

전립선암의 진단에 있어서 전립선 재생검의 의의

The Significance of Repeat Prostate Biopsy for the Detection of Prostate Cancer

Eun Ki Park, Won Jae Yang¹, Young Deuk Choi, Byung Ha Chung, Koon Ho Rha, Seung Choul Yang, Sang Yol Mah, Sung Joon Hong

From the Department of Urology, Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, ¹Department of Urology, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the results of serial prostate biopsy in men with elevated prostate-specific antigen (PSA) levels, where the initial biopsies were negative for cancer.

Materials and Methods: Between January 2000 and December 2003, 750 men with a serum PSA level of 4.0ng/ml or greater underwent transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate, with 218 (29.1%) diagnosed as having prostate cancer. Of the other 532 men, 104 (19.5%), whose follow-up PSA level was persistently elevated beyond the normal range, underwent a second biopsy, with 26 (4.9%) undergoing third and subsequent biopsies for the same reason. The cancer detection rates after each biopsy session, and reliable predictors for prostate cancer after the 2nd biopsy in those whose PSA level was in the gray zone, were evaluated.

Results: The cancer detection rates of the 1st, 2nd and 3rd biopsies were 29.1, 16.3 and 30.7%, respectively, with 10.3% of the prostate cancers detected in this study missed on the initial biopsy. The detection rate of the second biopsy in gray zone patients was 13.1%, which was comparable to the first biopsy result (12.7%) for the same range group. The median PSA, % free PSA and PSA density were significantly different between the prostate cancer and non-cancer groups after the second biopsy in gray zone patients ($p < 0.05$).

Conclusions: 10.3% of the prostate cancers detected in this study were missed on the initial biopsy. The median PSA, % free PSA and PSA density are reliable predictors of prostate cancer after the second biopsy in gray zone patients. (**Korean J Urol 2005;46:1268-1271**)

Key Words: Biopsy, Prostate cancer, Prostate-specific antigen

대한비뇨기과학회지
제 46 권 제 12 호 2005

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소,
¹인제대학교 의과대학
비뇨기과학교실

박은기 · 양원재¹ · 최영득 · 정병하
나균호 · 양승철 · 마상열 · 홍성준

접수일자 : 2004년 12월 27일
채택일자 : 2005년 2월 11일

교신저자: 홍성준
세브란스병원 비뇨기과
서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752
TEL: 02-2228-2315
FAX: 02-312-2538
E-mail: sjhong346@yumc.
yonsei.ac.kr

서 론

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, 직장수지검사서 이상소

견 등이 계속 관찰되는 경우 재생검을 시행해야 하며 이러한 경우 전립선암의 진단율은 외국의 경우 15-31% 정도로 보고되고 있다.¹⁻⁵ 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 회색지대에 있는 환자들에게서 배가된다.

저자들은 첫 번째 전립선 생검에서 음성이 나온 환자 중 전립선암이 지속적으로 의심되는 환자들을 대상으로 시행

한 재생검의 결과를 분석하였고, 특히 재생검 전 혈중 PSA가 회색지대에 있는 환자들에서 전립선암을 예측할 수 있는 인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2003년 12월까지 혈중 PSA가 4ng/ml 이상으로 상승된 750명에서 전립선 생검을 시행하였고, 이중 218명 (29.1%)이 전립선암으로 진단되었다. 생검 결과가 음성으로 보고된 나머지 532명 중, 생검 후 3개월에서 12개월 사이에 추적한 혈중 PSA가 지속적으로 정상치 이상으로 상승되어 있는 104명 (19.5%)의 환자에서 1회 이상의 전립선 재생검을 시행하였고, 이들의 기록을 후향적으로 분석하였다.

혈중 PSA의 측정은 Roche immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 사용하였고, 전립선 생검은 경직장 초음파유도하에 18 gauge 침을 장착한 생검총을 이용하여 시행하였다. 생검개수는 첫 번째 생검의 경우 8분법을, 두 번째 이상의 생검의 경우 12분법을 이용하였다. 전립선 용적은 경직장 초음파에서 계측한 전립선의 가로, 세로, 높이를 타원체 부피공식에 대입하여 계산하였다.

결과분석에서 특히 두 번째 생검 전 혈중 PSA가 회색지대에 있는 경우, 재생검에서 전립선암이 진단된 군과 양성 질환이 진단된 군에서의 각 생검 전 median PSA와 % free PSA ratio, PSA density의 차이 등을 비교하였다.

통계처리는 Student's t-test (paired)과 Mann-Whitney U test를 시행하였고, p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. 통계프로그램은 윈도우용 SPSS 11.5 판을 사용하였다.

결 과

환자들의 연령 중간값은 67세 (42-83)였으며 각 생검 사이의 기간 중간값은 10개월 (4-20)이었다.

