creative commons
COMMONS DEED

저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

석 사 학 위 논 문

국소 전립선암에서 수술 전 자기공명영상으로 확인된 종양의 중요성

계 명 대 학 교 대 학 원

의 학 과

신 택 준

지도교수 박 철 희

2 0 1 9 년 8 월

국소 전립선암에서 수술 전 자기공명영상으로 확인된 종양의 중요성

신 택 준

2 0 1 9 년 8 월

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

국소 전립선암에서 수술 전 자기공명영상으로 확인된 종양의 중요성

지도교수 박 철 희

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2019년 8월

계명대학교 대학원
의학과

신 택 준

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

신택준의 석사학위 논문을 인준함

주 심 김 병 훈

부 심 박 철 희

부 심 최 미 선

계 명 대 학 교 대 학 원

2 0 1 9 년 8 월

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

감사문

늦은 나이에 시작한 석사가 마무리 되어가고 있습니다. 전공의 시절 연구도, 석사 학위도 관심이 없고 임상에만 매달렸던 기억이 있습니다. 그러나 연구를 통한 발전이 있어야 임상에서도 발전할 수 있음을 깨닫고 석사 학위를 준비하게 되었습니다. 뒤 늦게 시작한 연구이며, 논문이지만 의미있는 시간들이었습니다.

본 논문을 제출하기까지 바쁘신 일정 중에서도 많은 도움 주신 박철희 지도교수님과 심사위원을 맡아주신 김병훈 교수님, 최미선 교수님께 감사의 마음을 드립니다. 또한 비뇨의학과 의사로 살아갈 수 있도록 도와주신 김천일 교수님 이하 비뇨의학과 식구들에게도 무한한 감사를 드립니다. 항상 저를 위해 기도해 주시는 어머니와 손녀들 때문에 고생하시는 장인, 장모님께도 무한한 감사를 드립니다.

항상 저에게 힘이 되어주는 사랑하는 아내와 서원, 아원이에게 이 논문을 바칩니다.

2019년 8월

신 택 준

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

목 차

1. 서 론 ·····1

2. 재료 및 방법 ····· 3

3. 성 적 ·····6

4. 고 찰 ····· 14

5. 요 약 ····· 19

참고문헌 ····· 20

Abstract ····· 28

국문초록 ····· 31

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

List of Tables

Table 1. Characteristics Between No Visible Tumor on Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer ……8

Table 2. Multivariate Logistic Regression Analysis for Visible Tumor on Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer …9

Table 3. Multivariate Cox Regression Analysis for Biochemical Recurrence in Patients with Localized Prostate Cancer …… 11

Table 4. Characteristics Between No Visible Tumor and Visible Tumor on Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer Excluding Positive Surgical Margin Patients …… 12

Table 5. Characteristics Between No Visible Tumor and Visible Tumor on Magnetic Resonance Imaging in Low Risk Prostate Cancer ……13

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

List of Figures

Figure 1. Kaplan-Meier survival analysis for biochemical recurrence free survival in localized prostate cancer ……10

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

1. 서 론

전립선암은 전 세계적으로 남성에서 가장 흔한 암으로 최근 국내에서도 그 빈도가 증가하고 있다(1). 이는 전립선 특이항원(prostate-specific antigen, PSA) 검사가 보급 화되면서 많은 국소 전립선암이 발견되기 때문이며, 이에 따라 치료법에도 많은 발전이 있었다(2). 국소 전립선암에서 수술 전 정확한 병기는 환자의 예후를 예측하고 적절한 치료 방법을 결정하는데 필요하다(3-5). 그러나 PSA 수치, 직장 항문 검사(digital rectal examination, DRE), 생검을 통한 병리학적 결과, 경직장 초음파 검사(transrectal ultrasonography, TRUS)만으로는 수술 전 병기를 예측하는데 한계가 있어왔다(6, 7). 이를 보완하기 위해 최근에는 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 검사가 선택적으로 권장되고 있다(8). MRI는 방사선 노출이 없으며 종양의 위치, 크기 및 공격성(aggressiveness)에 대한 정보를 얻는데 더 많은 장점을 가지는 것이 특징이다(9-11). 최근 전립선암과 MRI에 대한 많은 연구가 보고되었는데 특히, 중요한 예후 인자 중 하나인 T2와 T3 병기를 MRI를 통해 예측하기 위한 여러 연구가 진행되었다(12, 13). 이로 인해 수술 절제면 양성(positive surgical margin, PSM)에 대한 염려를 줄일 수 있으며 나아가 수술 시 신경혈관총(neurovascular bundle, NVB) 보존 등의 치료 방법 결정에도 도움이 되는 것이 확인되었다.

