초음파 또는 자기공명영상 유도하에 따른 전립선 재검의 암진단을 비교: 성향 점수 매칭, 단일 병원 경험

¹성균관대학교 삼성서울병원 비뇨의학과, ²가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 비뇨의학과,
³성균관대학교 삼성서울병원 영상의학과

방석환¹ · 최영호² · 강민용¹ · 전황균¹ · 정병창¹ · 서성일¹ · 전성수¹ · 김찬교³ · 박병관³ · 이현무¹

Serial Comparison of Cancer Detection Rate Between Transrectal Ultrasound Sonography Guided Biopsy and Magnetic Resonance Imaging for Repeat Biopsy by a Propensity Score Matching Cohort: A Single Center Experience

Seokhwan Bang¹, Young Hyo Choi², Minyong Kang¹, Hwang Gyun Jeon¹, Byong Chang Jeong¹,
Seong Il Seo¹, Seong Soo Jeon¹, Chan Kyo Kim³, Byung Kwan Park³, Hyun Moo Lee¹

¹Department of Urology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Urology, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea School of Medicine, Suwon, Korea

³Department of Radiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To compare biopsy performance of 2 approaches for multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) guided biopsy and transrectal ultrasonography (TRUS)-guided biopsy with 2nd and 3rd repeat biopsy patients in prostate cancer detection.

Materials and Methods: This retrospective study reviewed 2,868 patients who was performed prostate biopsy between September 2013 to March 2017 at Samsung Medical Center, Seoul, Korea with TRUS-guided random biopsy and MRI fusion, MRI cognitive, and MRI-guided biopsy as 2nd and 3rd repeat biopsy and propensity matching was applied to reduce bias. Detection rate of each study was compared with 1:1 matching.

Results: Among 265 patients who performed TRUS 2nd biopsy, positivity rate for prostate cancer (PCa) was 18.49% (n=49/265) while 54.72% (n=145/265) for MRI-guided biopsy. In 3rd biopsy, positivity rate for PCa of TRUS biopsy was 17.74% (n=11/62) while 56.45% (n=35/62) for MRI guided biopsy. There was no significant difference in the detection rate for the patient with Gleason score 8 or more.

Conclusions: MRI-guided biopsy was associated with a higher detection rate of prostate cancer with especially in patients with prior negative biopsy. (Korean J Urol Oncol 2019;17:60-65)

Key Words: Prostatic neoplasm · Repeat biopsy · Magnetic resonance imaging · Transrectal ultrasonography · Outcome

Received March 19, 2019, Revised April 4, 2019,

Accepted April 5, 2019

Corresponding Author: Hyun Moo Lee

Department of Urology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

E-mail: hyunmoo.lee@samsung.com

Tel: +82-2-3410-3551, Fax: +82-2-3410-6992

ORCID code: https://orcid.org/0000-0003-3969-4540

서론

전립선 특이항원(prostate-specific antigen, PSA)의 상승이
나 직장수지검사상에서 이상이 발견되어 임상적으로 전립

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2019 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

선암이 의심되는 환자에 대하여 초음파 유도하 전립선 조직검사(transrectal ultrasound sonography [TRUS]-guided biopsy)를 시행하는 것이 현재의 표준 검사법으로 알려져 있다.¹ 조직검사 결과가 음성으로 나왔으나, 전립선 특이항원 수치가 지속적으로 상승해 있는 등, 임상적으로 전립선암이 배제되지 않을 경우, 반복적인 조직검사를 대체할 수 있는 방법으로 자기공명영상(multiparametric magnetic resonance imaging, MRI)이 제시되었으며,¹ 이를 통한 생검과 기존의 생검 간의 많은 비교 연구가 이루어지고 있다.² 자기공명영상을 통한 평가는 전립선 영상 평가 기준(Prostate Imaging - Reporting and Data System [PI-RAD], ver. 2)을 제시하며 전립선암의 평가를 보다 객관화하고 있다.³ 몇몇의 연구에서는 이미 MRI-guided biopsy의 암발견율이 기존의 TRUS-guided biopsy보다 우수한 결과를 나타내기도 하였다.^{2,4} 2018년 Kasivisvanathan 등²에 의해 제시된 연구에 따르면 MRI-guided biopsy에서 임상적으로 유의한 전립선암의 발견율은 38% (95/252명)로 TRUS-guided biopsy의 26% (64/248명)에 비해 우월한 성적을 보여 주었다. 뿐만 아니라 MRI-guided biopsy 상에서 발견된 특정 병변만을 조준 생검한 경우의 암발견율에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다.⁴