1. 각 재생검 시 전립선암의 진단율

첫 번째 생검에서 음성이 나온 532명 중 104명 (19.5%)의 환자가 재생검을 시행받았고 이 중, 17명 (16.3%)이 전립선암으로 진단되었다. 나머지 음성으로 나온 87명 중 26명 (29.9%)에서 시행한 세 번째 생검에서는 8명 (30.7%)이 전립선암으로 진단되었다. 4번 이상 시행한 5명에서는 전립선암이 검출되지 않았다 (Table 1). 모든 생검을 통해 전립선암으로 진단된 총 환자 243명 중 25명 (10.3%)이 첫 번째 생검에서 음성으로 보고되었으나 1번 이상의 재생검에서

Table 1. Prostate cancer detection rates after each biopsy session

Bx. Session	1st	2nd	3rd	≥4th
PSA 4-10ng/ml	48/377 (12.7)	8/61 (13.1)	0/4 (0.0)	0/0 (0.0)
PSA 10-20ng/ml	44/184 (23.9)	7/39 (17.9)	3/14 (21.4)	0/4 (0.0)
PSA ≥20ng/ml	126/189 (66.7)	2/4 (50.0)	5/8 (62.5)	0/1 (0.0)
All PSA ≥4ng/ml	218/750 (29.1)	17/104 (16.3)	8/26 (30.7)	0/5 (0.0)

Bx: biopsy, PSA: prostate-specific antigen

Table 2. Median parameters in gray zone patients after the 2nd biopsy

	Total	Cancer	No cancer	p-value
No. of patients	61	8	53	-
Age (years)	63.1	64.2	62.7	NS
Prostate volume (cc)	43.4	34.5	47.0	0.039
PSA (ng/ml)	7.12	8.29	6.60	0.032
PSAD (ng/ml/cc)	0.17	0.24	0.15	0.014
% free PSA	0.21	0.15	0.23	0.022

NS: not significant, PSA: prostate-specific antigen, PSAD: prostate specific antigen density

전립선암으로 진단되었고, 재생검을 시행한 총 생검수 135건당 25건 (18.5%)이 전립선암으로 보고되었다.

2. 두 번째 생검 시 혈중 PSA가 회색지대에 있는 경우

두 번째 생검에서 혈중 PSA가 회색지대에 있던 환자 61명 중 8명 (13.1%)이 전립선암으로 진단되었다 (Table 1). 두 번째 생검 전 검사에서 전립선암군과 비전립선암군의 median 혈중 PSA, % free PSA, PSA density에 의미있는 차이가 관찰되었다 (p<0.05) (Table 2).

3. 첫 번째 생검 시 비정형 세포가 존재하거나 전립선 상피 내 종양이 있었던 경우

첫 번째 생검을 시행한 750명 중, 병리조직검사에서 비정형 세포가 존재하거나 고등급의 전립선 상피 내 종양을 보인 환자는 13명 (1.7%)이었다. 모든 환자에게 6개월에서 1년 내에 재생검을 권유하였으나 실제로 재생검을 시행한 환자는 5명이었고 이 중 3명 (60.0%)이 전립선암으로 진단되었다.

고찰

전립선암은 혈중 PSA, 직장수지검사 등의 선별검사에서 이상소견이 있을 때 전립선 생검을 통해 진단된다. 그러나 첫 번째 전립선 생검 결과 전립선암으로 진단되지 않은 경우에도 6개월 간격의 혈중 PSA 측정에서 혈중 PSA가 지속적으로 증가하거나, 직장수지검사에서 계속적으로 이상소견 등이 관찰되는 경우 재생검을 시행해야 하는 것으로 알려져 있다.⁶ 본 연구에서는 재생검 결과를 혈중 PSA 수치에 따라서만 분석하였는데, 그 이유는 직장수지검사가 동일한 검사자에 의해 시행되지 않았기 때문으로, 비록 이 검사가 생검 여부를 결정하는 데 있어서 중요한 검사이긴 하나 주관적인 요소의 개입이 우려되어 결과분석에서는 제외하였다.

재생검에 대한 현재까지의 여러 연구 중 가장 큰 규모의 환자를 대상으로 한 Roehl 등⁵의 연구에서 첫 번째와 여섯 번째까지의 연속적인 생검 결과 전립선암의 진단율은 각각 29%, 17%, 14%, 11%, 9%, 7%로 최종적으로 전립선암으로 진단된 총 962명 중 약 25%가 첫 번째 생검에서 음성이었다고 보고하였다. 이 연구에서 주목할 점은 이들은 2,526명에서 첫 번째 생검을 시행하였고, 이 중 음성으로 보고된 1,789명 중 1,237명 (69%)에게 재생검을 권유했다는 사실이다. 권유를 거부한 사람을 제외하고 실제로 재생검을 받은 환자는 837명 (47%)이었다. 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 등⁷은 첫 번째 전립선 생검에서 비전립선암이 보고된 721명 중 45명 (6.2%)에서만 두 번째 생검을 시행하였다고 보고하였다. 두 번째 생검의 진단율은 22.2%였다. 이들의 연구에서는 최종적으로 전립선암으로 진단된 295명 중 15명 (5.1%)이 1회 이상의 재생검에서 진단되었다. 본 연구에서는 첫 번째 생검에서 비전립선암으로 진단된 532명 중 104명 (19.5%)이 두 번째 생검을 시행받았고 전립선암의 진단율은 16.3%였다. 최종적으로 전립선암으로 진단된 243명 중 25명 (10.3%)이 1회 이상의 재생검에서 진단되었다. Ryu 등⁷의 연구에서는 재생검 시 혈중 PSA 구간에 따른 진단율이 명시되어 있지 않으나 본 연구 결과를 보면 두 번째 생검 시 혈중 PSA가 회색지대에

