

전립선 재생검에서 전립선암
예측인자의 분석

연세대학교 대학원

의 학 과

박 은 기

전립선 재생검에서 전립선암
예측인자의 분석

지도교수 마 상 열

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2005년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

박 은 기

박은기의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 마 상 열 인

심사위원 홍 성 준 인

심사위원 조 남 훈 인

연세대학교 대학원

2005년 12월 일

감사의 글

먼저 이 자리까지 인도하여 주신 하나님께 감사드립니다. 그동안 지도하여 주신 여러 스승님들과 학위과정을 무사히 마칠 수 있도록 채찍질하여 주신 마상열, 홍성준, 조남훈 교수님께 감사드립니다. 또한 논문의 진행이 잘 안 될 때마다 조언을 아끼지 않으셨던 최영득 교수님께 감사드리며 격려해 준 의국원 여러분께 감사드립니다. 통계 및 편집과정에서 수고하여 준 동생 은영에게도 감사의 뜻을 전하고 싶습니다.

마지막으로, 학업에 열중할 수 있도록 병원생활로 피곤한 중에서도 물심양면으로 지원을 아끼지 않았던 사랑하는 나의 아내와, 기도로 후원하여 주신 양가 부모님께 진심으로 감사드리며 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

그림 및 표 차례	ii
국문요약	1
I. 서 론	3
II. 재료 및 방법	6
1. 대상 환자	6
2. 전립선 재생검과 전립선특이항원 및 전립선 용적 검사	6
3. 자료 수집 및 분석	7
III. 결 과	8
1. 전립선 재생검시 전립선암의 진단율	8
2. 혈중 PSA 구간에 따른 각 재생검시 전립선암의 진단율	8
3. 전립선 재생검 결과와 연령 및 전립선 크기와의 관계	9
4. 전립선 재생검 결과와 혈중 PSA 인자들과의 관계	10
가. 혈중 총 PSA의 비교	10
나. PSA 밀도의 비교	10
다. 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율의 비교	11
라. PSA 증가속도의 비교	11
5. 일차 생검시 비정형세포가 존재하거나 전립선상피내종양이 있었던 경우 ...	12
IV. 고 찰	13
V. 결 론	17
참고문헌	18
Abstract	23

그림 차례

그림 1. 전립선 재생검 결과와 연령 및 전립선 크기와의 관계	10
그림 2. 전립선 재생검 결과와 여러 PSA 인자들과의 관계	11,12

표 차례

표 1. 혈중 PSA 구간에 따른 재생검시의 전립선암 진단율	9
---	---

국문 요약

전립선 재생검에서 전립선암 예측인자의 분석

전립선암 의심환자에서 일차 전립선 생검에서 양성질환이 나온 환자 중 전립선암이 지속적으로 의심되는 환자들을 대상으로 시행한 재생검의 결과를 분석하고, 재생검에서 전립선암이 확인된 환자를 대상으로 재생검에서 전립선암의 양성 예측을 높일 수 있는 인자들에 대해 알아보려고 하였다.

2000년 1월부터 2005년 6월까지 혈중 전립선특이항원농도 (PSA)가 4ng/mL 이상으로 상승된 1,062명에서 경직장초음파 유도하에 전립선 생검을 시행하였고, 이중 306명 (28.8%)이 전립선암으로 진단되었다. 생검 결과가 양성질환이었던 743명 중, 생검후 혈중 전립선특이항원 농도가 지속적으로 상승하는 145명 (19.5%)의 환자에서 전립선 재생검을 시행하였다. 각각의 전립선 재생검에 따른 전립선암의 검출율을 비교하였고, 마지막 생검시의 전립선 특이항원 관련인자 및 전립선의 변화들에 대해 후향적으로 분석하였다. 결과는 다음과 같다.

1. 전립선 재생검시 전립선암 진단율은 이차 생검의 경우 16.3% (24명/145명)였으며, 삼차 생검에서 29.7% (11명/37명)이었다. 사차 생검 이상을 시행한 5명에서는 전립선암이 검출되지 않았다. 혈중 PSA값이 4-10ng/ml 일 때보다 10ng/ml 이상일 때 통계학적으로 유의하게 재생검시에 전립선암 진단율이 높았다 ($p=0.003$).
2. 평균 연령은 63.8 ± 7.1 세로 전립선암 진단군과 미진단군간에 통계학적인 차이는 관찰되지 않았다. 전립선의 크기는 혈중 PSA값이 4-10ng/mL이었던 경우에 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되었다 ($p=0.037$).
3. 혈중 PSA값은 전립선암 진단군과 미진단군간에 통계학적인 차이는

관찰되지 않았다. PSA 밀도는 혈중 PSA값이 4-10ng/mL 이었던 경우 전립선암 진단군에서 $0.22 \pm 0.148 \text{ ng/mL/cc}$ 로 미진단군의 $0.15 \pm 0.067 \text{ ng/mL/cc}$ 에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다 ($p < 0.05$). 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율을 비교한 경우 혈중 PSA농도에 관계없이 전립선암 진단군에서 통계학적으로 유의하게 낮았다 ($p < 0.05$). PSA 증가속도를 비교한 결과 전립선암 진단군에서 PSA가 빠르게 증가하였고, 특히 혈중 PSA가 10ng/mL 이상인 경우에는 전립선암 진단군에서 미진단군에 비해 통계학적으로 유의하게 혈중 PSA의 증가속도가 빨랐다 ($p < 0.05$).

