

전립선생검 전 단기전립선특이항원속도 측정

Short-term Prostate-Specific Antigen Velocity Measurement before Prostate Biopsy

Jong Tak Park, Se Joong Kim, Hyun Soo Ahn, Young Soo Kim, Jong Bo Choi, Sun Il Kim

From the Department of Urology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: We investigated whether a short-term follow-up prostate-specific antigen (PSA) measurement before prostate biopsy is useful in predicting the presence of prostate cancer.

Materials and Methods: From January 2004 to May 2008, 670 patients underwent transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. The initial PSA (PSA1) was measured at the first outpatient visit. The second PSA (PSA2) was measured the evening before prostate biopsy. Only the patients with a PSA1 between 2.5 and 20 ng/ml and an interval between PSA1 and PSA2 of between 7 and 90 days were included in this study. The short-term PSA velocity (PSAVm) was defined as $\{(PSA2 - PSA1 / \text{interval (days)}) \times 30\}$. Prostate volume (PV), PSA1, PSA2, and PSAVm were compared between the patients with prostate cancer and those with benign histology.

Results: Of the 362 patients who fulfilled the entry criteria, 365 prostate biopsies were performed. The PSAVm differed significantly between patients with prostate cancer and those with benign histology ($p=0.021$). In patients with a PSA1 of 10-20 ng/ml, age, PV, PSA1, PSA2, and PSAVm were significantly different between patients with prostate cancer and those with benign histology, whereas in patients with a PSA1 of 2.5-10 ng/ml, only PV was significantly different. In multivariate logistic regression analysis excluding PSA1 and PSA2, PSAVm was a significant predictor of prostate cancer overall and in patients with a PSA1 of 10-20 ng/ml, but not in patients with a PSA1 of 2.5-10 ng/ml.

Conclusions: PSAVm was significantly different between the benign group and the prostate cancer group. But, this difference was mainly the result of a falsely elevated PSA, and PSAVm was not a significant predictor of prostate cancer when the PSA1 was 2.5-10 ng/ml. (*Korean J Urol* 2009;50: 553-559)

Key Words: Prostate-specific antigen, Biopsy, Prostatic neoplasms

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 6: 553-559, June 2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.6.553

아주대학교 의과대학 비뇨기과학교실

박종탁 · 김세중 · 안현수
김영수 · 최중보 · 김선일

Received : January 21, 2009
Accepted : May 12, 2009

Correspondence to: Sun Il Kim
Department of Urology, Ajou
University School of Medicine, San
5, Woncheon-dong,
Yeongtong-gu, Suwon 443-721,
Korea
TEL: 031-219-5274
FAX: 031-219-5276
E-mail: sikimuro@ajou.ac.kr

© The Korean Urological Association, 2009

서 론

우리나라에서 전립선암은 비뇨기암 중에서 두 번째로 흔한 암이었으나,¹ 유병률이 점차 증가하여 2008년 중앙암등록본부 통계자료에 의하면 비뇨기암 중에서 가장 흔한 암이 되었다. 현재 전립선암 선별검사로서 확립된 표준은 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA)검사와 직장수지검사이다. 직장수지검사는 검사자 의존적이고 주관적인

데 반해, PSA는 객관적이라는 장점이 있다. PSA는 전립선의 상피세포에서 기인하며, 반감기는 약 3일이다.² 하지만 PSA는 전립선암뿐만 아니라 전립선비대증과 같은 양성 질환 여부, 다양한 비뇨기과적 시술, PSA 측정방법이나 시기 등에 따라 변동 가능성이 있으므로, PSA 절단치만으로 전립선 생검 여부를 결정하는 것은 민감도와 특이도, 양성예 측도 측면에서 한계가 있다.³ 이러한 PSA의 한계점을 보완하기 위하여 전립선 생검 여부를 결정할 때 전립선특이항원속도 (PSA velocity; PSAV), 전립선특이항원밀도, 연령보

정 전립선특이항원기준치, 자유형 전립선특이항원비율 (percent free PSA) 등을 고려한다.⁴

그중 PSA velocity는 PSA가 회색대 (gray zone) 즉, PSA가 4-10 ng/ml인 경우에 주로 사용되는데, 절단치 0.75 ng/ml/year일 때 전립선암 진단에 대한 특이도를 높일 수 있다. 그리고 정확한 측정을 위해서는 PSA의 변이를 고려하여 2년간 3회 이상의 검사가 필요하다.⁵ 개인 간 PSA 변이는 위에서 언급한 대로 다양한 원인에 의해 가능하며 보고에 따라 다르지만 약 10-50%이다.⁶⁻⁸ 그러나 PSA 증가로 인해 전립선생검이 필요한 환자들만을 대상으로 단기간 내에 PSA의 변화를 조사한 연구는 매우 드물다.^{9,10}