이러한 연구들은 생검을 처음으로 진행하는 환자들을 대상으로 이루어진 것으로, 추적 검사 기간이 비교적 긴 전립선암의 병태 생리를 고려할 때, 이후 추가되는 검사에 대한 연구의 필요성은 점차 활발하게 재기되고 있다.^{5,6} 그러나 아직까지 2차 이상의 반복 생검에서 TRUS-guided biopsy와 MRI-guided biopsy에 따른 차이점을 분석한 연구는 국내에 많지 않다. 이 연구에서는 2차 혹은 3차의 반복 생검을 시행한 환자들을 대상으로 MRI-guided biopsy와 TRUS-guided biopsy군으로 나누어 암발견율의 차이를 비교하였으며, 반복되는 생검에서도 MRI-guided biopsy를 통한 생검이 우수한 방법임을 성향 점수 매칭(propensity score matching)을 통해 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 환자 및 임상 정보 수집

이 연구는 2013년 9월부터 2017년 3월까지 삼성서울병원에서 시행한 총 2,990 명의 전립선 조직검사를 시행 받은 환자를 대상으로 시행하였다. 이중 전립선암에 대한 능동적 관찰을 목적으로 한 10명과 치료 후 경과 관찰을 위하여 시행한 5명은 제외하였다. 또한 부적절한 기록이 이루어진 17명도 제외하여 총 2,868명을 대상으로 연구를 진행하였다.

2,868명 중 2,336명은(81%) 경직장 초음파 유도하 생검을

시행 받았으며, 532명은(19%) 자기공명영상을 이용한 검사로 생검을 시행 받았다. 자기공명영상을 통한 검사는 MRI fusion biopsy와 MRI in-bore biopsy 그리고 MRI cognitive biopsy를 포함하였다. 첫 번째 생검 이후 6개월 이상 전립선 특이항원이 2.5 ng/mL 이상으로 확인되거나, 직장수지검사상 만져지는 병변이 있는 경우 두 번째 생검을 시행하였다. 두 번째 생검 방법에 따라 다시 환자를 분류하였으며 총 세 번의 생검을 받은 환자까지 분류하였다. 또한 전립선 세포 이형성(atypia) 혹은 상피내 종양(intraepithelial neoplasia)으로 진단된 환자도 포함하였다.

2차 검사를 받은 환자는 총 696명이었으며 이중에서 TRUS-guided biopsy 환자는 399명(57.33%)이었고 MRI-guided biopsy를 통한 검사는 297명(42.67%)이었다. 3차 검사를 받은 환자는 총 174명이었으며 TRUS-guided biopsy를 통해 검사를 진행한 경우가 73명(41.95%), MRI-guided biopsy는 101명(58.05%)이었다.

2. 생검 방법

TRUS-guided biopsy는 모두 숙련된 비뇨의학과 의사에 의해서 진행되었다. MRI-guided biopsy는 숙련된 2명의 영상의학과 전문의에 의해서 진행되었으며, 자기공명영상을 이용한 검사는 MRI cognitive biopsy와 MRI fusion biopsy 그리고 MRI-guided biopsy를 모두 포함하였다. MR guided biopsy는 PSA가 2.5점 이상이면 PI-RAD 3점 이상인 환자 중에서 경험 있는 임상가가 필요하다고 생각하는 환자를 대상으로 진행되었다.

TRUS-guided biopsy는 양엽에서 균일하게 6-14곳에서 시행하였으며, MRI-guided biopsy는 cognitive인 경우 12 군데, Fusion이나 MR biopsy의 경우 4-6곳에서 진행하였다.

3. Propensity Matching

위에서 선택된 코호트 안에서 연령과 PSA, digital rectal examination 상에서 만져지는 결절의 유무를 성향 점수 매칭하였다. 매칭 프로그램은 R 3.4.3 with package "MatchIt"를 이용하였다. 2차 생검 환자들의 성향 점수는 MRI-guided biopsy군에 적합한 TRUS-guided biopsy군의 환자를 찾아 매칭하였다(Fig. 1). 2차 생검 중 297명의 MRI-guided biopsy 환자와 399명의 TRUS-guided biopsy 환자를 대조하여 각 265명의 매칭 환자를 1:1로 대조하였다. 3차 생검은 TRUS-guided biopsy를 진행한 73명의 환자들에 적합한 MRI-guided biopsy 환자 101명을 매칭하여 각 62명의 환자를 1:1로 대조하였다.