4. 첫 번째 생검에서 고등급의 전립선상피내종양을 보인 환자 5명 중 3명 (60.0%)에서 재생검 결과 전립선암으로 진단되었다.

결론적으로 전립선 재생검시에 전립선암의 유용한 예측인자로 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율, PSA 밀도, PSA 증가속도 등이 사용될 수 있으며, 혈중 PSA 농도가 10ng/mL 이상인 경우에서 총 PSA에 대한 유리 PSA의 비율과 혈중 PSA 증가속도가 유용한 예측인자로 여겨지고, 특히 혈중 PSA가 4-10ng/mL인 경우 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율, PSA 밀도들이 전립선암의 진단에 있어서 유용한 예측인자로 여겨진다.

핵심 되는 말 : 전립선특이항원, 전립선암, 전립선 재생검

전립선 재생검에서 전립선암 예측인자의 분석

<지도교수 마 상 열>

연세대학교 대학원 의학과

박 은 기

I. 서 론

전립선암은 서구인에서 흔히 발견되는 것으로 미국의 경우 남성에서 가장 흔한 악성 종양이며, 최근 국내에서도 노령인구의 증가와 식생활의 서구화와 더불어 정기적 건강검진의 확대실시로 전립선 암환자가 점차 증가하는 추세이다. 2001년 우리나라 국립 암센터에서 발표한 자료에 의하면 전체 한국 남성에게 발생한 악성종양 가운데 전립선암은 2.8%로 6위를 차지하고 있고, 발생한 환자수로는 1998년에 1,015명, 2001년에 1,467명으로 꾸준한 증가추세를 보이고 있다. 최근 진단되는 전립선암의 거의 반수 이상은 국소 전립선암으로 특히 임상 병기 T1c인 경우가 가장 많은 빈도를 보이고 있어 근치적 치료의 대상이 늘어나고 있는 실정이다.^{1,2}

전립선암의 선별검사로서 혈중 전립선특이항원 (prostate-specific antigen: PSA) 및 직장수지검사가 이용되고 있으며, 이들 검사에서 이상소견이 관찰되어 임상적으로 전립선암이 의심될 경우 전립선 생검을 시행한다. 첫 번째 전립선 생검 결과 전립선암으로 진단되지 않은 경우에도 혈중 PSA가 지속적으로 상승되어 있거나, 직장수지검사에서 이상소견 등이 계

속 관찰되는 경우 전립선암의 여부를 재확인하기 위해 전립선 생검을 다시 시행해야 하며 이러한 경우 전립선암의 진단율은 외국의 경우 15-31% 정도로 보고되고 있어 전립선 재생검의 필요성을 뒷받침하고 있다.³⁻⁸ 그러나, 전립선의 재생검은 검사의 침습성과 이환율뿐만 아니라 재생검의 필요성에 대한 환자들의 이해 부족으로 인해 임상적으로 손쉽게 시행되기는 어렵고 특히 이러한 어려움은 재생검 전 혈중 PSA가 4-10ng/mL에 있는 환자들에게서 배가된다. 또한 서구에서는 혈중 PSA치가 4-10ng/mL이고 정상 직장수지검사 소견을 보이는 경우 전립선암 발견율이 20-30%로 높으나 국내의 경우에는 동등한 경우에 있어서 전립선암 발견율이 5%로 상대적으로 매우 낮아⁹ 서구에서와 같이 일차 전립선 생검에서 전립선암으로 진단되지 않은 경우 광범위하게 전립선 재생검을 시행하기는 어려우며 현재까지 재생검을 시행하는데 있어서 검증된 예측인자는 없다. 더욱이 국내에서는 재생검에 대한 결과보고는 거의 없는 실정이다.