따라서 저자들은 PSA가 증가된 환자들에서 단기간 내에 PSA를 재측정하여 그 변화의 임상적 의미를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

2004년 1월부터 2008년 5월까지 본원 비뇨기과에 PSA 증가로 의뢰되거나 하부요로증상으로 내원하여 전립선암이 의심되었던 환자들을 대상으로 총 670회의 전립선 생검을 시행하였다. 모든 전립선생검은 환자가 입원한 상태에서 시행하였다. 모든 환자들에서 첫 외래 방문 시 PSA를 측정하고 입원 당일 즉, 전립선생검 전일 저녁에 PSA를 재측정하는 것을 원칙으로 하였으며, 각각의 PSA를 PSA1과 PSA2로 정의하였다. 단, 하부요로증상으로 투약하면서 추적관찰 도중에 PSA가 증가한 경우나 임상적으로 전립선염이 의심되어 항생제를 투여한 후에도 PSA가 유의하게 감소하지 않아서 전립선생검을 결정한 경우에는 전립선생검을 하기로 결정한 당시의 PSA를 PSA1로 하였다. 전립선생검의 여부는 예외 없이 PSA1에 의해서 결정되었고 PSA2의 결과에 따라 생검이 취소되는 경우는 없었다. PSA의 반감기가 약 3일인 것을 고려하여,² PSA1과 PSA2의 측정 간격이 7-90일인 경우로 제한하였다. 그리고 PSA 수치가 20 ng/ml보다 높은 경우, 고위험 전립선암일 가능성이 높아 PSA velocity가 의미가 있을 수 있는 군으로서 PSA1이 2.5-20 ng/ml인 경우로 제한하였다.¹¹ 670회의 생검 중 본원에서 PSA를 1회만 시행한 경우는 147회였고, 이 중 PSA가 2.5-20 ng/ml인 경우는 95회였다. 523회의 생검 중, PSA 측정간격이 7-90일에 해당하는 경우가 464회였고, 그 중 PSA1이 2.5-20 ng/ml에 해당하지 않는 경우가 85회였다. 남은 379회의 생검 중 14회는 5알파환원효소억제제의 복용 과거력이 있어서 제외되었다. 최종적으로 상기 조건을 만족하는 365회의 전립선생검을 대상으로 분석하였다.

단기전립선특이항원속도 (short-term PSAV; PSAVm)는

연간 PSA의 변화인 PSAV에 대비되는 개념으로 월간 PSA의 변화인 $\{(PSA2 - PSA1)/\text{시행간격(일)}\} \times 30$ 으로 정의하였다. PSA는 Modular Analytics E combination을 사용하여 경쟁적 전기적 화학발광법 (competitive electrochemiluminescence; ECL)으로 측정하였다.

전립선생검은 영상의학과에서 시행하였으며 모든 환자에서 10부위 생검을 기본으로 하였고, 경직장초음파에서 의심되는 부위가 있을 경우에는 추가로 생검을 시행하였다. 경직장초음파는 8.5 MHz 경직장용 초음파 탐촉자를 사용하였으며, 전립선용적은 전립선의 최대 전후경과 횡경 및 종경을 측정하여 다원체 체적계산법 (전후장경 \times 횡축장경 \times 종축장경 $\times \pi/6$)에 의해 계산하였다.

병리조직검사 결과에 따라 전립선암군과 양성군으로 분류하였으며, 비정형성소세엽증식 (atypical small acinar proliferation; ASAP), 고등급 전립선상피내종양 (high grade prostatic intraepithelial neoplasia; HGPIN)과 같은 전암성 (pre-malignant) 병변은 양성군으로 분류하였다. 전립선암군과 양성군 사이에 전립선용적, PSA1, PSA2 및 PSAVm을 비교분석하였다.

통계학적 분석으로는 SPSS 12.0 for windows 프로그램을 이용하였다. 본 연구의 연속변수들이 정규 분포를 하지 않아 Mann-Whitney U test, Wilcoxon signed rank test로 검정하였다. PSA 추적 검사 도중 발견 여부, 항생제 복용 여부에 따른 분포의 차이는 chi-square test를 이용하여 분석하였다. 전립선암 여부를 예측할 수 있는 요인을 알아보기 위해 단변량 분석에서 의미 있게 차이가 있었던 변수들을 다변량 로지스틱 회귀분석 (multivariate logistic regression model)을 사용하여 분석하였으며, p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. PSAVm의 절단치와 이에 따른 민감도 및 특이도를 수신자 판단 특성곡선 (receiver operating characteristics curve; ROC curve)을 이용하여 산출하였다. 곡선하면적 (area under the ROC curve; AUC)은 MedCalc[®] v9.5.1.0를 이용하여 비교하였다.

