

전립선특이항원치가 4.0-10.0ng/ml인 한국남성에서 나이와 전립선 용적이 전립선암 발견율에 미치는 영향: 다기관, 후향적 연구

The Influence of Age and Prostate Volume on the Cancer Detection Rate in Korean Men with PSA Levels of 4.0 to 10.0ng/ml: a Multicenter, Retrospective Study

Do Hwan Seong, Jin Seon Cho¹, Sung Joon Hong², Byung Ha Chung², Young Deuk Choi², Se Joong Kim³, Dong Hyeon Lee⁴, In Rae Cho⁵, Young Sik Kim⁶, Chun Il Kim⁷, Sun Il Kim⁸, Jae Man Song⁹, Sang Hyeon Cheon¹⁰, Hong Sup Kim¹¹

From the Department of Urology, College of Medicine, Inha University, Incheon, ¹Hallym University, Chuncheon, ²Yonsei University, Seoul, ³Ajou University, Suwon, ⁴Ewha Womans' University, Seoul, ⁵Inje University, Seoul, ⁶Ilsan Hospital, National Health Insurance Corporation, Goyang, ⁷Keimyung University, Daegu, ⁸Hanyang University, Seoul, ⁹Wonju Yonsei University, Wonju, ¹⁰Ulsan University, Ulsan, ¹¹Konkuk University, Chungju, Korea

Purpose: We retrospectively investigated how patients age and prostate volume influence on the cancer detection rate in Korean men with prostate-specific antigen (PSA) levels of 4.0 to 10.0ng/ml.

Materials and Methods: 791 Korean men who underwent transrectal ultrasound guided prostate biopsies (TRBx) at 12 medical centers were analyzed retrospectively during the previous 10 years. TRBx were performed in cases with PSA levels of 4.0 to 10.0ng/ml. The biopsy-proven cancer patient group was compared to the non-cancer patient group according to age, PSA, prostate volume and PSAD.

Results: Among the 791 patients who underwent TRBx, prostate cancer was detected in 123 patients (15.5%). The mean age (cancer group vs non-cancer group=69.1 vs 63.8 year-old), prostate volume (38.0 vs 42.5ml, respectively) and PSAD (0.21 vs 0.18ng/ml/ml, respectively) were found in statistically significant between the two groups. The cancer detection rate (20.1%) in the small prostate (less than 40ml) was significantly higher than that (10.3%) of the large prostate. The cancer detection rate was significantly increased with age: from 14.4% for the 50 to 59 year-old patients to 31.6% for the 80 or more year-old patients.

Conclusions: The cancer detection rate in Korean men with a gray zone PSA level is lower than that of Caucasians. However, regarding the detection of prostate cancer in Korean men, the older age group and the patients with less than 40ml of prostate volume among the patients with gray zone PSA levels are considered as the important factors to decide whether biopsy of prostate is needed. (**Korean J Urol 2006;47:353-357**)

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

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 4 호 2006

인하대학교, ¹한림대학교,
²연세대학교, ³아주대학교,
⁴이화여자대학교, ⁵인제대학교,
⁶국민의료보험공단 일산병원,
⁷계명대학교, ⁸한양대학교,
⁹원주연세대학교, ¹⁰울산대학교,
¹¹건국대학교 의과대학
비뇨기과학교실

성도환 · 조진선¹ · 홍성준² · 정병하²
최영득² · 김세중³ · 이동현⁴ · 조인래⁵
김영식⁶ · 김천일⁷ · 김선일^{8*} · 송재만⁹
전상현¹⁰ · 김홍섭¹¹

접수일자 : 2005년 9월 2일
채택일자 : 2006년 2월 3일

교신저자: 김홍섭
건국대학교 의과대학
비뇨기과학교실
충북 충주시 교현 2동 620-5
☎ 380-704
TEL: 043-848-4722
FAX: 043-848-4722
E-mail: hskim@kku.ac.kr

*김선일 선생님 현 소속은 아주대학교입니다.