현재까지 알려진 전립선 생검을 통한 전립선암 진단의 예측인자들에는 PSA 밀도, 총 PSA에 대한 유리 PSA의 비율, PSA 증가속도, 생검 개수, 재생검 전의 병리학적 결과에서 전립선상피내종양(prostatic intraepithelial neoplasia: PIN)의 유무등이 거론되어 왔다.¹⁰⁻¹² PSA 밀도에 대해 Seaman 등¹³은 환자의 첫 내원시 혈중 PSA가 4-10ng/ml 이면서 PSA 밀도가 0.15 이상인 경우 생검을 권유하였다. 총 PSA에 대한 유리 PSA의 비율에 대해 Oesterling 등¹⁴은 혈중 PSA가 4-10ng/ml인 환자들에 있어서 총 PSA에 대한 유리 PSA의 비율을 0.17로 전립선암과 전립선 비대증을 구별할 때 민감도는 90%이상으로 유지하면서 불필요한 생검을 25%정도 줄일 수 있었다고 주장하였다. Carter 등¹⁵은 PSA 증가속도에 대한 연구에서 전립선 특이항원 속도가 0.75ng/ml/yr 이상인 경우 72%가 전립선암이었다고 보고하여 환자의 추적 관찰에 유용한 방법으로 소개하였다. 또한 Catalonia 등¹⁶

은 혈중 PSA가 4-10ng/ml인 환자 군에서는 총 PSA에 대한 유리 PSA의 비율과 PSA 밀도가 생검 여부의 결정에 있어 유용하다는 보고를 하였다. 그러나 Brawer 등¹⁷은 혈청 PSA와의 다른 인자들은 전립선암을 진단하는데 있어 혈청 PSA가 갖는 진단율을 향상시키지 못한다는 보고를 하기도 하였다.

본 연구에서는 전립선암 의심환자에서 첫 번 전립선 생검에서 양성질환으로 보고된 환자 중 전립선암이 지속적으로 의심되는 환자들을 대상으로 시행한 재생검의 결과를 분석하고, 재생검에서 전립선암이 확인된 환자를 대상으로 재생검에서 전립선암의 양성 예측을 높일 수 있는 인자들에 대해 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 대상 환자

2000년 1월부터 2005년 6월까지 혈중 PSA가 4.0ng/mL 이상으로 상승된 1,062명에서 전립선 생검을 시행하였고, 이중 306명 (28.8%)이 전립선암으로 진단되었다. 일차 생검시 병리조직검사에서 비정형 세포가 존재하거나 전립선 상피내 종양을 보인 환자는 13명 (1.2%)으로서 이를 제외하고 생검 결과가 양성 전립선 조직, 전립선 염증, 전립선 조직 위축, 전립선 비대 등으로 보고된 나머지 743명에 대해 3개월마다 추적관찰을 시행하였다.

본 연구의 대상은 전립선암이 의심되나 일차 생검에서 전립선암이 진단되지 않은 743명 중 생검 후 3개월에서 12개월 사이에 추적한 혈중 PSA가 처음 생검시보다 지속적으로 상승하거나, 치료에도 불구하고 계속 비정상적으로 높은 수치를 유지하여 재생검을 시행한 145명 (19.5%)의 환자를 대상으로 하였다. 이들에서 1회 이상의 전립선 재생검을 시행하였다.

2. 전립선 재생검과 전립선특이항원 및 전립선 용적 검사

전립선 재생검은 쇄석위 자세로 국소마취 및 진통제 투여 후에 시행하였다. 전립선 생검은 경직장초음파 (TRUS) 유도하에 18 gauge 침을 장착한 생검총을 이용하여 시행하였다. 생검개수는 일차 생검의 경우 8분법을, 2번째 이상의 생검의 경우 12분법을 이용하였다.

모든 대상 환자는 재생검전 TRUS를 시행하였고, 혈중 PSA 및 유리 PSA를 측정하여 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율 (free PSA ratio), PSA 밀도

(PSAD), PSA 증가속도 (PSA velocity) 등을 구하였다. 전립선 용적은 경직장초음파에서 측정한 전립선의 가로, 세로, 높이를 타원체 부피공식(전후길이 × 상하높이 × 좌우직경 × 0.523)에 대입하여 계산하였고 내부 초음파 음영을 관찰하였다. 혈중 PSA 및 유리 PSA의 측정은 Roche immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 사용하였다. 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율은 혈중 유리 PSA를 혈중 총 PSA로 나눈 값으로 산출하였으며, PSA 밀도는 혈중 총 PSA를 TRUS로 잰 전립선 크기로 나누어 측정하였고, PSA 증가속도는 재생검시의 혈중 PSA와 일차 생검 시의 혈중 PSA의 차이를 두 생검 사이의 개월 수로 나눈 후에 12를 곱한 수치로 이용하였다.

3. 자료 수집 및 분석

재생검한 환자의 결과에 따라 전립선암이 진단된 경우 (전립선암 진단군)와 전립선암이 나타나지 않은 경우 (전립선암 미진단군)로 구분하여 이 들에서 결과에 따른 임상지표들을 의무기록에 근거하여 후향적으로 분석하였다.

각 결과의 분석은 재생검 직전에 시행한 결과를 근거로 전립선 재생검시의 평균 PSA와 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율, PSA 밀도, PSA 증가속도의 차이 등을 분석하였다.