결 과

본 연구의 대상이 된 362명에서 총 365회의 전립선생검이 시행되었다. 첫 생검 결과 ASAP이나 HGPIN으로 진단된 환자 중 3명이 재생검을 받았으나, 이들에게서 재생검의 결정 과정은 첫 생검과 같다고 볼 수 없기 때문에 결과와 상관없이 재생검의 결과는 분석에서 제외하였다. 하부요로증상으로 투약하면서 PSA를 추적관찰 하던 도중에 PSA가 증가하여 전립선 생검을 시행한 경우는 77회 (21.3%)였으며, 본원의 건강검진센터에서 시행한 건강검진에서 PSA 증가 소견

이 보여 전립선생검을 시행한 경우는 41회 (11.3%)였다. 임상적으로 전립선염이 의심되어 항생제를 투여한 후에도 PSA가 유의하게 감소하지 않아서 전립선생검을 시행한 경우는 49회 (13.5%)였다.

전체 환자에서 연령의 정중값 (median)은 65.9세였으며, 전립선암군이 양성군에 비해 유의하게 높았다 (p=0.001). 전립선용적, PSA1, PSA2, PSAVm 모두 전립선암군과 양성군 사이에 유의한 차이를 보였다. 전립선용적의 정중값은 양성군이 47.3 ml로 전립선암군 37.9 ml에 비해 유의하게 컸으며, PSA1과 PSA2는 전립선암군이 각각 7.87 ng/ml, 7.54 ng/ml로 양성군의 6.55 ng/ml와 5.85 ng/ml에 비해 유의하게 높았다. PSAVm의 정중값은 전립선암군과 양성군에

서 각각 -0.20 ng/ml/month (평균: 0.02±2.98 ng/ml/month), -0.70 ng/ml/month (평균: -1.18±4.10 ng/ml/month)로 유의한 차이가 있었다 (Table 1). 항생제 복용 여부, PSA 상승을 발견한 과정에 따라 전립선용적, PSA1, PSA2, PSAVm, 전립선암 진단율을 비교 분석해보았다. PSA 추적 관찰 도중 PSA가 증가되어 전립선생검을 시행받은 경우에 전립선암을 진단받은 환자는 15명 (19.5%)으로 유의하게 적은 것으로 나타났으며, PSA, PSAVm은 차이가 없는 것으로 나타났다 (Table 2). 다변량 로지스틱 회귀분석으로 상기 변수들 중 단변량 분석에서 의미 있게 차이가 있었던 변수들을 분석해보았다. 이 때 PSA1, PSA2는 PSAVm과 연관성이 높아 다변량분석에서 제외되었다. 분석 결과 연령, 전립선용적,

Table 1. Comparison between patients with prostate cancer and those with benign histology

Variables	Total	Cancer group	Benign group	Univariate ^a p-value	OR (95% CI)	Multivariate ^b p-value
No. of cases	362	104 (29%)	258 (71%)			
Age (years)	65.9 (12)	67.5 (11)	65.4 (13)	0.001	1.07 (1.05-1.10)	<0.001
Interval between PSA1 and PSA2 (days)	29 (20)	26.0 (20)	30.0 (19)	0.072		
Prostate volume (ml)	43.0 (28.5)	37.9 (18.8)	47.3 (28.4)	<0.001	0.97 (0.96-0.98)	<0.001
PSA1 (ng/ml)	6.70 (4.02)	7.87 (6.19)	6.55 (3.66)	0.006		
PSA2 (ng/ml)	6.07 (3.84)	7.54 (5.96)	5.85 (3.23)	<0.001		
PSAVm (ng/ml/month)	-0.58 (2.1)	-0.20 (2.2)	-0.70 (2.2)	0.002	1.10 (1.01-1.89)	0.021

Values are expressed as median (interquartile range). PSA1 and PSA2 were excluded from the multivariate analysis. OR: odds ratio, CI: confidential interval, PSA1: initial prostate-specific antigen (PSA), PSA2: PSA measured the evening before prostate biopsy, PSAVm: short-term PSA velocity. ^a: analyzed by Mann-Whitney U test, ^b: analyzed by multivariate logistic regression model