하지만 조직학적 검사를 통해 전립선암이 진단되었음에도 불구하고 MRI에서 종양이 항상 확인되는 것은 아니다. 이에 저자는 국소 전립선암에서 MRI를 통해 종양이 확인되는 경우와 그렇지 않은 경우의 임상 및 병리학적 차이와 예후를 분석하고자 하였다.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

2. 재료 및 방법

2.1. 대상환자 선정 및 자료 수집

2009년 1월부터 2016년 12월까지 본 기관에서 생검을 통해 전립선암을 진단받고 근치적 전립선 절제술을 받은 남성의 의무 기록을 후향적으로 조사하였다. 근치적 전립선 절제술을 시행한 남성 중 병리학적 병기 T2N0M0이고 수술 전에 MRI를 시행한 환자 214명을 대상으로 하였다. 환자들 중 수술 전 MRI에서 종양이 확인되지 않은 군(no visible tumor on MRI group)과 종양이 확인된 군(visible tumor on MRI group)으로 나누었다. MRI에서 종양이 확인되지 않은 군은 96명(44.9%), 종양이 확인된 군은 118명(55.1%)이었다. 두 군의 수술 시 나이, 수술 전 PSA, 수술 전 전립선 용적, 수술 전 전립선 특이항원 밀도(PSA density, PSAD), 수술 후 병리학적 Gleason 점수, 수술 후 병리학적 종양 용적, 병리학적 PSM 유무, 림프-혈관계 침범(lymphovascular invasion, LVI), 생화학적 재발(biochemical recurrence, BCR) 유무 등을 분석하였다. 또한, 수술 전 MRI에서 종양이 확인된 전립선암과 전립선암의 종양학적 특성들(수술 전 PSAD, 병리학적 종양 용적, 수술 후 병리학적 Gleason 점수)과의 관계를 조사하였다. 추가적으로 전체 대상군에서 수술 절제면 음성의 결과를 보인 환자들만 MRI에서 종양이 확인되지 않은 군과 종양이 확인된 군으로 나누어 상기 요소들을 비교하였다. 마지막으로 저위험 전립선암(PSA 10ng/mL 이하, Gleason 점수 6 이하) 환자만을 대상으로 상기 요소들을 비교하였다.

2.2. 자기공명영상(MRI)에서 종양 확인 방법

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

모든 환자들은 경직장 초음파를 이용한 전립선 생검을 받고 최소 3주 후에 MRI를 시행 받았다. MRI는 3 Tesla multiparametric MRI(Magnetom Trio; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany)를 이용하였다. 10년 이상의 경험을 가진 한 명의 진단영상의학과 전문의가 T2 강조 영상(T2-weighted), 현상 확산 계수(apparent diffusion coefficient, ADC)를 포함한 확산 강조 영상(diffusion weighted MR image, DWI), 역동적 조영 증강 영상 (dynamic contrast enhanced, DCE) 등을 이용하여 해석하였다. 대상 환자의 임상 결과를 알고 있는 상태에서 전립선 영상보고 및 데이터 시스템 (Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS) version 2를 이용하여 판독하였다. PI-RADS version 2는 임상적으로 의미 있는 전립선암이 발생할 확률에 따라 5점 척도를 사용한다(14). 5점 척도에서 1점은 매우 낮음(임상적으로 유의한 전립선암은 존재하지 않을 가능성이 매우 높음), 2점은 낮음(임상적으로 유의한 전립선암이 존재하지 않을 수 있음), 3점은 중급(임상적으로 의미 있는 전립선암의 가능성이 모호함), 4점은 높음(임상적으로 의미 있는 전립선암이 존재할 가능성이 있음), 5점은 매우 높음(임상적으로 의미 있는 전립선암이 있을 가능성이 높음)으로 하며, 저자는 MRI에서 종양이 확인된 경우를 PI-RADS 3점 이상으로 정의하였다.

2.3. 통계 분석

수술 전 MRI에서 종양이 확인되지 않은 군과 종양이 확인된 군의 임상적, 병리학적 요인 및 예후의 차이를 independent t-test, One-way ANOVA와 Pearson's chi-square test를 이용하여 비교하였다. 수술 전 MRI에서 종양이 확인된 경우와 수술 전 PSAD, 수술 후 병리학적 종양 용적, 수술 후 병리학적 Gleason 점수와의 연관성을 평가하기 위하여 로지스

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

틱 회귀 분석을 이용하였다. 수술 후 병리학적 Gleason 점수, PSM 유무, 수술 전 MRI를 통한 종양 확인 유무에 대한 생화학적 무재발 생존율(BCR free survival)을 비교하기 위하여 Kaplan-Meier 분석 방법과 로그 순위 검정(log-rank test)을 이용하였다. 또한, 각각의 요소들이 BCR에 미치는 독립적인 영향을 조사하기 위하여 Cox 회귀분석을 이용하였다. 통계 프로그램은 SPSS version 21.0 (IBM, Armonk, NY, USA)를 이용하였고, p 값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

3. 성 적

수술 전 MRI에서 종양이 확인되지 않은 군과 종양이 확인된 군의 특성을 비교한 결과는 Table 1과 같다. 수술 시 환자 나이, PSA, 전립선 용적, PSAD, 종양 용적, LVI는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 MRI에서 종양이 확인된 군은 종양이 확인되지 않은 군과 비교하여 Gleason 점수가 높았으며($p<0.001$), PSM이 더 많았다($p=0.037$). 특히 첫번째 Gleason pattern이 4 이상인 경우가 MRI에서 종양이 확인된 군에서 53(44.9%)명, 종양이 확인되지 않은 군에서 15(15.6%)명으로 유의한 차이가 있었다($p<0.001$). 중앙값 48.8 개월의 추적 기간 동안 BCR은 전체 환자 군 중 28명(13.1%)에서 나타났으며, MRI에서 종양이 확인되지 않은 군에서 7명(7.3%), 종양이 확인된 군에서 21명(17.8%)으로 MRI에서 종양이 확인된 경우 BCR이 발생할 확률이 유의하게 높았다($p=0.023$).