통계처리는 혈중 PSA 구간에 따른 재생검시의 진단율을 비교하기 위해서 chi-square를, 각 구간별 전립선암 진단군과 전립선암 미진단군의 혈중 PSA 인자 비교를 위해 Mann-Whitney U test를 시행하였고, p 값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. 통계프로그램은 윈도우용 SPSS 11.5판을 사용하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 전립선 재생검시 전립선암의 진단율

일차 생검에서 양성질환으로 보고된 743명 중 145명 (19.5%)의 환자가 재생검을 시행받았고 이 중, 24명 (16.6%)이 이차 생검에서 전립선암으로 진단되었다. 이차 생검에서 양성질환으로 보고된 나머지 121명 중 37명 (30.6%)에서 삼차 생검을 시행하였고 이 중 11명 (29.7%)이 전립선암으로 진단되었다. 사차 생검 이상을 시행한 5명에서는 전립선암이 검출되지 않았다. 모든 생검을 통해 전립선암으로 진단된 총 환자 341명 중 35명 (10.3%)이 일차 생검에서 양성질환으로 보고되었으나 1번 이상의 재생검에서 전립선암으로 진단되었고, 재생검을 시행한 총 재생검수 187건당 35건 (18.7%)이 전립선암으로 보고되었다. 이들 환자들의 평균 연령은 63.8 ± 7.1 세였으며 각 생검 사이의 기간 중간값은 10개월 (4-20개월)이었다.

2. 혈중 PSA 구간에 따른 각 재생검시 전립선암의 진단율

재생검을 시행한 환자 145명 중 35명(24.1%)에서 전립선암이 진단되었으며 재생검 전 혈중 PSA가 4-10ng/mL 일 때에는 재생검 환자 85명 중 12명(14.1%)에서, 혈중 PSA가 10ng/mL 이상인 경우 재생검 환자 60명 중 23명(38.3%)에서 전립선암이 진단되어 혈중 PSA값이 높은 군에서 통계학적으로 유의하게 재생검시에 전립선암 진단율이 높았다($p=0.003$) (표 1).

표 1. 혈중 PSA 구간에 따른 재생검사의 전립선암 진단율

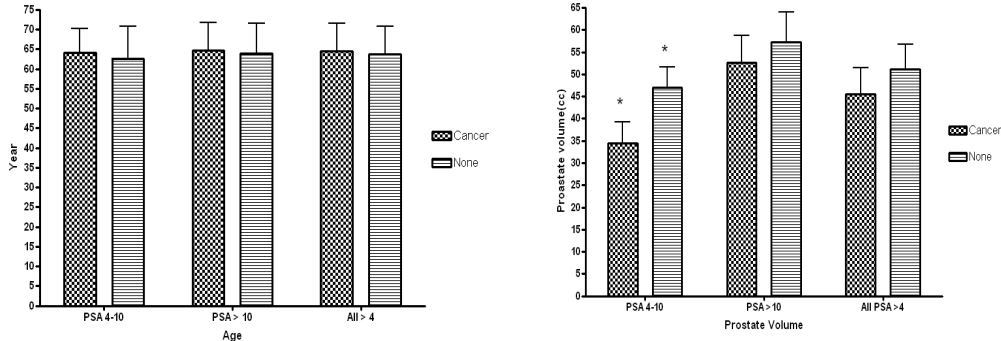
PSA	Bx session			
	2nd	3rd	4th	total*
4-10ng/ml	11/85(12.9%)	1/11(9.1%)	0/0(0.0%)	12/85(14.1%)
≥ 10ng/ml	13/60(21.7%)	10/26(38.5%)	0/5(0.0%)	23/60(38.3%)
All ≥ 4ng/ml	24/145(16.6%)	11/37(29.7%)	0/5(0.0%)	35/145(24.1%)

(*: chi-square, p=0.003) Bx: biopsy, PSA: prostate specific antigen

3. 전립선 재생검 결과와 연령 및 전립선 크기와의 관계

환자들의 평균 연령은 63.8±7.1세로 재생검에서 전립선암 진단군과 전립선암 미진단군간에 통계학적인 차이는 관찰되지 않았다. 이들에게서 혈중 PSA를 4-10ng/mL, 10ng/mL 이상으로 분류하여 비교한 결과 전립선암 진단군과 전립선암 미진단군간에 통계학적인 차이는 관찰되지 않았다 (그림 1-가).

TRUS로 전립선의 크기를 비교하였을 때 전립선암 진단군에 비해 전립선암 미진단군에서 전립선의 크기가 약간 크게 관찰되었다. 특히 혈중 PSA의 구간을 나누어 관찰한 결과 혈중 PSA값이 4-10ng/mL이었던 경우에는 전립선암 진단군에서는 전립선의 크기가 34.5±7.05cc로 전립선암 미진단군에서의 크기 47.0±9.7cc에 비해 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되었다 (p=0.037) (그림 1-나).