서 론

최근 우리나라에서는 평균 수명의 연장으로 노령인구의 증가와 진단 방법의 발달, 전립선암에 대한 인식의 증가 및

식생활의 서구화 등에 의해 전립선암 환자가 증가 추세에 있다. 전립선암의 조기진단에는 혈청 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA) 측정이 가장 널리 이용되고 있으나, 선별 검사로서 PSA의 역할에 대해 논란이 있다.

Catalona 등¹이 혈청 PSA 4.0ng/ml을 전립선암의 선별검

사를 위한 기준치로 주장한 이후 혈청 PSA치에 따른 전립선 생검의 양성률에 대한 많은 연구가 있다. 그러나 PSA는 전립선암에 특이적이지 않아 실제 임상에서 혼동을 일으키기도 하며, 특히 혈청 PSA치가 증가된 전체 대상 환자 중 82.2%가 전립선암과 전립선비대증과의 감별이 어려운 4-10 ng/ml의 진단적 회색지대에 속한다.²

전립선암의 발생률은 나라와 인종에 따라 차이가 크다고 알려져 있는데, 진단적 회색지대에서도 마찬가지로 외국의 결과와 차이가 날 것으로 예상된다. 실제로 혈청 PSA치가 진단적 회색지대에 있는 경우, 전립선암의 발견율은 국내는 10.4-23.0%, 서구는 18.5-29.7%로 보고되었다.^{2,11}

전립선 용적은 적을수록 전립선암의 발견율이 의의있게 높아지는 보고가 많으나,¹² 진단적 회색지대에서의 전립선 진단율에 미치는 영향에 대한 연구는 많지 않다. 따라서 본 연구는 다기관 연구로서 전립선 생검을 시행 받은 환자들을 후향적으로 분석하여, 진단적 회색지대에 있는 한국인 환자들의 나이와 전립선 용적이 전립선암 발견율에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

병원에서 직장수지검사나 경직장초음파의 소견과 연령별 참고치에 관계없이 혈청 PSA치가 4.0-10.0ng/ml의 진단적 회색지대에 있어 전립선 생검을 시행 받은 791명의 결과를 분석하였다.

대상 환자의 평균 연령은 64.5세 (±11.0세; 27-91세)였다. 혈청 PSA치의 검사방법은 병원에 따라 차이가 있어 화학발광 방법과 효소면역 분석법으로 측정하였다.¹³ 침생검은 환자가 즉위위를 취한 상태에서 경직장초음파 유도하에 18 Gauge 침을 장착한 생검총을 이용하였다. 초음파기기의 기종은 병원에 따라 다양하였으나 모두 7.5MHz 탐촉자를 사용하였다. 전립선 용적의 계측은 Prostate Ellipsoid Formula (전립선 용적=0.5233x횡길이x종길이x전후길이)를 이용하였다. 생검은 표준 6분법을 기본으로 하였으나 평균 6.9회였다. 통계처리는 다변량 로지스틱 회귀분석, Pearson's chi-square test 및 ANOVA를 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. 통계프로그램은 윈도우용 SPSS 10.0판을 사용하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1993년부터 2002년 사이의 10년 동안 국내 12개

Table 1. Patients' characteristics: cancer versus non-cancer patients

	Cancer	Non-cancer	p-value
No. of patients (n=791)	123 (15.5%)	668 (84.5%)	
Mean age	69.1±9.0	63.8±11.2	<0.0001
Mean PSA	7.03±1.64	6.88±1.64	0.3834
Mean prostate volume	38.0±16.9	42.4±17.6	0.0081
Mean PSAD	0.21±0.09	0.18±0.08	0.0002

PSA: prostate-specific antigen. Values represent mean±standard deviation. Statistical analysis by multivariate p-value from logistic regression

결 과

혈청 PSA치가 진단적 회색지대에 있어 전립선 생검을 시행 받은 총 791명의 환자 중에서 전립선암으로 확진된 환자는 15.5%인 123명이었다. 전립선암 환자들은 양성질 환자와 비교하여 통계적 의의가 있게 나이는 더 많았고, 전립선은 더 적었으며, 전립선특이항원밀도 (prostate-specific antigen density; PSAD)는 더 높았다. PSA치는 두 군 간의 차이가 없었다 (Table 1).