로지스틱 회귀 분석에서 술 전 MRI에서 종양의 확인 여부와 PSAD, 종양 용적 간에는 유의한 상관관계가 없었으나, MRI에서 종양이 보인 경우 첫번째 Gleason pattern이 4 이상인 경우와 유의한 상관관계를 보였다(OR: 4.31; 95% CI, 2.21-8.40; $p<0.001$)(Table 2).

Table 1의 결과에서 통계적으로 유의한 차이를 보인 Gleason 점수와 PSM 유무, 그리고 MRI에서 종양 유무에 대하여 Kaplan-Meier 곡선을 통해 BCR free survival을 분석하였다(Figure 1). Gleason 점수가 높거나 ($p=.0.029$), PSM이 있는 경우($p=0.002$), 그리고 MRI에서 종양이 확인된 경우($p=0.006$) BCR free survival이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 다변량 분석에서는 PSM(HR: 2.76; 95% CI, 1.27-6.00; $p=0.010$), LVI(HR: 4.29; 95% CI, 1.52-12.11; $p=0.006$), MRI에서 종양이 확인된 경우(HR: 3.35; 95% CI, 1.36-8.27; $p=0.009$)가 BCR을 예측하는 유의한 인자로 확인되었다 (Table 3).

MRI 소견에 따른 예측을 분석하기 위해, 술 후 PSM 환자를 제외한

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

나머지 환자 164명(76.6%)을 MRI에서 종양이 확인되지 않은 군과 종양이 확인된 군으로 나누어 비교하였다(Table 4). 이들 중 MRI에서 종양이 확인되지 않은 군은 80명(48.8%), 종양이 확인된 군은 84명(51.2%)이었다. MRI에서 종양이 확인된 군은 종양이 확인되지 않은 군에 비하여 전립선 용적이 적었고(p=0.041), PSAD가 낮았으며(p=0.034), 고등급의 Gleason 점수가 많았다(p<0.001). 중앙값 49.7 개월의 추적 기간 동안 BCR은 MRI에서 종양이 확인되지 않은 군이 5.0%, 종양이 확인된 군이 14.3%로 PSM 환자들을 제외하였음에도 불구하고 유의한 차이를 보였다(p=0.039).

저위험 전립선암에서 수술 전 MRI에서 종양 확인 여부에 따라 두 군으로 나누어 비교하였다(Table 5). 저위험 전립선암 환자는 모두 29명(13.6%)이었고, 이 중 MRI에서 종양이 확인되지 않은 군은 20명(69.0%), 종양이 확인된 군은 9명(31.0%)이었다. 두 군 간에 임상적, 병리학적 특성은 유의한 차이가 없었으나, 중앙값 64.6 개월의 추적 기간 동안 MRI에서 종양이 확인되지 않은 군에서는 BCR이 없었는데 비해 종양이 확인된 군에서만 BCR이 3명(33.3%)에서 나타났다(p=0.023).

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

Table 1. Characteristics Between No Visible Tumor and Visible Tumor on Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer

	No visible tumor on MRI	Visible tumor on MRI	*p*-value
Number of patients	96 (44.9%)	118 (55.1%)	-
Characteristics			
Age (years)	66.0 (± 6.7)	67.4 (± 6.2)	0.110
PSA (ng/mL)	8.0 (± 10.1)	9.2 (± 12.1)	0.413
PV (cc)	43.2 (± 19.7)	39.1 (± 18.8)	0.128
PSAD (ng/ml/cc)	0.22 (± 0.25)	0.26 (± 0.24)	0.290
Gleason score			<0.001
6	24 (25.0%)	12 (10.2%)	
7 (3+4)	55 (57.3%)	52 (44.1%)	
7 (4+3)	9 (9.4%)	37 (31.4%)	
8-10	8 (8.3%)	17 (14.4%)	
Tumor volume (cc)	3.1 (± 5.5)	3.8 (± 3.8)	0.263
PSM	16 (16.7%)	34 (28.8%)	0.037
LVI	6 (6.3%)	8 (6.8%)	0.876
BCR	7 (7.3%)	21 (17.8%)	0.023

MRI: magnetic resonance imaging; PSA: prostate-specific antigen; PV: prostate volume; PSAD: PSA density; PSM: positive surgical margin; LVI: lymphovascular invasion; BCR: biochemical recurrence.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

Table 2. Multivariate Logistic Regression Analysis for Visible Tumor on Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer

Characteristics	OR (95% CI)	p-value
PSAD*	1.12 (0.32-3.99)	0.860
Tumor volume**	1.03 (0.96-1.109)	0.410
Primary Gleason pattern ≥ 4	4.31 (2.21-8.40)	<0.001

