전립선특이항원치 4-10ng/ml인 환자에서 전립선특이항원밀도의 임상적 유용성

Clinical Significance of Prostate-Specific Antigen Density in Patients with Serum Prostate Specific Antigen between 4 and 10ng/ ml

Byoung Kun Kim, Hyuk Soo Chang, Chun Il Kim

From the Department of Urology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: To examine the usefulness of the prostate-specific antigen (PSA) density for selection of biopsy candidates with serum PSA levels between 4-10ng/ml, and determine the optimal PSA density (PSAD) cut off value for use in clinical practice.

Materials and Methods: We retrospectively enrolled 705 patients with serum PSA levels between 4-10ng/ml. The patients were divided into the prostate cancer and the non-prostate cancer groups. The PSA level and PSAD in predicting prostate cancer were compared. A receiver operating characteristic (ROC) curve was generated, and utilized to evaluate the optimal PSAD cut off value.

Results: One hundred and nineteen and five hundred and eighty six patients had prostate and non-prostate cancers, respectively, on pathological examination. The mean PSA values were not significantly different; 6.9 and 7.0ng/ml, respectively ($p > 0.05$). However, the mean PSAD values were 0.168 and 0.213ng/ml/cc; significantly higher in the prostate cancer group than the BPH group ($p < 0.05$). The ROC curves for the PSA level and PSAD demonstrated superior benefit for the PSAD. The sensitivity, specificity and positive predictive values of a PSAD cut off of 0.15ng/ml/cc were 73.1, 45.9 and 21.5%, respectively. A PSAD cut off of 0.17ng/ml/cc showed the highest sensitivity and specificity, with sensitivity, specificity and positive predictive values of 63.9, 59.2 and 24.1%, respectively.

Conclusions: The PSAD seems to be useful in the selection of biopsy candidates with serum PSA levels between 4-10ng/ml, and a PSAD cut off of 0.17ng/ml/cc would seem to be preferable to 0.15ng/ml/cc. **(Korean J Urol 2006;47:1161-1165)**

Key Words: Prostate cancer, Prostate-specific antigen

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 11 호 2006

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김병건 · 장혁수 · 김천일

접수일자 : 2006년 6월 5일
채택일자 : 2006년 10월 9일

교신저자: 김천일
계명대학교 동산의료원
비뇨기과
대구시 중구 동산동 194번지
㉾-700-712
TEL: 053-250-7646
FAX: 053-250-7643
E-mail: cikim@dsmc.or.kr

서 론

최근 20년 동안 노령인구의 증가와 함께 전립선특이항원(prostate-specific antigen; PSA)의 광범위한 사용, 신경보존 근치적 전립선적출술의 술기 발달 등으로 인해 전립선암의 조기진단 및 치료가 가능하게 되어 전립선암 환자가 매년 증가하고 있다.

PSA가 전립선암의 선별검사로 사용된 이후 PSA는 전립선암의 조기 진단 및 치료 후 효과판정, 추적 검사에 중요한 지표로 사용되고 있다.[1] 특히 직장수지검사나 경직장초음파검사가 주관적이라는 것에 비해 PSA는 객관적이라는 장점이 있다. 그러나 PSA는 전립선암에 특이하지 않고 전립선비대증, 전립선염 등의 양성 질환에서도 상승될 수 있어서 PSA가 상승한 모든 경우에서 전립선침생검을 할 수는 없다. 특히 PSA가 4-10ng/ml인 경우에는 전립선암과 전립선비대증의 감별진단을 위하여 전립선특이항원밀도(PSA density; PSAD)를 적용하고 있으나 진단적 검사라는 측면에

서는 아직 미흡한 부분이 많아 유용성에 대해서 논란이 되고 있다.