가. 연령비교

나. 전립선 크기비교

(*:Mann-Whitney U test, p=0.037)

그림 1. 전립선 재생검 결과와 연령 및 전립선 크기와의 관계

4. 전립선 재생검 결과와 혈중 PSA 인자들과의 관계

가. 혈중 총 PSA의 비교

전립선암 진단시의 혈중 PSA값을 관찰한 결과 전립선암 진단군에서 전립선암 미진단군에 비해 약간 높았으나 전립선암 미진단군에 비해 통계학적인 차이는 관찰되지 않았다 (그림2-가).

나. PSA 밀도의 비교

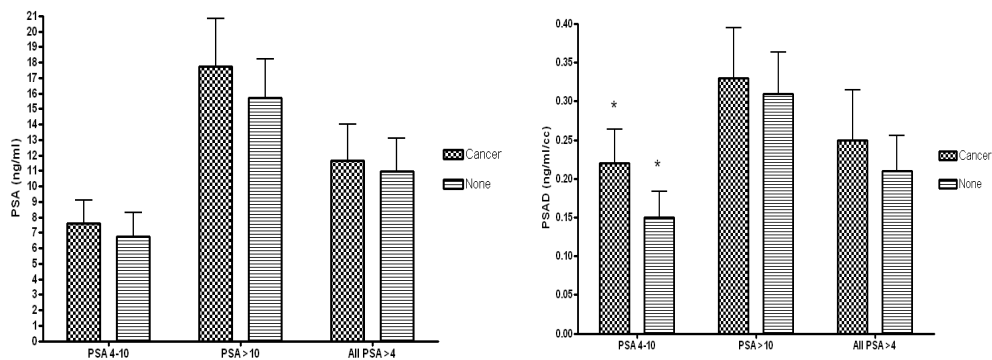
혈중 PSA를 전립선 크기로 나누어 PSA 밀도를 전립선암 진단군과 전립선암 미진단군에서 비교한 결과 전립선암 진단군에서 PSA 밀도가 높았다. 특히 혈중 PSA값이 4-10ng/mL 이었던 경우에서 전립선암 진단군에서 $0.22 \pm 0.148 \text{ ng/mL/cc}$ 로 전립선암 미진단군의 $0.15 \pm 0.067 \text{ ng/mL/cc}$ 에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다 (p=0.031) (그림2-나).

다. 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율의 비교

전립선암 진단군과 전립선암 미진단군에서 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율을 비교한 경우 혈중 PSA 농도에 관계없이 전립선암 진단군에서 전립선암 미진단군에 비해 통계학적으로 유의하게 낮았다 ($p < 0.05$) (그림 2-다).

라. PSA 증가속도의 비교

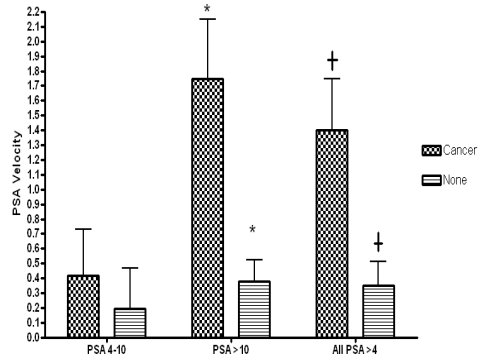
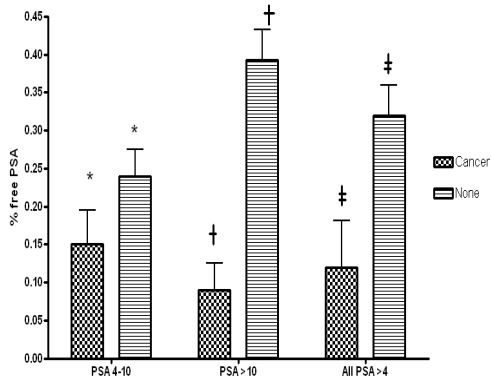
전립선암 진단군과 전립선암 미진단군에서 일차 생검과 재생검 시의 혈중 PSA를 비교하여 나타나는 증가폭의 PSA 증가속도를 비교한 결과 전립선암 진단군에서 PSA가 빠르게 증가하였고, 특히 혈중 PSA가 10ng/mL 이상인 경우에는 전립선암 진단군에서 전립선암 미진단군에 비해 통계학적으로 유의하게 혈중 PSA의 증가속도가 빨랐다 ($p = 0.013$). 혈중 PSA가 4-10ng/mL 인 경우에는 전립선암 진단군에서 혈중 PSA 증가속도가 빠른 경향은 있었으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다 ($p = 0.082$) (그림 2-라).