4. 자료 분석 및 통계 방법

환자의 나이, 생검 전 PSA, 전립선 크기, 총 검체 수, 및 생검 검체의 글리슨 점수를 확인하였다. 그 후 각 회차의 전립선 암발견율을 비교하였고 글리슨 점수 8점 이상의 암발견율도 비교하였다. 연속형 변수는 평균값(표준편차, 범위)으로 표시하였고, 범주형 변수는 절대값(백분율)을 표기하였다. 유의확률 p값은 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 정의하였다. 통계 분석 프로그램은 IBM SPSS, version 20.0 (IBM Company, Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

결 과

두 환자군 간의 기본 정보 및 생검 결과는 Table 1과 같다. 두 생검군에서 환자의 나이, PSA 등은 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 생검 시행군에서 TRUS-guided biopsy 환자의 전립선 크기의 평균은 45.4 g이었으며 MRI-guided biopsy 환자에서는 39.04 g으로 유의한 차이가 있었다. 특히 각 검사군의 PSA의 분포와 직장수지검사상 결절의 유무에는 유의한 차이가 관찰되었다. 이를 보정하기 위하여 성향 점수 매칭을 하였으며 매칭 이후 두 군 간의 차이는 없는 것을 확인할 수 있다. 3차 생검 환자들에서 역시 매칭 전 PSA 분포와 직장수지검사상에서 촉진되는 결절의 유무에 차이가 있으나 매칭 이후 두 군 간의 차이가 없어져 매칭이 잘 이루어진 것을 확인할 수 있다(Table 2).

2차 생검군에서 TRUS-guided biopsy의 암진단율은 265명 중 49명으로 18.49%였으며 MRI-guided biopsy의 진단율은

265명 중에서 145명으로 54.72%로 확인되었다($p < 0.001$). 3차 생검군에서는 TRUS-guided biopsy의 암발견율은 62명 중 11명으로 17.74%였고 MRI-guided biopsy의 암발견율은 62명 중 35명으로 56.45%였다($p < 0.001$) (Fig. 2).

글리슨 점수 8점 이상의 암발견율을 비교한 결과 2차 생검군에서 TRUS-guided biopsy의 암발견율은 49명 중 7명으로 14.29%였으며, MRI-guided biopsy의 암발견율은 145명 중 27명으로 18.62%였다($p = 0.478$). 3차 검사 대상자에서 TRUS-guided biopsy의 글리슨 8점 이상의 암발견율은 11명 중 2명으로 18.18%였으며, MRI-guided biopsy에서는 35명 중 7명이 진단받아 20%였다($p = 0.882$) (Fig. 2).

Table 1. Baseline characteristics of the underwent prostate biopsy

Characteristic	TRUS-guided (n=2,336)	MRI-guided (n=532)	p-value
Age (yr)	64.7 (30-92)	65.41 (41-87)	
PSA level (ng/mL)	8.6	8.4	
Prostate volume (mL)	45.4	39.4	
No. of biopsies	1.2	1.8	
PSA group			
< 10	1,908 (81.7)	417 (78.4)	0.011
10-20	257 (11.0)	83 (15.6)	
> 20	171 (7.3)	32 (6.0)	
Presence of nodule			
Yes	258 (11.0)	10 (1.9)	< 0.001
No	2078 (89.0)	522 (98.1)	

Values are presented as median (range) or number (%).

TRUS: transrectal ultrasonography, MRI: magnetic resonance imaging, PSA: prostate-specific antigen.

Fig. 1. Study flow chart. TRUS: transrectal ultrasonography, MRI: magnetic resonance imaging.

Table 2. Patients characteristics after propensity scoring for 2nd biopsy

Characteristic	Before matching (n=696)			After matching (n=530)		
	MRI (n=399)	TRUS (n=297)	p-value	MRI (n=265)	TRUS (n=265)	p-value
Mean age (yr)	65.16	65.87	0.263	65.54	65.78	0.138
Nodule on DRE						
Yes	31 (7.77)	5 (1.68)	<0.001	4 (1.51)	4 (1.51)	NA
No	368 (92.23)	292 (98.32)		261 (98.49)	261 (98.49)	
PSA group						
< 10	337 (84.46)	219 (73.74)	0.002	216 (81.51)	216 (81.51)	0.739
10-20	43 (10.78)	58 (19.53)		35 (13.21)	36 (13.58)	
> 20	19 (4.76)	20 (6.73)		14 (5.28)	13 (4.91)	

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.

TRUS: transrectal ultrasonography, MRI: magnetic resonance imaging, PSA: prostate-specific antigen, DRE: digital rectal examination, NA: not available.

Fig. 2. Comparison of cancer detection rate. TRUS: transrectal ultrasonography, MRI: magnetic resonance imaging, GS: Gleason score.

고 찰

이 연구는 repeat biopsy군에서 TRUS와 MRI-guided biopsy에 따른 암발견율의 차이를 비교 분석한 첫번째 보고이다. 또한 성향 점수 매칭을 통하여 대상군의 선정에 있어서 일어날 수 있는 편향성을 줄이고자 노력하였다.