전립선의 용적에 따른 비교에서 40ml 이하의 작은 전립선에서는 전립선암의 발견율이 20.1%로 40ml 이상의 큰 전립선의 전립선암 발견율 10.3%보다 통계적으로 의의있게 높았으며, PSA치, PSAD 및 나이도 차이가 있었다 (p<0.05) (Table 2).

환자의 나이에 따른 비교에서는 나이가 많아질수록 통계

Table 2. Cancer detection rates in the smaller (<40ml) and larger prostates (≥40ml)

Prostate volume (ml)	No. of patients	Positive biopsy	Detection rates (%)	Prostate volume	PSA	Age	PSAD
Less than 40	422	85	20.1	29.4±6.0	6.66±1.65	62.5±12.2	0.24±0.08
40 or more	369	38	10.3	56.0±15.5	7.18±1.59	67.0±8.8	0.13±0.04
p-value			0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Total	791	123	15.5	41.8±17.7	6.91±1.64	64.5±11.0	0.19±0.08

Values represent mean±standard deviation. Statistical analysis by Pearson's chi-square test

Table 3. Cancer detection rates and the patients' characteristics according to age

Age	No. of patients	Patients with positive biopsy	Detection rates (%)*	PSA	Prostate* volume (ml)	PSAD*
<50	77	0	0	6.86±1.56	31.0±11.8	.25±0.09
50-59	125	18	14.4	6.42±1.60	37.6±15.4	.19±0.08
60-69	320	49	15.3	6.94±1.59	43.7±17.3	.18±0.07
70-79	212	38	17.9	7.06±1.69	44.5±18.9	.18±0.08
≥80	57	18	31.6	7.29±1.75	44.8±18.2	.18±0.08
p-value			0.011	0.750	0.000	0.000
Total	791	123	15.6	6.91±1.64	41.8±17.7	.19±0.08

Values represent mean±standard deviation. Statistical analysis by ANOVA (*: p-value<0.05)

적 의의가 있게 전립선 용적이 증가하고, PSAD는 감소하였다. 또한 전립선암의 발견율이 50대의 14.4%, 60대의 15.3%, 70대의 17.9%에서 80대의 31.6%로 나이가 증가할수록 의미 있게 증가하였고, 특히 80대 이후에 높게 증가하였다 (p<0.05) (Table 3).

고 찰

전립선암의 조기 진단을 위해 PSA가 선별검사로 널리 시행되고 있다. 그러나 PSA치는 전립선암에 특이적이지 않아 전립선 비대증 혹은 전립선염과 같은 다른 질환으로 인해 증가하기도 한다. Catalona 등²은 증가된 PSA의 82.2%가 4-10ng/ml에 놓이며 이러한 상승은 전립선의 비대와 관련이 있다고 하였고, Oesterling 등¹⁴은 전립선비대증 환자의 28%에서 4ng/ml 이상으로 PSA치가 증가하였으며, 이 중 23%가 4-10ng/ml에 있다고 하였다. 이처럼 혈청 PSA 치가 증가한 환자의 대부분을 차지하는 4-10ng/ml에서는 전립선암의 감별이 어려워 이 범위를 진단적 회색지대라 하며, 이 구간에서 발견되는 전립선암은 대부분 의미있는 암으로서 전립선 내에 국한되어 있는 경우가 많아 완치가 가능하기에 더욱 중요하다.

혈청 PSA치가 진단적 회색지대에 있는 서양인들에서는 전립선암 발견율이 18.5-29.7%에 이르며,^{2,5} 일본은 1990년대 중반의 연구에서는 진단적 회색지대의 전립선암 발견율이 15.8%로 낮았으나⁶ 최근의 연구에서는 22.2-23.6%로 서양과 비슷한 전립선암 발견율을 보고하였다.^{7,8} 대만의 경우는 4-20ng/ml에서도 14.6%의 전립선암 발견율을 보였고¹⁵ 우리나라에서는 10.4-23.0%로 비교적 낮게 보고되었다.⁹⁻¹¹ 다기관을 대상으로 한 본 연구에서는 혈청 PSA치가 진단적 회색지대에 있는 경우에 15.5%의 전립선