Table 2. Comparison of variables according to subgroup

Variables	Antibiotics intake		p-value	Detection during PSA follow-up		p-value	Detection from health promotion center		p-value
	Yes	No		Yes	No		Yes	No	
No. of cases	49	313		77	285		41	321	
Age (years)	48.5 (25)	66.9 (11)	<0.001 ^a	65.9 (10)	66.0 (13)	0.679 ^a	55.5 (19)	66.7 (11)	<0.001 ^a
Prostate volume (ml)	31.8 (23.8)	45.0 (28.0)	<0.001 ^a	46.1 (31.9)	42.8 (27.1)	0.182 ^a	33.2 (25.7)	43.9 (28.6)	0.002 ^a
PSA1 (ng/ml)	6.10 (2.65)	6.92 (4.24)	0.032 ^a	6.79 (3.80)	6.64 (4.19)	0.675 ^a	6.59 (3.93)	6.77 (3.98)	0.268 ^a
PSA2 (ng/ml)	5.72 (2.88)	6.20 (4.04)	0.538 ^a	5.92 (3.47)	6.20 (3.99)	0.858 ^a	5.48 (4.43)	6.20 (3.69)	0.121 ^a
PSAVm (ng/ml/month)	-0.14 (1.9)	-0.60 (2.1)	0.492 ^a	-0.51 (1.4)	-0.60 (2.2)	0.900 ^a	-0.26 (2.3)	-0.60 (2.1)	0.783 ^a
No. of prostate cancer	10 (20.4%)	94 (30.0%)	0.179 ^b	15 (19.5%)	89 (31.2%)	0.047 ^b	11 (26.8%)	93 (29.0%)	0.856 ^b

Values are expressed as median (interquartile range). PSA1: initial prostate-specific antigen (PSA), PSA2: PSA measured the evening before prostate biopsy, PSAVm: short-term PSA velocity. ^a: analyzed by Mann-Whitney U test, ^b: analyzed by chi-square test

PSAVm이 전립선암을 예측할 수 있는 인자로 나타났다 (PSA 추적 관찰 p=0.056) (Table 1).

PSA1, PSA2, PSAVm으로 작성한 수신자 판단 특성곡선에서 곡선하면적 (area under the ROC curve; AUC)은 PSA1, PSA2, PSAVm이 각각 0.593 (95% 신뢰구간: 0.524-0.662), 0.651 (95% 신뢰구간: 0.586-0.716), 0.604 (95% 신뢰구간: 0.540-0.667)로 모두 0.5보다 높았으며, 각각의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다. 전립선암의 진단에 쓰이는 것을 고려하여 PSAVm의 민감도가 90% 가량에서 수렴하는 지점을 설정하였을 때, 절단치는 -2.41 ng/ml/month이고 이때 민감도는 91.3%, 특이도는 22.5%였다 (Fig. 1).

PSA1 수치를 10 ng/ml를 기준으로 나누어 분석한 결과 PSA1이 10-20 ng/ml인 경우에는 전체 70회의 전립선생검 중 거의 50%에서 전립선암이 진단되었으며, 전립선암군과 양성군 사이에 전립선용적, PSA1, PSA2, PSAVm 모두 유의

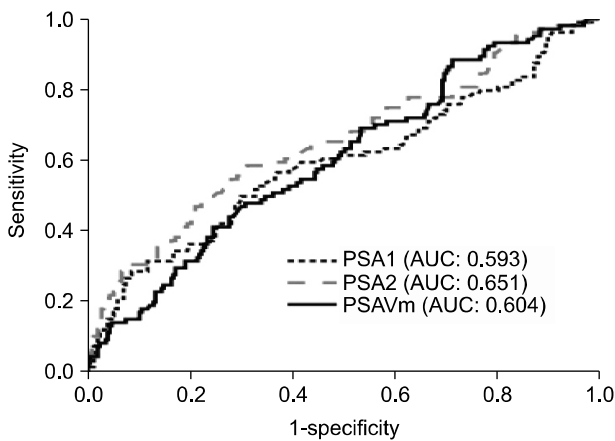


Fig. 1. Receiver operating characteristics (ROC) curves of PSA1, PSA2, and PSAVm. PSA1: initial prostate-specific antigen (PSA), PSA2: PSA measured the evening before prostate biopsy, PSAVm: short-term PSA velocity.

한 차이를 보였다. 다변량분석에서 PSA1, PSA2는 제외되었으며, PSAVm만이 전립선암을 예측할 수 있는 인자로 나타났다 (Table 3). PSA1이 2.5-10 ng/ml인 경우에는 전립선용적만이 전립선암군과 양성군 사이에 유의한 차이를 보였으며, PSAVm은 그 차이가 통계학적으로 유의하지 않았다 ($p < 0.001$, $p=0.053$). PSAVm은 그 차이가 통계학적으로 유의하지는 않았지만 전립선용적과 더불어 전립선암군과 양성군 사이에 차이가 있는 것으로 판단되었다. 따라서 다변량분석에서 PSAVm을 포함하였으며, 전립선용적만이 전립선암을 예측할 수 있는 인자로 나타났다 (Table 4).