최근 Stamey 등[2]은 PSA 회색대인 4-10ng/ml인 환자에서 PSA가 상승하는 원인이 전립선암보다는 전립선용적의 증가에 의한 경우가 점차 많아지고 있다고 보고하였고, PSA가 전립선에는 특이적이지만 전립선암에는 특이적이지 못해서 전립선비대증, 급성요폐, 급성전립선염, 전립선허혈, 전립선경색 등의 양성 질환에서도 증가한다고 하였다. 최근 prostate cancer prevention trial (PCPT)에서 PSA의 정상 범위인 4ng/ml 이하에서도 전립선암이 15%에서 발견되는 등 PSA의 민감도 (sensitivity)와 특이도 (specificity)가 낮아 PSAD, PSA 상승속도 (PSA velocity; PSAV), 전구 PSA 등의 중요성이 다시 대두되고 있다. 그러나 실제 임상에서 PSAD의 적응은 유용하다는 보고와 회의적이라는 보고가 엇갈리고 있다. 이에 저자들은 PSA가 4-10ng/ml인 환자의 전립선침생검의 시행여부를 결정하는데 있어서 PSAD의 임상적 유용성과 임상적으로 유용한 PSAD 절단치를 알아보았다.

대상 및 방법

1998년 1월부터 2004년 6월까지 경직장초음파유도하 전립선침생검을 시행하였던 환자 중 PSA가 4-10ng/ml이며 직장수지검사나 경직장초음파검사상 특이소견이 없었던 705명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 전립선암의 과거력이 있는 경우나 이전에 전립선수술을 받았던 환자들은 연구대상에 포함하지 않았으며 환자의 기타 과거병력 등은 고려하지 않았다.

PSA에 변화를 초래할 수 있는 직장수지검사나 경직장초음파검사를 시행하기 전에 채혈하여 Tandem-R assay 방법으로 PSA를 측정하였다. 전립선용적은 경직장초음파검사를 시행하여 전립선의 가장 큰 횡단면에서 너비, 높이, 길이를 구하여 π/6x길이x너비x높이의 공식으로 계산하였고, 전립선침생검은 경직장초음파유도하에 6부위 침생검을 시행하였다. PSAD는 경직장초음파검사상 측정된 전립선용적으로 PSA를 나누어 계산하였다.

전립선암군과 비전립선암군으로 분류하여 양 군 간의 나이, PSA, 전립선 용적, PSAD를 비교하였다. 통계적 유의성은 Student's t-test로 검정하였으며 유의성 판단은 p-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

수진자판단특성곡선 (receiver operating characteristic curve; ROC curve)을 구하여 전립선암 진단에 있어서 PSA와 PSAD의 유용성을 비교하였고, 나이, 전립선용적, PSAD 절단치에 따른 전립선암의 진단율을 계산하였다. 전립선암 진단의 민감도, 특이도, 양성예측도와 전립선암을 진단하는데 가장 높은 효율성 (민감도x특이도/100)을 나타내는 PSAD 절단치를 구하였다.

결 과

전체 705명 중 119명 (16.9%)이 전립선암으로 진단되었다. 평균 연령은 전립선암군 67.1세 (50-89), 비전립선암군 69.0세 (50-91)였다. 전립선암군과 비전립선암군의 평균 PSA는 각각 6.9, 7.0ng/ml, 전립선 용적은 각각 38.3, 46.2cc로 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 ($p>0.05$), 평균 PSAD는 각각 0.213ng/ml/cc, 0.168ng/ml/cc로 전립선암군에서 통계적으로 유의하게 높았다 ($p<0.05$) (Table 1).

연령에 따른 전립선암 진단율은 50대 16.2% (18/111례), 60대 14.7% (46/266례), 70대 16.7% (38/227례), 80대 30.9% (19/55례)였다 ($p<0.05$) (Table 2). 전립선용적에 따른 전립선암 진단율은 전립선용적이 30cc 미만인 경우 28.9% (39/135례), 30cc 이상 50cc 미만인 경우 17.7% (61/345례), 50cc 이상인 경우 8.4% (19/225례)로 전립선용적이 클수록 전립선암 진단율이 현저히 감소하였다 ($p<0.05$) (Table 3).