암 발견율을 보였는데, 이것은 서양과 최근 일본과 비교하여 낮은 발견율이다. 이렇게 우리나라의 진단적 회색지대에서의 전립선암 발견율이 서구에 비해 낮은 이유로 Min 등¹⁶은 첫째 동양인의 전립선암 유병률이 낮기 때문에 전립선 침생검을 통한 암발견율이 낮을 수 있으며, 둘째로 전립선의 혈청 PSA의 병태 생리학이 다를 수 있는 가능성을 제시하였다.

전립선 용적은 조직 검사의 결과에 영향을 미치는 가장 중요한 인자로^{7,17} 전립선의 용적이 클수록 전립선비대증의 유병률이 높아져 전립선암으로 진단되는 비율이 의미있게 감소하며^{9,12,18,19} 전립선 용적이 적을수록 발견율이 유의하게 높아진다.^{18,20} 전립선 용적에 따라 20ml의 간격으로 구분하여 분석하였을 때,^{9,21} 전립선 용적이 커짐에 따라 전립선암으로 진단되는 비율이 감소하는 경향을 보여주었다. 본 연구에서는 전립선 용적이 커짐에 따라 전립선암 발견율이 떨어지는 경향을 보이나 통계적인 의의는 없었다. 이렇게 전립선 용적이 큰 경우 전립선암 검출률이 낮은 이유로 전립선암 자체가 전립선 용적에 영향을 주거나 혹은 영향을 받고, 전립선암의 용적과 분포는 전립선 용적에 따라 다양하며, 조직채취의 문제가 원인일 수 있다.²⁰ Ung 등¹⁹은 전립선 용적이 클수록 나이가 많고, 혈청 PSA치가 높다고 하였다. 본 연구에서도 전립선 용적이 커질수록 PSA치는 높고, PSAD는 감소하며, 나이는 많아지는 것을 알 수 있었다.

Uzzo 등²⁰은 전립선 용적 50ml를 기준으로, Mariappan 등²¹은 40ml를 기준으로 용적이 적은 환자군에서 전립선암 발견율이 유의하게 높았다고 하였다.⁹ 본 연구에서는 40ml 이하의 적은 전립선에서는 전립선암의 발견율이 20.1%로 40ml 이상의 큰 전립선에서의 전립선암 발견율 10.3%보다 통계적으로 유의있게 높았다. 따라서 전립선이 크다고 생검수를 늘리는 것이 실제로 전립선암의 발견율을 높일 것

인지는 논란의 여지가 있으나,¹⁹ 큰 전립선에서는 전립선암 발견율을 높이기 위해서 전립선 생검의 수를 늘리거나 좀 더 전립선의 외측으로 침생검을 시행하는 등의 침생검 방법의 변화가 필요할 것으로 생각한다.

연령이 증가하는 경우 전립선 용적의 증가, 염증성 변화의 증가, 전립선 구조의 변화로 인해 전립선특이항원의 혈중 배출이 용이해지고 발견되지 않는 현미경적 암이 증가하기 때문에 전립선특이항원이 증가하지만,²² 연령이 증가할수록 전립선암의 이환율뿐만 아니라 전립선 용적도 증가하여²³ 조직검사에서 양성률이 증가한다.^{11,17} 실제로 전립선암 환자는 양성 환자보다 의의있게 나이가 많다.¹⁸ Catalona 등¹은 조직검사 양성률이 50대는 19%, 60대는 22%, 70대는 27%, 80세 이상에서는 32%로 나이가 들면서 전립선암 발견율이 의의있게 높아진다고 보고하였다. 진단적 회색지대에 있는 환자들을 대상으로 한 본 연구에서도 나이가 많아질수록 전립선암의 발견율이 증가하였고, 50대의 14.4%, 60대의 15.3%, 70대의 17.9%에서 80대의 31.6%로 나이가 증가할수록 의의있게 증가하였으며 서양에서의 결과보다는 70대까지는 발견율이 낮았으나, 80세 이후에는 높게 증가하여 서양에서의 발견율과 비슷한 결과를 보였다.