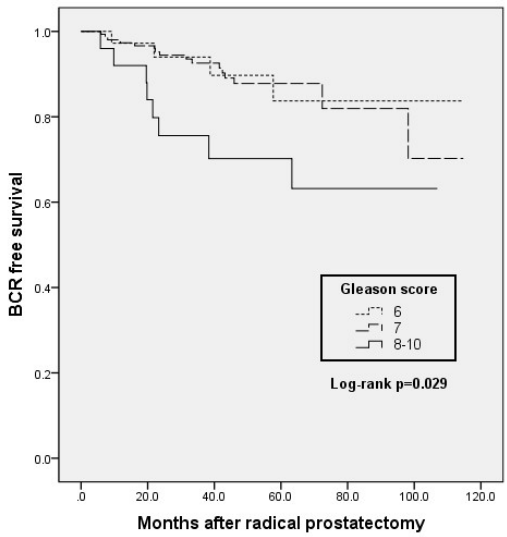
OR: odd ratio; CI: confidence interval; PSAD: prostate-specific antigen density.

* ORs are for every 0.01 ng/mL/cc in PSAD

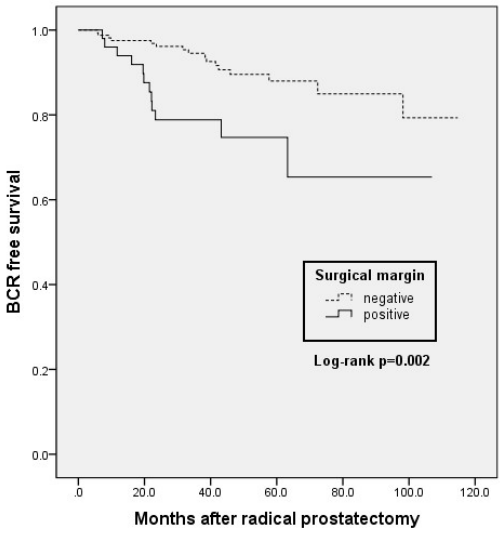
**ORs are for every 0.1cc in tumor volume

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

A



B



C

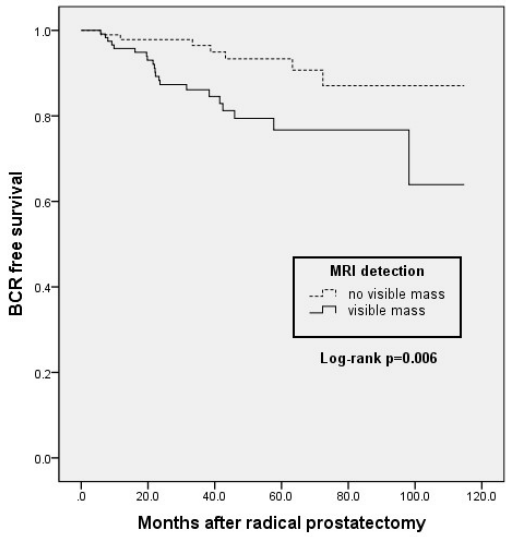


Figure 1. Kaplan-Meier survival analysis for biochemical recurrence free survival in localized prostate cancer. A, Gleason score. B, Surgical margin status. C, Tumor detection on magnetic resonance imaging. BCR: biochemical recurrence; MRI: magnetic resonance imaging.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

Table 3. Multivariate Cox Regression Analysis for Biochemical Recurrence in Patients with Localized Prostate Cancer

Characteristics	HR (95% CI)	p-value
Age	1.01 (0.95-1.08)	0.678
PSA	1.01 (0.98-1.03)	0.569
PV	1.00 (0.98-1.02)	0.978
Gleason score*	1.17 (0.54-2.54)	0.699
Tumor volume	0.97 (0.87-1.09)	0.616
PSM	2.76 (1.27-6.00)	0.010
LVI	4.29 (1.52-12.11)	0.006
Visible tumor on MRI	3.35 (1.36-8.27)	0.009

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; PSA: prostate-specific antigen; PV: prostate volume; PSM: positive surgical margin; LVI: lymphovascular invasion; MRI: magnetic resonance imaging.

* HRs are for every 1 in Gleason score.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

Table 4. Characteristics Between No Visible Tumor and Visible Tumor on Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer Excluding Positive Surgical Margin Patients

	No visible tumor on MRI	Visible tumor on MRI	*p*-value
Number of patients	80 (48.8%)	84 (51.2%)	-
Characteristics			
Age (years)	65.8 (± 6.5)	67.3 (± 6.3)	0.136
PSA (ng/mL)	7.1 (± 4.7)	9.5 (± 13.8)	0.142
PV (cc)	45.6 (± 20.1)	39.2 (± 19.6)	0.041
PSAD (ng/ml/cc)	0.19 (± 0.15)	0.26 (± 0.27)	0.034
Gleason score			<0.001
6	23 (28.8%)	12 (14.3%)	
7 (3+4)	45 (56.3%)	32 (38.1%)	
7 (4+3)	8 (10.0%)	28 (33.3%)	
8-10	4 (5.0%)	12 (14.3%)	
Tumor volume (cc)	2.4 (± 3.0)	3.4 (± 3.6)	0.066
LVI	4 (5.0%)	6 (7.1%)	0.404
BCR	4 (5.0%)	12 (14.3%)	0.039