가. 진단당시 혈중 PSA 비교

나. PSA 밀도 비교

(*:Mann-Whitney U test, $p = 0.031$)



다. 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율

(*:Mann-Whitney U test, p=0.041,
 †:Mann-Whitney U test, p=0.003,
 ‡:Mann-Whitney U test, p=0.014)

라. PSA 증가속도

(*:Mann-Whitney U test, p=0.013
 †:Mann-Whitney U test, p=0.028)

그림2. 전립선 재생검 결과와 여러 PSA인자들과의 관계

5. 일차 생검시 비정형세포가 존재하거나 전립선상피내종양이 있었던 경우

첫 번째 생검을 시행한 1,062명 중 병리조직검사에서 비정형 세포가 존재하거나 고등급의 전립선상피내종양을 보인 환자는 13명 (1.2%)이었다. 이중 고등급의 전립선 상피내종양을 보인 5명에서 전립선 재생검을 시행하여 3명 (60.0%)이 전립선암으로 진단되었다.

IV. 고 찰

재생검에 대한 현재까지의 여러 연구 중 가장 큰 규모의 환자를 대상으로 한 Roehl 등⁷의 연구에서 일차와 육차까지의 연속적인 생검 결과 전립선암의 진단율은 각각 29%, 17%, 14%, 11%, 9%, 7%로 최종적으로 전립선암으로 진단된 총 962명 중 약 25%가 일차 생검에서 양성질환이었다고 보고하였다. 이 연구에서 주목할 점은 이들은 2,526명에서 일차 생검을 시행하였고, 양성질환으로 보고된 1,789명 중 1,237명 (69%)에게 재생검을 권유했다는 사실이다. 권유를 거부한 사람을 제외하고 실제로 재생검을 받은 환자는 837명 (47%)이었다. Djavan 등¹⁸은 1,051명의 혈중 PSA가 4-10ng/ml에 있는 환자를 대상으로 일차 전립선 생검 결과 양성질환이 보고된 820명 환자 모두를 일차 생검 후 6주후에 재생검을 시행하였을 때 83명 (10.1%)이 전립선암으로 진단되어 모든 전립선암 환자의 26.4%가 2차 생검에서 진단되었다고 보고하였다. 현재까지 전립선 재생검에 대한 적응증은 명확히 정해져 있지 않은 상태이다. 따라서 재생검 시행에 대한 결정은 주치의의 방침에 따라 차이가 있을 수 있겠으나, 미국의 경우 전립선암의 진단에 있어서 재생검은 특수한 상황에서 시행되는 것이 아닌 상당히 일반화된 과정임을 알 수 있다. 전립선암의 발생률이 나라와 인종에 따라 차이가 크다고는 하지만, 국내의 전립선 재생검의 시행범위는 미국에 비해 좁다. 국내의 연구에서 Ryu 등¹⁹은 일차 전립선 생검에서 양성질환이 보고된 721명 중 45명 (6.2%)에서만 이차 생검을 시행하였다고 보고하였다. 2차 생검의 진단율은 22.2%였다. 이들의 연구에서는 최종적으로 전립선암으로 진단된 295명 중 15명 (5.1%)이 1회 이상의 재생검에서 진단되었다. 본 연구에서는 일차 생검에서 양성질환으로 진단된 743명 중 145명 (19.5%)이

2차 생검을 시행받았고 전립선암의 진단율은 16.6% (24명/145명)이었다. 최종적으로 전립선암으로 진단된 341명 중 35명 (10.3%)이 1회 이상의 재생검에서 진단되었다. Ryu 등¹⁹의 연구에서는 재생검시 혈중 PSA 구간에 따른 진단율이 명시되어 있지 않으나 본 연구 결과를 보면 2차 생검시 혈중 PSA가 4-10ng/ml에 있는 85명중 11명 (12.9%)이 전립선암으로 진단되었고 이는 첫번째 생검시 같은 구간의 진단율인 12.7%에 상응하는 수치이다. 또한, 본 연구에서는 혈중 PSA 4-10ng/ml에서 전립선암으로 진단된 83명의 환자 중 12명 (14.5%)이 1회 이상의 재생검에서 전립선암으로 진단되었다. 우리와 인종이 비슷한 일본인을 대상으로 한 Uemura 등²⁰의 연구에서는 혈중 PSA 4-10ng/ml에 속하는 환자 154명 중 일차 전립선 생검에서 전립선암으로 진단된 경우가 37명 (24.0%)이었고, 44명 (28.6%)의 환자가 재생검을 시행하여 6명 (13.6%)이 전립선암으로 진단되었다. 두 연구 모두 각각의 일차 생검과 이차 생검시 전립선암의 진단율에 있어서 큰 차이는 없었다. 그러나 일차 생검 때와 비교하여 이차 생검시 더 신중하게 환자를 선택하여 생검을 시행했을 가능성이 있고, 본 연구의 경우 재생검시 일차 생검때보다 확장된 생검법을 사용했기 때문에 생검간의 진단율을 직접적으로 비교하는데는 무리가 있겠다.