PSA1이 2.5-10 ng/ml, 10-20 ng/ml인 경우에 대해서 각각 전립선생검 결과에 따라 PSA1과 PSA2가 어느 정도 차이가 있는지 Wilcoxon signed rank test로 비교하였다. 그 결과 양성군으로 판명된 경우에는 PSA1과 PSA2는 모두 통계학적으로 유의한 차이가 있었다 (Table 5).

PSA1이 2.5-10 ng/ml인 경우를 대상으로 PSA1, PSA2, PSAVm에 대해 작성한 수신자 판단 특성곡선에서 곡선하면적은 PSA1, PSA2, PSAVm이 각각 0.498 (95% 신뢰구간: 0.419-0.578), 0.557 (95% 신뢰구간: 0.479-0.634), 0.576 (95% 신뢰구간: 0.504-0.649)으로 PSAVm만이 0.5보다 높았으며, PSA2와 PSAVm의 곡선하면적은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 전립선암의 진단에 쓰이는 것을 고려하여 PSAVm의 민감도가 90%에서 수렴하는 지점을 찾았을 때, 절단치는 -1.68 ng/ml/month이며 민감도는 91.7%, 특이도는 25.3%였다 (Fig. 2).

PSA1이 10-20 ng/ml인 경우를 대상으로 PSA1, PSA2, PSAVm에 대해 작성한 수신자 판단 특성곡선에서 곡선하면적은 PSA1, PSA2, PSAVm이 각각 0.645 (95% 신뢰구간: 0.515-0.774), 0.756 (95% 신뢰구간: 0.643-0.868), 0.742 (95% 신뢰구간: 0.626-0.858)로 나타났으며, 각각은 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

Table 3. Comparison between patients with prostate cancer and those with benign histology when the PSA1 was 10-20 ng/ml

Variables	Total	Cancer group	Benign group	Univariate ^a p-value	OR (95% CI)	Multivariate ^b p-value
No. of cases	70	33 (47.1%)	37 (52.9%)			
Age (years)	69.3 (14)	71.2 (11)	66.7 (13)	0.014	1.06 (0.99-1.13)	0.088
Prostate volume (ml)	47.1 (40.3)	42.9 (26.1)	60.9 (44.8)	0.009	0.99 (0.98-1.00)	0.352
PSA1 (ng/ml)	12.23 (4.58)	12.97 (5.66)	11.70 (4.42)	0.038		
PSA2 (ng/ml)	11.14 (5.66)	13.70 (6.76)	9.64 (6.20)	<0.001		
PSAVm (ng/ml/month)	-1.49 (4.6)	0.00 (3.6)	-2.10 (3.9)	0.001	1.19 (1.03-1.37)	0.016

Values are expressed as median (interquartile range). PSA1 and PSA2 were excluded from the multivariate analysis. OR: odds ratio, CI: confidential interval, PSA1: initial prostate-specific antigen (PSA), PSA2: PSA measured the evening before prostate biopsy, PSAVm: short-term PSA velocity. ^a: analyzed by Mann-Whitney U test, ^b: analyzed by multivariate logistic regression model

Table 4. Comparison between patients with prostate cancer and those with benign histology when the PSA1 was 2.5-10 ng/ml

Variables	Total	Cancer group	Benign group	Univariate ^a p-value	OR (95% CI)	Multivariate ^b p-value
No. of cases	292	71 (24.3%)	221 (75.7%)			
Age (years)	65.7 (12)	65.9 (10)	65.3 (13)	0.087		
Prostate volume (ml)	42.5 (26.0)	36.8 (17.6)	46.1 (26.6)	<0.001	0.96 (0.95-0.98)	<0.001
PSA1 (ng/ml)	6.09 (2.70)	5.90 (3.42)	6.20 (2.46)	0.968		
PSA2 (ng/ml)	5.53 (2.86)	5.84 (3.45)	5.50 (2.46)	0.152		
PSAVm (ng/ml/month)	-0.47 (1.8)	-0.25 (1.4)	-0.52 (1.9)	0.053	1.07 (0.98-1.17)	0.149

Values are expressed as median (interquartile range). PSA1 and PSA2 were excluded from the multivariate analysis. OR: odds ratio, CI: confidential interval, PSA1: initial prostate-specific antigen (PSA), PSA2: PSA measured the evening before prostate biopsy, PSAVm: short-term PSA velocity. ^a: analyzed by Mann-Whitney U test, ^b: analyzed by multivariate logistic regression model

Table 5. Comparison of PSA1 and PSA2 in each subgroup

Subgroup	Pathology	PSA1	PSA2	p-value
PSA1 2.5-10 ng/ml	Cancer	5.90 (3.42)	5.84 (3.45)	0.051
	Benign	6.20 (2.46)	5.50 (2.46)	<0.001
PSA1 10-20 ng/ml	Cancer	12.97 (5.66)	13.70 (6.76)	0.940
	Benign	11.70 (4.42)	9.64 (6.20)	<0.001