PSA와 PSAD의 ROC curve의 곡선하 면적은 PSA 0.529, PSAD 0.651이었다 (Fig. 1).

Table 1. Patient characteristics

	Cancer	Non-cancer	p-values
No. of patients	119	586	
Mean age (year)	67.1 (50-89)	69.0 (50-92)	0.143
Mean PSA (ng/ml)	6.9 (0.4-33)	7.0 (0.1-32)	0.320
Mean prostate volume (cc)	38.3 (12-110)	46.2 (15-166)	0.133
Mean PSAD* (ng/ml/cc)	0.213 (0.019-1.500)	0.168 (0.004-1.124)	<0.001

PSA: prostate-specific antigen, PSAD: PSA density, *: $p<0.05$

Table 2. The detection rates of prostate cancer according to age

Age	No. of cancer	No. of non-prostate cancer	Total	Detection rates (%)*
50-59	18	93	111	16.2
60-69	46	266	312	14.7
70-79	38	189	227	16.7
80≤	17	38	55	30.9
p-values				<0.001

*statistical analysis by ANOVA, *: $p<0.05$

Table 3. The detection rates of prostate cancer according to the prostate volume

Prostate volume (cc)	No. of cancer	No. of non-prostate cancer	Total	Detection rates (%)*
＜30	39	96	135	28.9
30-50	61	284	345	17.7
50≤	19	206	225	8.4
p-values				＜0.001

*statistical analysis by ANOVA, *: p＜0.05

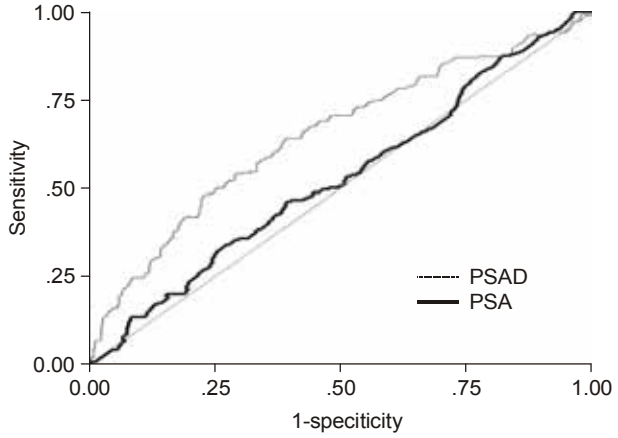

Fig. 1. Receiver operating characteristic curves of the prostate-specific antigen density (PSAD) and level of prostate-specific antigen (PSA).

PSAD의 절단치를 0.10ng/ml/cc로 하였을 때 622례 중 111례가 전립선암으로 진단되어 양성예측도는 17.9%, 민감도와 특이도는 각각 93.3%, 12.8%였고, 0.10ng/ml/cc 미만인 83례 중 8례 (9.6%)에서 전립선암을 놓쳤으나 11.8%에서 생검을 줄일 수 있다. 0.12ng/ml/cc로 하였을 때 535례 중 103례가 전립선암으로 진단되어 양성예측도는 19.3%, 민감도와 특이도는 각각 86.6%, 26.3%였고, 0.12ng/ml/cc 미만의 170례 중 16례 (9.4%)에서 전립선암을 놓쳤으나 24.1%에서 생검을 줄일 수 있다. 0.15ng/ml/cc로 하였을 때 양성예측도는 21.5%, 민감도와 특이도는 각각 73.1%, 45.9%였고, 0.15ng/ml/cc 미만의 301예 중 21례 (10.6%)에서 전립선암을 놓쳤으나 42.7%에서 생검을 줄일 수 있었다. 0.17ng/ml/cc로 하였을 때 양성예측도는 24.1%, 민감도와 특이도는 각각 63.9%, 59.2%였고 가장 높은 효율성을 보였으며, 0.17ng/mg/cc 미만의 390례 중 34례 (11.0%)에서 전립선암을 놓쳤으나 55.3%에서 생검을 줄일 수 있었다. 0.20ng/ml/cc로 하였을 때 양성예측도는 27.7%, 민감도와 특이도는 각각 49.6%, 73.7%였고, 0.20ng/mlcc 미만의 492례 중 60례 (12.2%)에서 전립선암을 놓쳤으나 69.8%에서 생검을 줄일 수 있었다 (Table 4, 5).