전립선 재생검에서 전립선암 진단의 예측인자로 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율, PSA 증가속도 등이 연구되고 있는데, Okegawa 등²¹은 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율이 재생검시 전립선암 진단군에서 유의하게 낮아 예측인자로 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율을 이용할 수 있다고 하였고, Morgan 등²²은 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율의 절단치를 0.10으로, Uemura 등²⁰은 0.11로 했을 때 유용하다고 보고하였다. 또한 Roobol 등²³은 553명의 일차 생검시 양성질환이 보고되었던 환자중 4년 후 217명에게 전립선 재생검을 시행한 결과 18명 (8.3%)에서만 전립선암이 진단되

었고, 이때 PSA 증가속도가 재생검시 전립선암 진단군에서 유의하게 높았다고 보고하고 있어 이러한 경우에 있어서만 한정적으로 전립선 재생검을 시행할 것을 주장하였다. Singh 등²⁴은 PSA 밀도가 재생검에서 전립선암 진단군에서 유의하게 높았다고 보고하여 예측인자로 PSA 밀도가 유용하다고 보고하였다.

재생검에서 전립선암 진단의 예측인자로 연구되고 있는 또 다른 인자로는 재생검 전에 시행한 생검에서 전립선상피내종양 유무가 있다. 전립선상피내종양이 보고되었을 때 연구자에 따라 재생검에서 전립선암이 진단되는 경우는 연구자마다 차이가 있지만, Davisdon 등²⁵은 연령, PSA보다 재생검을 시행한 군에서 전립선암을 예측할 수 있는 가장 강력한 인자로 전립선상피내종양을 주장하였고, Zlotta 등²⁸은 고등급의 전립선상피내종양에서 거의 50%에서 재생검시 전립선 암이 진단되었다고 보고하였다. 그러나 Rohenborn 등¹²은 전립선상피내종양이 있는 환자를 대상으로 재생검을 시행하였을 때 전립선 암이 진단되지 않아 전립선상피내종양 자체가 재생검시 전립선암 진단과 관련이 없다고 주장하였다. 최근 연구에 따르면, Schlesinger 등²⁹은 혈중 PSA 4ng/mL 이상으로 증가되어 시행한 전립선 생검에서 전립선상피내종양이 보고되었던 경우 전립선 재생검시에 23%에서 전립선암이 진단되었다고 보고하였으며 Gokden 등³⁰은 고등급의 전립선상피내종양의 경우 전립선 재생검시에 30.5%에서 전립선암이 진단되었다고 보고하였다. 본 연구에서는 고등급의 전립선상피내종양을 보인 환자 중 5명에서 재생검을 시행하였을 때 3명(60%)에서 전립선암이 진단되었다.

전립선암 진단을 위한 전립선 재생검 시행은 검사의 침습성과 이환율뿐만 아니라 재생검 필요성에 대한 환자들의 이해 부족으로 인해 임상적으로 손쉽게 시행할 수 없다는 점을 감안하면 재생검에 대한 예측인자를 아는 것이 임상적으로 아주 유용하다 할 수 있다. 그러나 현재까지 재생검을 시

행하는데 있어서 검증된 예측인자는 없다. 저자들의 경험으로는 재생검을 결정할 때 여러 PSA 인자들과 함께 일차 생검시의 PSA 수치와 생검 후의 PSA 변화 추세를 동시에 고려하여야 한다고 생각된다. 본 연구는 대상환자 수가 적지만, 국내 상황에서 그러한 결정을 내리는데 필요한 기초자료로 활용될 수 있을 것이다.

V. 결 론

본 연구 결과 전립선 재생검시에 전립선암의 유용한 예측인자로 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율, PSA 밀도, PSA 증가속도 등이 사용될 수 있다. 혈중 PSA농도가 10ng/mL 이상인 경우에서 총 PSA에 대한 유리 PSA의 비율과 혈중 PSA 증가속도가 유용한 예측인자로 여겨지고, 특히 혈중 PSA가 4-10ng/mL에 있는 환자에서는 총 PSA에 대한 유리 PSA 비율, PSA 밀도들이 전립선암의 진단에 있어서 유용한 예측인자로 여겨진다.

참고문헌

1. 윤진한, 정세일, 김수일, 최만석, 이성호, 장경우. 한국인에서 전립선 암의 유병률 추정; 부산 강서구에서의 역학적 조사. 대한비뇨기과학회지 1998;39:994-1000.
2. 송재만, 장경한. 전립선암에서 호르몬치료의 국내현황. 대한비뇨기종양학회지 2003;1:175-180.
3. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: Who needs it? J Urol 1995;153:1496-1498.
4. Roehrborn CG, Pickens GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. Urology 1996;47:347-352.
5. Durkan GC, Greene DR. Elevated serum prostate specific antigen levels in conjunction with an initial prostate biopsy negative for carcinoma: who should undergo a repeat biopsy? BJU Int 1999;83:34-38.
6. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Importance of posterolateral needle biopsies in the detection of prostate cancer. Urology 2001;57:1112-1116.
7. Roehl KA, Antonor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. J Urol 2002;167:2435-2439.

8. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol* 1996;156:428-431.
9. 민영기, 김종성, 임정식. 직장수지검사 음성이면서 혈청 전립선 특이항원이 4-10ng/ml 인 환자에서 전립선 생검의 의의. *대한비뇨기과학회지* 1999;40:853-857.
10. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systemic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163:163-166.
11. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995;154:1295-1297.
12. Roehrborn CG, Pickens GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996;47:347-352.
13. Seaman E, Whang M, Olsson C. PSA density(PSAD): role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653-656.
14. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG. Free, complexed and total serum PSA: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 1995;154:1090-1093.

15. Carter HB, Pearson J. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer: a new concept. *Urol Clin North Am* 1993;20:665-669.
16. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-1547.
17. Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993;150:369-373.
18. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol* 2000;163:1144-1149.
19. Ryu SH, Chai SE, Choi HY. Predictive factors of prostatic cancer detection on repeat prostate biopsy. *Korean J Urol* 2003;44:1-5.
20. Uemura H, Nakamura M, Hasumi H, Sugiura S, Fujinami K, Miyoshi Y, et al. Effectiveness of percent free prostate specific antigen as a predictor of prostate cancer detection on repeat biopsy. *Int J Urol* 2004;11:494-500.
21. Okegawa T, Kinjo M, Ohta M, Miura I, Horie S, Nutahara K, et al. Predictors of prostate cancer on repeat prostatic biopsy in men with serum total prostate-specific antigen between 4.1 and 10ng/ml. *Int J Urol* 2003;10:201-206.

22. Morgan TO, McLeod DG, Leifer ES, Murphy GP, Moul JW. Prospective use of free prostate-specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total prostate-specific antigen. *Urology* 1996;48:76-80.
23. Roobol MJ, Cruijsen IW, Schroder FH. No reason for immediate repeat sextant biopsy after negative initial sextant biopsy in men with PSA level of 4.0ng/ml or greater (SRSPC, Rotterdam). *Urology* 2004;63:892-899.
24. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. *J Urol* 2004;171:1850-1854.
25. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995;154:1295-1297.
26. Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Troncoso P, Babaian RJ. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology* 2002;60:836-840.
27. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed K, Lepor H. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol* 2002;168:1415-1418.

28. Zlotta AR, Raviv G, Schulman CC. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30:249-255.

29. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1201-1207.

30. Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 2005;65:538-542.

Abstract

Analysis of predictive factors of prostate cancer in the repeat prostate biopsy

Eun Ki Park

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Sang Yol Mah)

We analyzed the results of repeat prostate biopsy from patients with suspicious prostate cancer, and evaluated the factors increasing the positive prediction rate. From January, 2000 to June, 2005, we performed transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in 1,062 patients who had serum prostate specific antigen (PSA) level exceeding 4ng/mL and 306 (28.8%) patients were diagnosed with prostate cancer. Among 743 patients with negative biopsy results, 145 (19.5%) patients whose serum PSA level continued to increase received repeat biopsy. We evaluated the cancer detection rate and the changes in PSA level and prostate volume in each biopsy. The results are as follows.

1. The cancer detection rates were 16.3% (24/145) and 29.7% (11/37) for the second and third prostate biopsy, respectively. None of the 5 patients who underwent more than 4 repeated biopsies were diagnosed with cancer. Patients with serum PSA over 10ng/mL showed a statistically significant increase in

cancer detection rate on repeat biopsy compared to those with PSA level of 4-10ng/mL ($p=0.003$).

2. The mean age was 63.8 ± 7.1 years, and no difference in age was noted between the patients with and without prostate cancer. The statistically significant difference in prostate volume in patients with PSA 4-10ng/mL ($p<0.05$).

3. The serum PSA was slightly higher in patients with prostate cancer compared to those with negative biopsy results, however, the difference was not statistically significant. In patients with serum PSA of 4-10ng/mL, the PSA density was 0.22 ± 0.148 ng/mL/cc in patients with prostate cancer and 0.15 ± 0.067 mg/mL/cc in patients with negative biopsies and the difference was statistically significant. The free PSA ratio was significantly lower in the prostate cancer group when compared to the negative biopsy group ($p<0.05$).

The PSA velocity, which was calculated by comparing the PSA level at each biopsy, was higher in the cancer group than those with negative biopsy results, and the difference in PSA velocity between these 2 groups was statistically significant when serum PSA was over 10ng/mL ($p<0.05$).

4. Prostate cancer was detected on repeat biopsy in three of 5 patients diagnosed with the high grade intraepithelial cancer on their first biopsies.

In conclusion, factors such as free PSA ratio, PSA density and PSA velocity can be used as valuable predictive factors in the development of prostate cancer. Especially, free PSA ratio and PSA density turned out to be more valuable when serum PSA is 4-10ng/mL, and free PSA ratio and PSA velocity when the PSA is over 10ng/mL.

Key Words : prostate-specific antigen, prostate cancer, biopsy.