있는 61명 중 8명 (13.1%)이 전립선암으로 진단되었고 이는 첫 번째 생검 시 같은 구간의 진단율인 12.7%에 상응하는 수치이다. 회색지대에서 전립선암으로 진단된 56명의 환자 중 8명 (14.2%)이 1회 이상의 재생검에서 전립선암으로 진단되었다. 우리와 인종이 비슷한 일본인을 대상으로 한 Uemura 등⁸의 연구에서는 회색지대에 속하는 환자 154명 중 첫 번째 전립선 생검 시 전립선암으로 진단된 경우가 37명 (24.0%)이었고, 44명 (28.6%)의 환자에서 재생검을 시행하여 6명 (13.6%)이 전립선암으로 진단되었다. 두 연구 모두 각각의 첫 번째 생검과 두 번째 생검 시 전립선암의 진단율에 있어서 큰 차이는 없었다. 그러나, 첫 생검 때와 비교하여 두 번째 생검 시 더 신중하게 환자를 선택하여 생검을 시행했을 가능성이 있고, 본 연구의 경우 재생검 시 첫 번째 생검 때보다 확장된 생검법을 사용했기 때문에 생검간의 진단율을 직접적으로 비교하는 데는 무리가 있겠다.

전립선 재생검에서 중요한 논점 중의 하나가 생검 개수에 대한 것이다. 본 연구는 전립선 재생검의 유용성에 관한 것으로 생검 개수에 따른 구체적인 논의는 제외하였다. 하지만, 이미 알려진 대로 생검 개수를 많이 할수록 첫 번째 생검에서의 진단율을 높일 수는 있겠으나 재생검의 필요성에 대한 논의는 여전히 지속될 것으로 생각한다.

그렇다면 첫 생검 시 혈중 PSA가 회색지대에 있으면서 생검 결과가 음성으로 나온 모든 환자에서 재생검을 시행한다면 진단율이 어느 정도 될 것인가 하는 의문이 든다. 이에 대한 연구로 Djavan 등⁹은 1,051명의 회색지대 환자를 대상으로 첫 번째 전립선 생검 결과 비전립선암이 보고된 820명 환자 모두를 첫 생검 후 6주 후에 재생검을 시행하였을 때 83명 (10.1%)이 전립선암으로 진단되어 모든 전립선암 환자의 26.4%가 두 번째 생검에서 진단되었다고 보고하였다.

전립선 재생검에서 전립선암 진단의 예측인자로 % free PSA가 알려져 있는데, Morgan 등¹⁰은 절단치를 0.1로, Uemura 등⁸은 0.11로 했을 때 유용하다고 보고하였다. 그러나 현재까지 재생검을 시행하는 데 있어서 검증된 예측인자는 없다. 저자들의 경험으로는 재생검을 결정할 때 첫 번째 생검시의 PSA 수치와 생검 후의 PSA 변화 추세를 동시에 고려하여야 하며, 재생검의 적응증을 결정하기 위해 향후 연구에서는 첫 번째 생검 후 PSA 수치의 변화에 따른 암 진단율 즉, 수치의 변화가 없는 경우, 수치가 줄어들었으나 여전히 정상범위 이상인 경우, 지속적으로 증가하는 경우 등에서 재생검의 결과가 어떻게 나올 지에 대한 논의가 포함되어야 할 것으로 생각한다. 본 연구는 대상환자 수가 적지만, 국내 상황에서 그러한 결정을 내리는 데 필요한 기

초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

결 론

본 연구 결과, 모든 생검을 통해 전립선암으로 진단된 총 환자 243명 중 25명 (10.3%)이 첫 번째 생검에서 음성이었으나 1회 이상의 재생검에서 전립선암으로 진단되었고, 재생검을 시행한 총 생검수 135건당 25건 (18.5%)이 전립선암으로 보고되었다. 두 번째 생검 전 혈중 PSA가 회색지대에 있는 환자의 진단율은 13.1%로 첫 번째 생검 전의 12.7%와 상응한 수치를 보였고, 이 구간의 환자에서 혈중 PSA와 % free PSA ratio, PSA density 등이 전립선암의 진단에 있어서 유용한 예측인자임을 확인하였다.

REFERENCES

1. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: Who needs it? *J Urol* 1995;153:1496-8
2. 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;47:347-52
3. 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;83:34-8
4. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Importance of posterolateral needle biopsies in the detection of prostate cancer. *Urology* 2001;57:1112-6
5. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167:2435-9
6. 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;156:428-31
7. Ryu SH, Chai SE, Choi HY. Predictive factors of prostatic cancer detection on repeat prostate biopsy. *Korean J Urol* 2003;44:1-5
8. 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
9. 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;163:1144-9
10. 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(6A Suppl):76-80