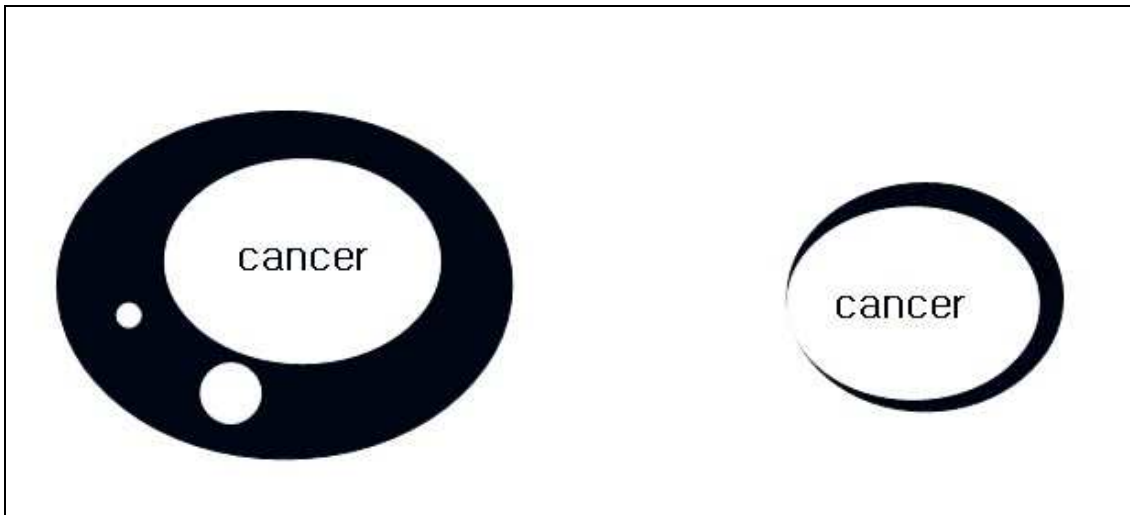


Fig. 2. One patient has large prostate and the other has smaller one. Their cancer volumes are the same. Probably, the one with smaller prostate will have worse prognosis.

본 연구의 결과에서 암의 용적은 단독으로는 유의한 결과를 나타내는 듯 보였으나 다변량분석에서 탈락되었다. 대신 종양밀도가 외과적경계면양성여부와 더불어 유일한 의미있는 결과를 보여주었다. 이것은 종양밀도가 외과적경계면양성여부와 함께 독립적인 위험인자로 고려될 수 있다는 의미이며 처음의 추정과는 달리 외과적경계면양성여부에 완전히 종속되지 않는 인자라는 의의를 보여주고 있다. 종양밀도가 어떠한 추가적의의를 가지는 지에 대해서는 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 결과중에 또한 흥미로운 부분이 림프절침범여부와 정낭의 침범여부이다. 림프절침범여부는 단독의 경우 생화학적 재발에 의미가 있는 것으로 생각되었으나 다변량분석에서는 의미를 가지지 않았다. 일반적으로 PSA가 10ng/ml미만의 경우 1%미만으로 알려져 있는데 본 연구에서도 PSA 10ng/ml미만에서는 0.4%, 이상의 경우는 3.2%로 나타났다. Gleason 점수를 7이상인 경우 3.6%였으며 미만에서는 림프절을 침범한 경우가 없었다. 이러한 결과는 기존의 연구들에서 보고하듯 PSA 10ng/ml, Gleason 점수 7미만에서는 수술중 frozen node를 반드시 보낼 필요는 없다는 결과와 유사하였다.²² 정낭침범여부에 관련한 예후에 관련된 연구는 그 수가 많지 않다. Epstein 등²³과 Ohori 등²⁴은 정낭침범과 예후는 특별한 통계학적 유의성을 찾을 수 없었다고 하였으며 Steven 등은 이러한 이유가 정낭침범이 병리학적으로 여러가지 종류로 구분될 수 있으며 이에 따라 예후에 차이를 주는 것 같다고 하였다.²⁵ 본 연구에서도 정낭침범여부에 따른 생화학적 재발에 관련성은 찾을 수 없었다. 정낭침범에 관련된 연구는 추가적으로