Values are expressed as median (interquartile range). PSA1: initial prostate-specific antigen (PSA), PSA2: PSA measured the evening before prostate biopsy

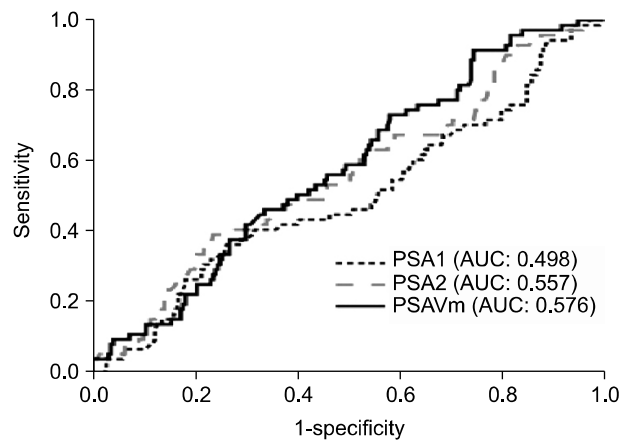


Fig. 2. Receiver operating characteristics (ROC) curves of PSA1, PSA2, and PSAVm when PSA1 was 2.5-10 ng/ml. PSA1: initial prostate-specific antigen (PSA), PSA2: PSA measured the evening before prostate biopsy, PSAVm: short-term PSA velocity.

고 찰

최근 국내에서 보고된 바에 의하면, 전립선암 선별검사를 위해 PSA와 직장수지검사를 시행하고 다양한 방법으로 전립선생검 여부를 결정한 후 전립선생검을 시행하였을 때 약 70%가 음성이었다.¹² 전립선생검에서 음성으로 나타나는 이유 중 하나는 PSA의 가성 증가이다. PSA 역시 생체측정치 중 하나로 모든 생체측정치와 마찬가지로 변이가 있을 수 있다. 이러한 PSA의 변이는 크게 분석적 변이와 생물학적 변이로 나눌 수 있다.¹³ 분석적 변이는 같은 샘플을 같은 방식의 기계로 측정하였을 때 생기는 변이로, 검체 조작이나 기계 작동에서의 차이 때문에 발생한다.¹⁴ 본 연구에서는 같은 기관에서 같은 방식으로 PSA를 측정하여 변이를 최소화 하였으며, 본원에서 사용한 Modular Analytics E combination방법은 그 오차가 5% 이내이다.¹⁵ 생물학적 변이는 환자 상태에 따라 동일한 환자에서 반복하여 시행한 PSA의 변이를 나타내는 것으로, PSA의 대사, 환자의 물리적, 성적 활동과 연관이 있고, 그 변동 폭은 10-50%이다.⁶⁻⁸ 이와 같이 보고에 따른 편차가 큰 것은 표본의 크기, 집단의 차이, 후향적 연구로 인한 편견 때문인 것으로 생각한다. Sölétormos 등¹⁶이 메타분석한 결과에 따르면 PSA가 0.1-20

ng/ml인 50세 이상의 남성에서 PSA의 개인 간 변이는 20%이며, 이는 2-3회 이상 PSA를 반복해서 시행하여 얻은 결과였다.

Morote 등⁹은 PSA가 4 ng/ml 이상인 107명을 대상으로 6부위 전립선 생검 전에 23-60일 간격을 두고 PSA와 percent free PSA를 재측정한 결과 두 측정치 간 사이에 개인 내 변이의 중앙값은 각각 15.5%와 32.2%였으며 전립선비대증군과 전립선암군 간 사이에 개인 내 변이는 차이가 없었다. 또한 PSA가 4.1-10 ng/ml이면서 percent free PSA가 25% 이하인 경우에 전립선 생검을 시행한다고 할 때, PSA 혹은 percent free PSA의 개인 내 변이에 의해 15%의 환자에서는 전립선 생검을 시행할지 여부가 달라졌을 것이라고 하여 수치의 개인 내 변이가 전립선생검 여부를 결정하는 변수가 될 수 있다고 하였다.