MRI: magnetic resonance imaging; PSA: prostate-specific antigen; PV: prostate volume; PSAD: PSA density; LVI: lymphovascular invasion; BCR: biochemical recurrence.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

Table 5. Characteristics Between No Visible Tumor and Visible Tumor on Magnetic Resonance Imaging in Low Risk Prostate Cancer

	No visible tumor on MRI	Visible tumor on MRI	*p*-value
Number of patients	20 (69.0%)	9 (31.0%)	-
Patients characteristics			
Age (years)	64.3 (± 7.1)	67.2 (± 7.0)	0.311
PSA (ng/mL)	5.4 (± 2.2)	5.9 (± 1.7)	0.591
PV (cc)	49.2 (± 25.5)	45.6 (± 26.1)	0.731
PSAD (ng/ml/cc)	0.13 (± 0.09)	0.15 (± 0.07)	0.603
Tumor volume (cc)	1.2 (± 2.2)	1.8 (± 1.5)	0.483
PSM	1 (5.0%)	0	0.690
LVI	0	0	
BCR	0	3 (33.3%)	0.023

MRI: magnetic resonance imaging; PSA: prostate-specific antigen; PSAD: PSA density; PSM: positive surgical margin; LVI: lymphovascular invasion; BCR: biochemical recurrence.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

4. 고 찰

MRI는 전립선암의 진단에서 병기 예측 및 수술 계획, 그리고 치료에 있어서도 중요하다(5, 15-19). 실제 임상에서 MRI는 PSA의 상승으로 전립선암이 진단될 시 보편적으로 사용되고 있다. 하지만 전립선암을 진단받은 환자의 MRI에서 종양이 확인되지 않는 경우가 많으며(15, 19), MRI의 전립선암을 탐지하는 정확도와 위음성율은 여전히 논란이 되고 있다.

수술 후 병리학적 병기 T2N0M0 전립선암만을 대상으로 MRI의 유용성에 대하여 보고한 연구는 없었다. 본 연구는 병리학적 병기 T3 이상의 전립선암이 미치는 진행된 암의 특성과 예후를 배제하고 MRI에서 종양이 확인되고 되지 않은 것만을 비교 대상으로 하여 그 이유와 종양학적 특성 및 예후의 차이를 조사하였다. 이는 전립선암에서 종양의 침윤 정도와 병기에 관계없이 MRI 고유의 종양 탐지 특징과 유용성을 확인한 것으로 본 연구의 강점이 되겠다. 또한 생검을 이용한 병리학적 결과가 아닌 수술 후 전립선 전체 검체의 병리학적 결과를 이용하였기에 정확한 Gleason 점수로 MRI와의 관계를 확인할 수 있었다.

저자들은 방사선학적으로 보이지 않는 전립선암은 적은 종양 크기와 낮은 Gleason 점수를 보이므로 MRI에서 종양의 확인 유무가 환자의 예후에 중요한 예측 인자가 될 수 있다고 가정하였다. 이전 연구에서 암세포의 밀도가 낮은 종양이 높은 종양과 비교하여 MRI에서 정상 전립선 소견과 유사함을 발견하였다(20). 또한 MRI에서 낮은 신호 강도는 높은 Gleason 점수와 관련이 있다는 보고들도 있었으며(21, 22), 최근 연구에서는 Gleason 점수가 높을수록 MRI에서 종양을 탐지하는 정확도가 증가하는 것으로 나타났다(23). 또 다른 두 연구에서는 MRI에서 전립선암을 탐지하는 민감도는 Gleason 점수뿐만 아니라 종양의 크기도 관련이 있음을 보고하였다(18, 24). 본 연구에서도 MRI에서 확인된 종양이

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

높은 Gleason 점수와 연관이 있음을 확인하였다. 그러나 종양의 크기와는 관계가 없었으며, Gleason 점수만이 MRI 에서 확인된 종양과 유일한 상관관계를 보였다. 특히 첫번째 Gleason pattern 4 이상일 경우가 odd ratio 4.31 의 유의한 관계를 보였다. 이는 종양의 크기와 관계없이 나쁜 분화도를 가진 전립선암 조직이 많이 분포할 경우에 MRI 에서 병변이 보일 수 있다는 것을 나타내며, 또한 수술 전 MRI 에서 종양이 확인되면 Gleason 점수 4+3 이상의 임상적으로 의미 있는 전립선암의 가능성을 염두하고 적극적인 치료를 고려할 수 있음을 의미한다.

또한 본 연구에서 수술 후 국소 전립선암에서 수술 전 MRI 로 종양이 확인된 경우는 PSM 이 더 많았고, BCR 의 위험도가 높았다. BCR free survival 에 대한 Kaplan-Meier 분석에서 MRI 로 종양이 확인된 군은 높은 Gleason 점수 및 PSM 과 유사한 그래프를 보였다. 다변량 Cox 회귀분석에서는 수술 전 MRI 에서 탐지된 종양이 BCR 을 예측하는 독립 지표였으며, MRI 에서 탐지되지 않은 종양과 비교하여 BCR 위험도가 3.35 배 높았다.