Table 4. The detection rates of prostate cancer and the percentage of avoided biopsy using the various PSAD parameters

Cut off level (ng/ml/cc)	No. of cancer (%) (n=119)	No. of non-prostate cancer (%) (n=586)	Biopsies spared (%)
≥0.10	111 (17.9)	511 (82.1)	11.8
＜0.10	8 (9.6)	75 (90.4)	
≥0.12	103 (19.3)	432 (80.7)	24.1
＜0.12	16 (9.4)	154 (90.6)	
≥0.15	87 (21.5)	317 (78.5)	42.7
＜0.15	32 (10.6)	269 (89.4)	
≥0.17	76 (24.1)	239 (75.9)	55.3
＜0.17	43 (11.0)	347 (89.0)	
≥0.20	59 (27.7)	154 (72.3)	69.8
＜0.20	60 (12.2)	432 (87.8)	

PSAD: prostate-specific antigen density

Table 5. Sensitivity, specificity and positive predictive values of the various PSAD cut off values

Cut off level (ng/ml/cc)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)
0.10	93.3	12.8	17.9
0.12	86.6	26.3	19.3
0.15	73.1	45.9	21.5
0.17	63.9	59.2	24.1
0.20	49.6	73.7	27.7

PSAD: prostate-specific antigen density

고 찰

PSA가 전립선암의 조기진단에 있어 큰 역할을 하고 널리 사용되고 있으나 혈청 PSA치가 4.0-10.0ng/ml/cc인 진단적 회색지대에서 민감도와 특이도가 낮아 전립선암과 전립선비대증의 감별에 어려운 문제가 있으며 이로 인하여 많은 환자에서 불필요한 전립선침생검이 시행되고 있다.

Catalona 등[3]은 PSA치가 증가된 환자의 82.2%가 4.0-10.0 ng/ml/cc 사이에 있으며 이러한 증가는 전립선비대와 관련이 있다고 하였고, Oesterling 등[4]은 전립선비대증 환자의 23%가 PSA치가 4-10ng/ml/cc에 있다고 하였다. 진단적 회색지대의 전립선암 진단율은 서양에서는 25%이고, 일본의 경우 1990년대 중반의 연구에서는 15.8%로 낮았으나[5] 최근

의 연구에서는 22.2%로 서양과 비슷한 전립선암 발견율을 보고하였다.[6] 저자들의 연구에서는 16.9%의 전립선암 진단율을 보여 이전의 보고들에 비해 아직 낮은 진단율을 보였다.

PSA의 진단적 회색지대에서 진단의 효율성을 높이기 위해 PSA을 전립선용적으로 나눈 PSAD를 적용하고 있으나 PSAD의 유용성에 대해서는 아직까지 논란이 많은 상태이다. Benson 등[7]은 전립선특이항원의 단독사용보다 PSAD가 전립선암의 진단에 더 높은 양성예측률을 나타낸다고 보고하였고 이외에도 PSAD의 유용성을 지지하는 연구결과도 많았다.[8,9] 반면에 반대되는 결과를 보고한 연구자들도 있었다.[10,11] Brawer 등[10]은 전립선암 환자와 전립선비대증 환자의 PSAD의 분포가 광범위하게 중복되어 PSAD가 PSA보다 더 우수한 점을 발견하지 못했음을 보고하였다. 국내에서 Lee 등[12,13]은 1990년대 후반 보고에서는 PSAD가 PSA보다 유용성이 없다고 보고하였지만 이후의 보고에서는 PSAD의 절단치를 0.15ng/ml/cc로 하였을 때 민감도가 88.2%, 특이도와 양성예측도가 각각 49.3%, 47.7%로 전립선암의 진단율을 높일 수 있는 유용한 검사법이라고 하였다. 그리고 Kim 등[14]도 PSAD를 PSAV와 함께 적용할 경우 전립선암의 진단율을 높일 수 있을 뿐 아니라 불필요한 생검을 줄이는 데 기여할 것으로 생각한다고 보고하였다. 저자들의 연구에서도 ROC curve의 곡선아래 면적이 PSA 0.529, PSAD 0.651로 PSAD가 임상적으로 더 유용하였다.