Lynn 등¹⁰은 PSA 상승 (4-50 ng/ml)으로 전립선생검이 의뢰된 158명에서 6부위 전립선생검 직전에 평균 2.2개월 간

격으로 PSA를 재측정한 후 PSAVm을 계산하여 양성조직군과 전립선암군을 비교한 결과 PSAVm은 각각 -0.5 와 0.14 ng/ml/month로 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다. PSAVm의 곡선하면적은 0.612 였고, 민감도 90% , 특이도 13% 였으며, 이를 적용할 경우 불필요한 생검을 17% 줄일 수 있다고 하였다. 이들은 양성조직군에서 추적 PSA가 감소한 것은 가성 증가 때문이었을 것으로 설명하였고, 전립선암군에서의 증가는 Carter 등⁵이 제시한 역치인 0.75 ng/ml/year를 능가한다고 하였으나 이에 대해 추가적인 분석이나 설명은 하지 않았다.

본 연구에서 양성군의 PSAVm은 0.70 ng/ml/month 감소하였다. 이와 같이 PSA가 감소한 원인으로는 우선 전립선염이나 그 외의 원인으로 인한 PSA의 가성 증가에 따른 변이를 생각해 볼 수 있다. Kobayashi 등¹⁷의 보고에 따르면 PSA가 증가되어 있지만 무증상의 전립선염이 의심되는 51명에서 4주일간 항생제를 투여한 후에 전립선생검을 시행한 결과, PSA가 20% 이상 감소한 9명 모두 전립선암이 없었다. 본 연구에서는 임상적으로 전립선염이 의심되는 경우, 항생제 투여에도 불구하고 PSA가 지속적으로 높은 경우에 전립선생검을 시행하였으므로 전립선염 유무가 본 연구 결과에 미치는 영향을 어느 정도는 배제할 수 있었으리라 생각하지만 무증상의 전립선염 여부는 모두 조사하지 않았기 때문에 그 규모 및 결과에 대한 영향을 평가하기는 어렵다.

전립선암 환자군에서 PSAVm은 평균 0.02 ± 2.98 ng/ml/month 증가하였다. 이 수치는 Lynn 등¹⁰의 보고에서 전립선암군의 PSAVm인 0.14 ng/ml/month에 비해 낮은 수치이다. 또한 Ng 등¹⁸이 위험성이 낮은 국소 전립선암 환자에서 조심스런 기다리기를 하면서 PSA를 추적 관찰하여 획득한 PSAVm인 0.71 ng/ml/year과 비교하였을 때 본 연구의 PSAVm은 비교적 낮은 것으로 추정된다. 일반적으로 전립선암에서는 PSA가 증가하며 병기가 높을수록 증가 속도가 빠르다고 알려져 있다.¹⁹ 본 연구에서는 전립선암의 병기와 분화도 등을 조사하지 않았기 때문에 고위험군 또는 저위험군 압의 비율은 제시하지 못하였다. 따라서 전립선암에서 다른 연구에 비해 상대적으로 낮은 것으로 추정되는 PSA 증가율은 PSA 가성 증가로 인한 것인지, 혹은 선택편향으로 인한 것인지 향후 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다.

본 연구에서 PSA1이 $10-20$ ng/ml인 경우에는 PSAVm이 전립선암을 예측하는 독립적인 인자로 나타났다. 그러나 전립선암군에서의 PSA1과 PSA2는 차이가 없는 것으로 나타났고 PSAVm의 정중값은 0.0 ng/ml/month이었다. 따라서 이 결과는 전립선암군에서의 PSA 증가로 인한 것보다는 양성군에서 가성 증가 등으로 인해 PSA가 감소하는 경향을

보이기 때문인 것으로 보인다.

PSA1이 $2.5-10$ ng/ml인 경우에는 양성군에서 PSA1과 PSA2는 유의한 차이가 있었으며, PSAVm은 전립선암군에 비해 양성군에서 낮게 나타났으나 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 그리고 수신자 판단 특성곡선에서의 곡선하면적으로 볼 때, PSAVm은 비교적 낮은 정확도의 검사로 나타났으며, 다변량 로지스틱 회귀분석에서는 전립선암적 이외에는 모두 전립선암을 예측할 수 없는 인자로 나타났다. 이는 PSA와 PSAVm의 전립선암 유무에 따른 차이가 수치적으로 크지 않기 때문이거나, 요인 간의 상호 작용, 선택편향 등으로 인한 것으로 생각한다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 모든 전립선생검 환자에서 단기간 내에 PSA를 재측정하지 않았으며, 또한 이미 단기간의 PSA 추적을 통해 PSA가 정상화된 환자들에 의해 선택편향이 있다는 점이다. 둘째, 본 연구는 PSA의 시행간격이 $7-90$ 일로 환자들 간에 격차가 많게는 83 일로 차이가 컸다. 따라서 PSA2 자체가 갖는 의미는 크지 않다고 생각하며 이를 보완하기 위해 시간으로 나눈 PSAVm으로 보정하였지만 완전히 통제되었다고 보기 어렵다. 이는 후향적 연구의 한계라 생각한다. 셋째, PSA를 추적 관찰이나 건강검진을 통해 PSA 증가를 확인하지 못한 67.4% 에서는 PSA 가성 증가가 동반되었을 가능성을 미리 배제할 수 없었고, 따라서 PSA 분비원의 증식에 의한 '순수한' 의미의 PSAVm을 비교하지는 못하였다고 생각한다. 하지만 이는 우리나라의 현실을 반영한 것으로 생각하며, 이는 국가 암 검진사업에 PSA 측정을 포함시키는 등의 제도적인 뒷받침으로 PSA 측정 방법을 표준화해야 하는 당위성을 제시하는 결과로 생각한다. 넷째, 단일기관의 전립선생검 환자들만의 자료를 분석한 결과이므로 이를 전체 한국인에게 적용 시 일반화의 오류가 발생할 수 있으므로, 이를 극복하기 위해서는 다양한 특성의 환자들이 포함된 전향적 연구가 추가로 시행되어야 할 것이다.