실제 임상에서 PSM 은 BCR 에 영향을 주는 인자로 이미 알려져 있으며(25) 우리 결과에서도 PSM 은 BCR 을 예측하는 유의한 인자로 확인되었다. 하지만 술자의 술기가 수술 후 종양학적 결과에 영향을 줄 수 있으므로 저자는 PSM 을 제외한 환자 군을 다시 분석하였으며, 수술 절제면 음성인 국소 전립선암 환자에서도 MRI 로 종양이 확인된 경우에 BCR 이 더 많은 것을 확인하였다. 이 결과들은 국소 전립선암 환자에서 수술 전 MRI 로 탐지된 종양의 유무가 수술 후 BCR 을 예측할 가능성이 있음을 시사한다.

수술 전 MRI 에서 해석된 병기가 높을수록 높은 BCR 비율을 보였다는 연구들은 있어왔지만(12, 13), MRI 에서의 종양 확인 유무만을 가지고 BCR 과의 관계를 분석한 연구는 적었다. 158 명의 근치적 전립선 절제술을 시행 받은 전립선암 환자들을 대상으로 한 연구는 MRI 의 DWI 에서 ADC 값이 낮으면 수술 후 BCR 을 예측할 수 있는 중요한

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

지표라고 제안하였다(26). 또한, 중앙값 26 개월의 추적 기간 동안 282 명의 근치적 전립선 적출술을 시행 받은 전립선암 환자들을 대상으로 한 최근 연구에서는 수술 전 3 Tesla multiparametric MRI 에서 종양이 확인되는 것이 수술 후 BCR 을 예측할 수 있는 유일한 독립 인자로 보고하여 본 연구와 비슷한 결과를 보였다(27). 그러나 이 연구는 본 연구와 다르게 T3 이상의 전립선암을 포함하였고, 다변량 분석에서 수술 후 병기를 포함한 병리학적 특성들이 변수로 포함되지 않았다.

MRI 에서 탐지된 종양이 예후와 관련이 없다는 연구도 있었다. 적극적인 감시(active surveillance)를 선택한 92 명의 전립선암 환자에서 MRI 로 종양이 확인된 경우가 BCR 과 관계가 없음을 보고하였다(28). 그러나 이 연구는 환자 대상군이 적고, 적극적 감시를 선택한 기준이 정해져 있지 않아 다양한 등급과 병기의 전립선암이 포함되어 있다. 이와는 반대로 적극적 감시의 포함 기준을 충족시키는 환자와 적극적 감시 기준에 포함되지 않는 임상적 병기의 저위험 전립선암 환자를 비교한 연구에서는 MRI 에서 종양이 확인되지 않은 경우가 두 군 간의 유사한 병리학적 결과를 보였다(29). 또한 임상적 병기의 저위험 전립선암 환자 중 MRI 에서 종양이 확인된 경우 수술 후 중간 위험 이상의 병리학적 결과를 보인다고 보고하였다. 이는 저위험 전립선암에서 MRI 로 종양이 확인되지 않은 경우에는 적극적 감시를, 종양이 확인된 경우에는 적극적 치료를 제안할 수 있다는 것을 의미한다. 본 연구에서도 29 명의 저위험 전립선암 환자만을 수술 전 MRI 에서 종양이 확인되지 않은 군과 확인된 군으로 나누어 비교하였으며, 약 5 년의 추적기간 동안 MRI 에서 종양이 확인된 경우에 BCR free survival 이 66.7%로 나타났음을 확인하였다. 이 결과는 근치적 전립선절제술을 시행 받은 저위험 전립선암 환자의 5 년 BCR free survival 이 약 85%로 보고되고 있는 것(30)에 비하여 낮은 생존율을 보인다. 환자 대상군이 적어 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하겠지만 저위험 전립선암에서도 MRI 를 통해 확인된 종양은 확인되지 않은 종양보다 BCR 가능성이 더 높다는 것을 고려해야 하겠다.

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

저자의 연구에는 몇 가지 한계가 있다. 첫째, 이 연구는 상대적으로 적은 환자들을 대상으로 한 단일 기관의 후향적 연구이다. 우리 연구 설계에 선택적 편향이 있었을 가능성이 있다. 둘째, MRI 에서 PI-RADS version 2 를 이용하여 판독하였으나 진단영상의학과 전문의의 주관적 견해가 들어갔을 가능성이 있다. 또한 경험이 풍부한 전문의의 판독이었지만 한 명이 MRI 를 해석하였으며, 이미 환자의 임상적 결과를 알고 있었으므로 판독에 대한 편향이 있었을 가능성이 있다.

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

5. 요 약

국소 전립선암에서 수술 전 MRI를 통해 종양이 확인되었을 때 이는 고등급의 암과 연관이 있었고, BCR 가능성이 높았다. 그러므로 수술 전 MRI에서 종양이 확인된 경우에는 임상적으로 의미 있는 전립선암의 가능성을 염두 해 두고 치료를 결정해야 하며, 저위험 전립선암이라 하더라도 상대적으로 높은 BCR 가능성을 고려하여 수술 후 적극적인 추적이 필요할 것으로 생각된다.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

참 고 문 헌

1. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. International journal of cancer. 2013;132(5):1133-45.

2. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. Cancer. 1993;71(3 Suppl):933-8.

3. Hricak H, Wang L, Wei DC, Coakley FV, Akin O, Reuter VE, et al. The role of preoperative endorectal magnetic resonance imaging in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. Cancer. 2004;100(12):2655-63.

4. Secin FP, Serio A, Bianco FJ, Jr., Karanikolas NT, Kuroiwa K, Vickers A, et al. Preoperative and intraoperative risk factors for side-specific positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer. European urology. 2007;51(3):764-71.

5. McClure TD, Margolis DJ, Reiter RE, Sayre JW, Thomas MA, Nagarajan R, et al. Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. Radiology. 2012;262(3):874-83.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

6. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Li YP, Lubeck DP, Flanders SC, et al. Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database. The Journal of urology. 2001;165(3):851-6.

7. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent ofprostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU international. 2005;95(6):751-6.

8. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and LocalTreatment with Curative Intent. European urology. 2017;71(4):618-29.

9. Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Hirakawa M, et al. Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma: correlation with stepwise histopathology. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2008;27(1):132-9.

10. Woodfield CA, Tung GA, Grand DJ, Pezzullo JA, Machan JT, Renzulli JF, 2nd. Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. AJR American journal of roentgenology. 2010;194(4):W316-22.

11. Shigemura K, Yamanaka N, Yamashita M. Can

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

diffusion-weighted magnetic resonance imaging predict a high Gleason score of prostate cancer? Korean journal of urology. 2013;54(4):234-8.

12. Cheng GC, Chen MH, Whittington R, Malkowicz SB, Schnall MD, Tomaszewski JE, et al. Clinical utility of endorectal MRI in determining PSA outcome for patients with biopsy Gleason score 7, PSA <or=10, and clinically localized prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;55(1):64-70.

13. Nishida K, Yuen S, Kamoi K, Yamada K, Akazawa K, Ito H, et al. Incremental value of T2-weighted and diffusion-weighted MRI for prediction of biochemical recurrence after radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer. Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987). 2011;52(1):120-6.

14. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA,Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. European urology. 2016;69(1):16-40.

15. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. European urology. 2013;64(5):713-9.

16. Somford DM, Hamoen EH, Futterer JJ, van Basten JP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Vreuls W, et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

prostate cancer. The Journal of urology. 2013;190(5):1728-34.

17. Stamatakis L, Siddiqui MM, Nix JW, Logan J,Rais-Bahrami S, Walton-Diaz A, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in confirming eligibility for active surveillance for men with prostate cancer. Cancer. 2013;119(18):3359-66.

18. Chamie K, Sonn GA, Finley DS, Tan N, Margolis DJ, Raman SS, et al. The role of magnetic resonance imaging in delineating clinically significant prostate cancer. Urology. 2014;83(2):369-75.

19. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. European urology. 2014;65(4):809-15.

20. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Sun L, Yaffe MJ, Trachtenberg J, et al. Intermixed normal tissue within prostate cancer: effect on MR imaging measurements of apparent diffusion coefficient and T2--sparse versus dense cancers. Radiology. 2008;249(3):900-8.

21. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, van Oort IM, Witjes JA, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. Radiology. 2011;259(2):453-61.

22. Oto A, Yang C, Kayhan A, Tretiakova M, Antic T, Schmid-Tannwald C, et al. Diffusion-weighted and dynamic

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

contrast-enhanced MRI of prostate cancer: correlation of quantitative MR parameters with Gleason score and tumor angiogenesis. AJR American journal of roentgenology. 2011;197(6):1382-90.

23. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Turkbey B, Stamatakis L, Logan J, Hoang AN, et al. Utility of multiparametric magnetic resonance imaging suspicion levels for detecting prostate cancer. The Journal of urology. 2013;190(5):1721-7.

24. Le JD, Tan N, Shkolyar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. European urology. 2015;67(3):569-76.

25. Cheng L, Darson MF, Bergstralh EJ, Slezak J, Myers RP, Bostwick DG. Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. Cancer. 1999;86(9):1775-82.

26. Park SY, Kim CK, Park BK, Lee HM, Lee KS. Prediction of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with prostate cancer by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: initial results. European radiology. 2011;21(5):1111-8.

27. Park JJ, Kim CK, Park SY, Park BK, Lee HM, Cho SW. Prostate cancer: role of pretreatment multiparametric 3-T MRI in predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy. AJR American journal of roentgenology. 2014;202(5):W459-65.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

28. Cabrera AR, Coakley FV, Westphalen AC, Lu Y, Zhao S, Shinohara K, et al. Prostate cancer: is inapparent tumor at endorectal MR and MR spectroscopic imaging afavorable prognostic finding in patients who select active surveillance? Radiology. 2008;247(2):444-50.

29. Lee DH, Koo KC, Lee SH, Rha KH, Choi YD, Hong SJ, et al. Low-risk prostate cancer patients without visible tumor (T1c) on multiparametric MRI could qualify for active surveillance candidate even if they did not meet inclusion criteria of active surveillance protocol. Japanese journal of clinical oncology. 2013;43(5):553-8.

30. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1998;280(11):969-74.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

The Significance of a Visible Tumor on Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer

Shin, Teak Jun
Department of urology
Graduate School
Keimyung university
(Supervised by Professor Park, Choal Hee)

(Abstract)

We analyzed the significance and prognosis of tumor detected by preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in patients with localized prostate cancer who underwent radical prostatectomy.

We reviewed 214 patients with pT2N0M0 prostate cancer who underwent radical prostatectomy between 2009 and 2016. All the patients performed MRI preoperatively. The patients were divided into 2 groups postoperatively: no visible tumor on MRI group (n=96, 44.9%) and visible tumor on MRI group (n=118, 55.1%). The visible tumor was defined as Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) version 2 ≥ 3 on MRI.Age, prostate-specific antigen (PSA), prostate volume, positive surgical margin, lymphovascular invasion and

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

biochemical recurrence (BCR) were compared between the 2 groups. As well we assessed the relationship between visible tumor on MRI and oncologic characteristics.

Visible tumor on MRI group showed more Gleason score ≥4+3 (45.8% vs. 17.7%), more postoperative positive surgical margin (28.8% vs. 16.7%), and higher BCR rate (17.8% vs. 7.3%) than no visible tumor on MRI group. The Kaplan-Meier analysis for BCR free survival also showed significant difference (p=0.006). In multivariate Cox regression analysis, the detection of tumor on MRI was associated with a higher BCR risk (HR: 3.35; 95% CI, 1.36-8.27; p=0.009). For Gleason score, we found a positive association between visible tumor on MRI and primary Gleason pattern ≥4 (OR: 4.31; 95% CI, 2.21-8.40; p<0.001).

In localizedprostate cancer, BCR was significantly more frequent when tumor was detected on MRI, and visible tumor on MRI was associated with Gleason score. Therefore, attention should be paid to the possibility of high grade prostate cancer when tumor was detected on MRI before radical prostatectomy, and active follow-up may be needed

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

after surgery.

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

국소 전립선암에서 수술 전 자기공명영상으로 확인된 종양의 중요성

신 택 준
계명대학교 대학원
의학과 비뇨의학과 전공
(지도교수 박 철 희)

(초록)

근치적 전립선 절제술을 시행한 국소 전립선암 환자에서 수술 전 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)으로 확인된 종양의 중요성과 예후를 조사하였다.

2009년 1월부터 2016년 12월까지 본원에서 근치적 전립선 절제술을 받은 전립선암 환자 중 술 전 MRI를 시행한 병리학적 병기 T2N0M0 환자를 후향적으로 분석하였다. 총 214명의 환자들을 MRI에서 종양이 확인되지 않은 군과 확인된 군으로 나누었고, 두 군 간의 연령, 수술 전 전립선 특이항원(prostate-specific antigen, PSA), 수술 전 전립선 용적, 수술 전 전립선 특이항원 밀도(PSA density, PSAD), 수술 후 병리학적 Gleason 점수, 병리학적 종양 용적, 수술 절제면 양성(positive surgical margins, PSM) 유무, 림프-혈관계 침범(lymphovascular invasion, LVI) 유무, 생화학적 재발(biochemical recurrence, BCR) 유무 등을 비교하였다. 또한 MRI에서 종양

계명대학교 KEIMYUNG UNIVERSITY

이 확인된 경우와 PSAD, 종양 용적, Gleason 점수와의 상관관계를 조사하였다. 종양이 확인된 군은 전립선 영상보고 및 데이터 시스템(Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS) version 2를 이용하여 MRI에서 3점 이상인 경우로 정의하였다.

MRI에서 종양이 확인되지 않은 군은 96명(44.9%), 확인된 군은 118명(55.1%)이었다. MRI에서 종양이 확인된 군은 확인되지 않은 군과 비교하여 Gleason 점수 4+3 이상이 더 많았고(45.8% 대 17.7%), PSM 이 더 많았으며(28.8% 대 16.7%), BCR 비율이 더 높았다(17.8% 대 7.3%). 생화학적 무재발 생존율(BCR free survival)은 MRI를 통해 종양이 확인된 군에서 더 낮았다(p=0.006). 다변량 분석에서는 MRI에서 종양이 확인된 군이 BCR 위험이 더 높았고(HR: 3.35; 95% CI, 1.36-8.27; p=0.009), 첫번째 Gleason pattern 4 이상과 유의한 상관관계를 보였다(OR: 4.31; 95% CI, 2.21-8.40; p<0.001).

국소 전립선암에서 BCR은 MRI에서 종양이 확인된 경우 더 빈번하게 나타났으며, MRI에서 종양이 확인되는 것은 Gleason 점수와 관련이 있었다. 따라서 전립선암 환자가 근치적 전립선 절제술 전에 MRI를 통해 종양이 탐지되었을 때 의사는 고등급 전립선암의 가능성을 인지하고 BCR 가능

계명대학교
KEIMYUNG UNIVERSITY

성을 고려하여 수술 후 적극적인 관찰이 필요하다고 생각된다.