PSAD의 민감도와 특이도 양성예측도를 측정하는 기준이 되는 적절한 PSAD 절단치는 아직 정립되어 있지 않았으며 0.10ng/ml/cc에서 0.20ng/ml/cc는 PSAD 회색대라고 하여 논란의 대상이 되고 있다. 일반적으로 PSAD 절단치를 0.15 ng/ml/cc로 하여 전립선침생검을 시행할 것을 권장하고 있다.[3,8,10,15] Benson 등[16]은 PSAD가 0.15ng/ml/cc보다 낮으면서 정상직장수지검사 소견을 보이는 사람들은 조직검사에서 암이 진단될 확률이 18% 정도이므로 조직검사를 하지 않고 추적검사만 해도 된다고 구체적인 PSAD 절단치를 제시하였다. Catalona 등[3]은 PASD의 절단치를 0.15ng/ml/cc로 하여 전립선침생검을 시행하였을 때 50% 이상의 전립선암을 놓쳤다고 보고하였다. 대만의 Yu 등[17]은 PSA치가 4-20ng/ml인 경우 전립선암이 14.6%에서 검출되었고 이 군에서 PSAD가 0.20ng/ml/cc 이상일 경우 전립선 조직검사를 해야 한다고 주장하였다. 저자들의 연구에서는 PSAD 절단치를 0.17 ng/ml/cc로 하였을 때 민감도가 63.9%로 낮았으나 특이도와 양성예측도가 각각 59.2%, 24.1%로 높았고 효율성이 가장 높았다. 0.12ng/ml/cc로 하였을 때 민감도, 특이도, 양성예측도가 각각 86.6.%, 26.3%, 19.3%였고, 0.12ng/ml/cc 미만인 170례 (24.1%)에서 전립선침생검을 피할 수 있었고 16례 (9.4%)에서 전립선암을 놓치게 되어 가장 낮았다. 현재 일반적으로 사용하고 있는 0.15ng/ml/cc를 절단치로 하였을 때 민감도, 특이도, 양성예측도는 각각 73.1%, 45.9%, 21.5%였고, 0.15ng/ml/cc 미만의 301례에서 전립선생검을 피할 수 있고 32례 (10.6%)에서 전립선암을 놓치게 된다. PSA가 4-10ng/ml인 환자에서 놓치게 되는 전립선암은 절단치를 0.12ng/ml/cc로 하였을 때 9.4%로 가장 낮았으나, 0.17ng/ml/cc로 하였을 때 효율성이 가장 높으며 피할 수 있는 전립선생검은 55.3%였고 놓치게 되는 전립선암은 11.0%로 큰 차이가 없었다. 따라서 저자들은 가장 유용한 PSAD 절단치는 0.17ng/ml/cc라고 생각한다.