결 론

비록 초기 PSA가 전립선암군에서 양성군보다 높았다는 한계는 있으나, 전립선생검 전 90일 내의 단기 PSA변화를 반영하는 PSAVm은 두 군 간에 유의한 차이가 있었다. 그러나 전립선암군에서 PSAVm이 음의 값이므로 이러한 차이는 전립선암의 진행에 의한 변화를 반영하기보다는 PSA의 가성 증가에 의한 차이로 풀이된다. 또한 PSAVm의 임상적 유용성이 높을 것으로 판단되는 초기 PSA가 $2.5-10$ ng/ml인 군에서는 전립선암 여부를 예측하는데 도움이 되지 않는다.

REFERENCES

1. Kim WJ, Chung JI, Hong JH, Kim CS, Jung SI, Yoon DK. Epidemiological study for urologic cancer in Korea (1998-2002). *Korean J Urol* 2004;45:1081-8
2. Ravery V, Meulemans A, Boccon-Gibod L. Clearance of free and total serum PSA after prostatic surgery. *Eur Urol* 1998; 33:251-4
3. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:1373-7
4. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 1999;54:517-22
5. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, Metter EJ, Chan DW, Guess HA, et al. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995;45:591-6
6. Kim JY, Cho JS, Kwon MS, Jang WS, Park SY, Chung BS, et al. Biological variation of serum prostate specific antigen levels in men aged 50 or older without prostate cancer. *Korean J Urol* 2006;47:1284-8
7. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/ml. range in male volunteers. *J Urol* 1996;155:1977-80
8. Roehrborn CG, Pickens GJ, Carmody T 3rd. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. *Urology* 1996;47:59-66
9. Morote J, Raventós CX, Lorente JA, Enbabo G, López M, de Torres I. Intraindividual variations of total and percent free serum prostatic-specific antigen levels in patients with normal digital rectal examination. *Eur Urol* 1999;36:111-5
10. Lynn NN, Collins GN, O'Reilly PH. The short-term prostate-specific antigen velocity before biopsy can be used to predict prostatic histology. *BJU Int* 2000;85:847-50
11. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747-52
12. Song C, Ahn H, Lee MS, Park J, Kwon TG, Kim HJ, et al. Mass screening for prostate cancer in Korea: a population based study. *J Urol* 2008;180:1949-52
13. Bruun L, Becker C, Hugosson J, Lilja H, Christensson A. Assessment of intra-individual variation in prostate-specific antigen levels in a biennial randomized prostate cancer screening program in Sweden. *Prostate* 2005;65:216-21
14. Piironen T, Pettersson K, Suonpää M, Stenman UH, Oesterling JE, Lövgren T, et al. In vitro stability of free prostate-specific antigen (PSA) and prostate-specific antigen (PSA) complexed to alpha 1-antichymotrypsin in blood samples. *Urology* 1996;48(6A Suppl):81-7
15. Cho CR, Um TH. Evaluation of immunochemical autoanalyzer Modular Analytics(R). *J Lab Med Qual Assur* 2005; 27:219-25
16. Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005;51:1342-51
17. Kobayashi M, Nukui A, Morita T. Serum PSA and percent free PSA value changes after antibiotic treatment. A diagnostic method in prostate cancer suspects with asymptomatic prostatitis. *Urol Int* 2008;80:186-92
18. Ng MK, Van As N, Thomas K, Woode-Amisshah R, Horwich A, Huddart R, et al. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in untreated, localized prostate cancer: PSA velocity vs PSA doubling time. *BJU Int* 2009;103:872-6
19. Takechi H, Ito K, Yamamoto T, Miyakubo M, Ohi M, Suzuki K. Prostate-specific antigen kinetics in screen-detected prostate cancer in Japan. *Urology* 2008;72:1111-5