진행되어야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

국소적전립선암에서 전립선적출술후 생화학적 재발에 관련된 여러 위험인자중에서 외과적경계면양성여부와 함께 종양밀도는 독립적인 위험인자이며 기존의 암용적이 다른 결과를 보이는지에 대한 설명을 제시할 것으로 판단된다. 종양밀도는 암용적 단독에 비해 상위의 생화학적 재발의 위험인자로 고려되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003;361:859-64.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
3. 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.
4. Nicholson B, Theodorescu D. Angiogenesis and prostate cancer tumor growth. *J Cell Biochem* 2004;91:125-50.
5. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993;149:1478-81.
6. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancers. *J Urol* 2000;164:1596-600.
7. Alschibaja M, Wegner M, Massmann J, Funk A, Hartung R, Paul R. Prostate cancer volume - can it be predicted preoperatively? *Urol Int*. 2005;75:354-9.
8. Eichelberger LE, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Juliar BE, Cheng L. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in prostate cancer. *Mod Pathol* 2005;18:886-90.
9. Chun FK, Briganti A, Jeldres C, Gallina A, Erbersdobler A, Schlomm T et al. Tumour volume and high grade tumour volume are the best predictors of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur J Cancer* 2007;43:536-43.
10. Rebecca A. Marks RA, Koch MO, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar BE et al. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 2007;38:1207-11.
11. Bradford A. Nelson BA, Shappell SB, Chang SS, Wells N, Farnham SB et al. Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;97:1169-72.
12. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:995-1000.
13. Korman HJ, Leu PB, Goldstein NS. A prospective comparison of anatomic radical perineal and retropubic prostatectomy specimens: are surgical margins equivalent? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2000;3:S22.
14. Brown JA, Garlitz C, Gomella LG, Hubosky SG, Diamond SM, McGinnis D et al. Pathologic comparison of laparoscopic versus open radical retropubic prostatectomy specimens. *Urology* 2003;62:481-6.
15. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic

versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003;169:1689-93.

16. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992;23:258-66.

17. Humphrey PA, Vollmer RT. Percentage carcinoma as a measure of prostatic tumor size in radical prostatectomy tissues. *Mod Pathol* 1997;10:326-33.

18. Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:303-17.

19. Renshaw AA, Chang H, D'Amico AV. Estimation of tumor volume in radical prostatectomy specimens in routine clinical practice. *Am J Clin Pathol* 1997;107:704-8.

20. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CE. Assessment of morphometric measurements of prostate carcinoma volume. *Cancer* 2000;89:1056-64.

21. Chen ME, Johnston D, Reyes AO, Soto CP, Babaian RJ, Troncoso P. A streamlined three-dimensional volume estimation method accurately classifies prostate tumors by volume. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1291-301.

22. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2005;216:34-63.

23. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol* 1993;149:1040-5.

24. 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.

25. Potter SR, Epstein JI, Partin AW. Seminal Vesicle Invasion by Prostate Cancer: Prognostic Significance and Therapeutic Implications. *Rev Urol.* 2000;2:190-5.

Abstract

The effect of pathologic tumor density on biochemical recurrence after radical prostatectomy

Sung Yong Cho

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Young Deuk Choi)

Purpose: Prostate cancer volume, which is calculated from pathological tissue after the operation, has been known as an independent risk factor of biochemical recurrence. However, it is possible that the size of prostate depends on individual state regardless of the existence of cancer. Therefore, we evaluated the effect of tumor density reflecting the size of prostate on biochemical recurrence.

Patients and Methods: 251 patients were selected for the study. They underwent radical prostatectomy for prostate cancer in our hospital from May, 1996 to April, 2005 and did not receive neoadjuvant treatment before the operation. The size of the cancer in each patient was clearly measured. We calculated the size of the prostate by converting the weight reported in pathologic finding and the size of the cancer by computer using stanford protocol of whole specimen. We analyzed the effect on disease free survival time using univariate analysis of factors of tumor volume and tumor density including risk factors of biochemical recurrence. We also tried to perform the multivariate analysis of the factors which was considered critical in univariate analysis.

Results: The univariate analysis showed that critical risk factors of disease free survival time were over 10ng/ml of PSA ($p < 0.009$), over 5cc of tumor volume ($p < 0.010$), over 10% in tumor density ($p < 0.007$), capsular invasion ($p = 0.009$), lymph node invasion ($p = 0.008$), positive surgical margin ($p = 0.000$), and seminal vesicle invasion ($p = 0.032$). positive surgical margin (relative risk = 3.066, $p = 0.000$) and over 10% in tumor density were also considered critical risk factors of biochemical recurrence and disease free survival time in multivariate analysis which was performed with risk factors considered in univariate analysis. If excluding tumor density as a risk factor for biochemical recurrence, time to biochemical recurrence was significantly shorter in patients with positive surgical margin (relative risk = 3.099, $p = 0.000$), and tumor volume greater than 5cc (relative risk = 2.032, $p = 0.033$) than in those without.

Conclusion: Tumor density should be more critical risk factor of biochemical recurrence than the volume of cancer.

Key Words: Biochemical recurrence, Radical prostatectomy, Risk factor