많은 연구자들이 PSAD 유용성을 높이기 위해 다양한 시도를 하고 있으나 불필요한 전립선침생검을 줄이기 위한 확실한 방법은 아직 없는 현실이다. 저자들 연구의 목적은 전립선침생검의 시행 여부를 결정하는데 있어서 PSAD의 임상적 유용성을 알아보는데 있고 임상적으로 가장 유용한 PSAD 절단치를 결정하는데 있다. 저자들의 결과에서 PSAD 절단치를 0.17ng/ml/cc로 하였을 때 55.3%에서 전립선 생검을 줄일 수 있고 놓치게 되는 11.0%의 전립선암은 환자의 여명, 유리형 PSA 백분율 등을 참고하거나 PSAV로 추적검사를 시행한다면 PSAD의 유용성을 더 높일 수 있을 것으로 생각한다. 그리고 현재 통용되고 있는 PSAD 절단치를 0.15 ng/ml/cc에서 0.17ng/ml/cc로 높임으로써 불필요한 전립선생검을 12.6% 줄여 전립선침생검에 의한 환자들의 불편함을 감소시킬 수 있을 것이며, 출혈, 감염과 같은 임상적인 문제점과 의료비용을 감소시킬 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

한국인을 대상으로 한 본 연구에서 전립선특이항원치 4-10ng/ml인 환자 705례 중 119례 (16.9%)가 전립선암으로 진단되었다.

논란이 되고 있는 PSAD 회색대인 0.10-0.20ng/ml/cc 사이에서 불필요한 생검을 줄이기 위해 PSAD 절단치를 현재 통용되는 0.15ng/ml/cc보다 더 높은 효율성을 나타내는 0.17 ng/ml/cc로 하여 불필요한 생검을 12.6%에서 더 줄일 수 있었다. 그리고 놓치게 되는 11.0%의 전립선암은 환자의 여명, 유리형 PSA 백분율, PSAV 등을 참고하여 추적한다면 임상적 유용성이 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979;17: 159-63
2. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M,

Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? J Urol 2004;172:1297-301
3. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994;151:1283-90
4. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991;145:907-23
5. Egawa S, Matsumoto K, Yoshida K, Iwamura M, Kuwao S, Koshiba K. Results of transrectal ultrasound-guided biopsies and clinical significance of Japanese prostate cancer. Jpn J Clin Oncol 1998;28:666-72
6. Kobayashi T, Nishizawa K, Ogura K, Mitsumori K, Ide Y. Detection of prostate cancer in men with prostate-specific antigen levels of 2.0 to 4.0ng/ml equivalent to that in men with 4.1 to 10.0ng/ml in a Japanese population. Urology 2004;63: 727-31
7. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol 1992;147:817-21
8. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, et al. Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostate carcinoma. Urology 1994;43:44-51
9. Ramon J, Boccon-Gibod L, Billebaud T, Astior L, Kobelinsky M, Meulemans A, et al. Prostate-specific antigen density: a means to enhance detection of prostate cancer. Eur Urol 1994; 25:288-94
10. 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;150:369-73
11. Akdas A, Tarcan T, Turkeri L, Cevik I, Biren T, Gurmen N. The diagnostic accuracy of digital rectal examination, transrectal ultrasonography, prostate-specific antigen (PSA) and PSA density in prostate carcinoma. Br J Urol 1995;76:54-6
12. Lee SE, Jung JY, Cho KS, Byeon SS, Kim KM, Paick JS. The value of prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate carcinoma. Korean J Urol 1988;39:355-60
13. Lee SE, Jung BC, Kim TH, Jeong SJ, Kwak C. The clinical usefulness of the prostate-specific antigen density, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography in the screening test of prostate cancer in Koreans. Korean J Urol 2002;43:14-8
14. Kim WJ, Lee SC, Lee SC. Value of PSA density, PSA velocity and percent free PSA for detection of prostate cancer in patients with serum PSA 4-10ng/ml patients. Korean J Urol 2004;45:747-52
15. Andriole GL, Telle WB, Coplen DE, Catalona WJ. PSA index (PSAI) as a predictor of prostate cancer (CaP) in men with persistent serum PSA elevation. J Urol 1992;147(Suppl):387
16. Benson MC, McMahorn DJ, Cooner WH, Olsson CA. An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate specific antigen density. World J Urol 1993;11:206-13
17. Yu HJ, Lai MK. The usefulness of prostate-specific antigen (PSA) density in patients with intermediate serum PSA level in a country with low incidence of prostate cancer. Urology 1998;51(5A Suppl):125-30