따라서 한국인의 전립선암 진단에서 PSA치가 회색지대에 있는 경우 환자의 나이와 전립선의 크기가 40ml 이하인 경우가 중요한 요소이며, 이 경우 적극적인 전립선 생검이 필요하다고 생각한다.

결 론

혈청 PSA치가 진단적 회색지대에 있는 한국인의 전립선암 발견율을 15.5%로 서양인과 비교하여 낮은 결과를 보였다. 전립선용적이 40ml 미만의 환자에서 전립선암 발견율은 20.1%로 전립선용적이 40ml 이상인 환자의 전립선암 발견율 10.3%에 비해 전립선암 발견율이 의의있게 높았다. 나이가 많아질수록 전립선암 발견율이 의의있게 증가하여 50대의 14.4%, 60대의 15.3%, 70대의 17.9%에서 80대의 31.6%로 증가하였다.

따라서 PSA치가 진단적 회색지대에 있는 환자들에서 전립선 용적이 적고 나이가 많은 경우, 전립선 생검 방법을 달리하거나 수를 늘리는 등의 전립선암 진단을 위한 적극적인 조치가 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

1. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific

antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152:2037-42

2. 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

3. Meshref AW, Bazinet M, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, et al. Role of prostate-specific antigen density after applying age-specific prostate-specific antigen reference ranges. *Urology* 1995;45:972-9

4. Schroder FH, Van der Crujisen-Koeter I, De Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163:806-12

5. Morote J, Raventos CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, De Torres I, et al. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10ng/ml. *J Urol* 1997;158:502-4

6. Egawa S, Matsumoto K, Yoshida K, Iwamura M, Kuwao S, Koshihara K. Results of transrectal ultrasound-guided biopsies and clinical significance of Japanese prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:666-72

7. 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

8. Yamamoto S, Ito T, Aizawa T, Noda K, Umezu K, Ohtsuru N, et al. Does transrectal ultrasound guided eight-core prostate biopsy improve cancer detection rates in patients with prostate-specific antigen levels of 4.1-10ng/ml? *Int J Urol* 2004; 11:386-91

9. Jung YJ, Jeong H, Chung J, Lee SB, Lee SE, Kim SH. The outcome of TRUS-guided sextant biopsy according to prostate volume. *Korean J Urol* 2000;41:505-11

10. Jung BC, Kim TH, Jeong SJ, Kwak C, Lee SE. The clinical usefulness of the prostate-specific antigen density, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography in the screening test of prostate cancer in Korea. *Korean J Urol* 2002;43:14-8

11. Lee SC, Lee SC, Kim WJ. 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

12. Eskicorapci SY, Guliyev F, Akdogan B, Dogan HS, Ergen A, Ozen H. Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection. *J Urol* 2005;173:1536-40

13. Blijenberg BG, Lilja H, Neels H, Stenman UH. Quality assessment for prostate-specific antigen (PSA) in relation to ERSPC:

- report of the PSA committee. *BJU Int* 2003;92(Suppl 2):66-70
14. 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
 15. 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
 16. Min YK, Kim JS, Rim JS. The effectiveness of prostate biopsy in patients with negative digital rectal examination and serum prostate specific antigen concentration between 4 and 10ng/ml. *Korean J Urol* 1999;40:853-7
 17. Standaert B, Alwan A, Nelen V, Denis L. Prostate volume and cancer in screening programs. *The Prostate* 1997;33:188-94
 18. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabe M, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 1997;49:55-9
 19. Ung JO, San Francisco IF, Regan MM, DeWolf WC, Olumi AF. The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. *J Urol* 2003;169:130-5
 20. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostatic size on cancer detection. *Urology* 1995;46:831-6
 21. Mariappan P, Chong WL, Sundram M, Mohamed SR. Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. *BJU Int* 2004;94:307-10
 22. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH. The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. *J Urol* 1995;153:1160-3
 23. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991;67:2949-58
-