이 연구는 PSA가 2.5 ng/mL 이상으로 측정된 환자군을 대상으로 진행되었다. 이것은 Walz 등⁷이 발표한 연구에서 확인된 것처럼 통용되는 기준인 3.0 ng/mL보다 낮은 기준인 2.5 ng/mL에서 전립선암의 발견율이 유의하게 높게 확인되었기 때문이다.

매칭 전 암발견율과 매칭 후의 암발견율의 변화는 크지 않았다. 매칭 전 2차 생검에서 TRUS-guided biopsy의 암발견율은 19.05% (76/399명)이었으며 MRI-guided biopsy의 암발견율은 54.55% (162/297명)이었다. 매칭 전 3차 생검에서 TRUS-guided biopsy의 암발견율은 17.81% (13/73명)이었고

MRI-guided biopsy의 암발견율은 54.46% (46/101명)이었다 (Table 3). 매칭 전후의 암발견율이 크게 차이 나지 않는 것은 PSA 수치나 연령, 결절의 유무 등에 차이가 있어도 암발견율은 크게 차이가 나지 않는다고 해석할 수 있다.

지금까지 발표된 논문들에서 첫번째 생검에서 MRI-guided biopsy를 이용한 생검 결과가 TRUS-guided biopsy를 이용한 환자군보다 우수함은 밝혀진 바 있다.⁸ 1차 생검에서 음성으로 판명된 환자들을 대상으로 시행한 검사에서 역시 MRI-guided biopsy를 사용한 환자군에서 그 진단율이 우수함은 Hambrook 등⁹에 의해 제시된 바 있다. 이는 이 연구 결과에서 MRI-guided biopsy의 진단율이 더 우수하였다는 점에서 유사하게 확인되었다. 그러나 글리스 점수 8점 이상의 고위험군의 발견율은 통계적으로 유의한 결과를 보여주고 있지 않다.

이 연구는 재차 검사자뿐만 아니라 2차 검사에서 암이 발견되지 않은 환자들을 대상으로 한 3차 검사자를 대상으

Table 3. Patients characteristics after propensity scoring for 3rd biopsy

Characteristic	Before matching (n=174)			After matching (n=124)		
	MRI (n=101)	TRUS (n=73)	p-value	MRI (n=62)	TRUS (n=62)	p-value
Mean age (yr)	65.94	68.75	0.029	67.92	68.39	0.607
Nodule on DRE						
Yes	0 (0)	9 (12.33)	<0.001	0 (0)	0 (0)	NA
No	101 (100)	64 (87.67)		62 (100)	62 (100)	
PSA group						
< 10	59 (58.42)	53 (72.60)	0.136	45 (72.58)	46 (74.19)	0.710
10-20	32 (31.68)	14 (19.18)		12 (19.35)	12 (19.35)	
> 20	10 (9.9)	6 (8.22)		5 (8.06)	4 (6.45)	

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.

TRUS: transrectal ultrasonography, MRI: magnetic resonance imaging, PSA: prostate-specific antigen, DRE: digital rectal examination, NA: not available.

로도 연구를 진행하였다는 점에서 의미가 있다. 3차 대상자들 역시 2차와 마찬가지로 MRI-guided biopsy에서 보다 높은 암 발견율을 보여주었지만, 글리슨 점수 8점 이상의 환자들의 결과는 큰 차이를 나타내지 않았다. 이는 지금까지 발표된 논문들에서 MRI 생검군이 고위험도 암의 발견율이 더 높은 것과는 상이한 결과를 나타낸다.¹⁰

이 연구에서는 매칭 전 TRUS-guided biopsy군에서 전립선 크기가 더 큰 모습을 보였다. 크기가 큰 경우 위음성의 확률이 더 클 수 있겠으며, Pietzak 등의 연구에 의해 크기가 클수록 위음성률이 증가함이 밝혀진 바 있다.^{11,12} 그러므로 이 연구에서 역시 TRUS 군에서 진단율에 영향을 받았을 것으로 생각할 수 있다.

이 연구의 한계점으로 이번 연구는 MRI-guided biopsy에 대한 명확한 기준을 제시하지 못하였다. 이 연구는 경험 있는 임상치의 의견에 근거하여 TRUS군과 MRI군을 나누어 검사를 진행하였다. 2차 및 3차 생검을 결정함에 있어 MRI 검사의 비용적인 측면이나 환자의 동의 여부가 결정에 영향을 미쳤을 것으로 보인다. 이에 대한 객관적인 근거를 마련하여 검사를 시행하는 것이 추후 필요하다. 또한 후향적인 방법으로 진행한 연구라는 점도 환자군 선정 및 임상 정보 분석에 영향을 주었을 가능성이 있다.

결론

이번 연구를 통하여 2차 혹은 3차 생검에서 TRUS-guided biopsy와 MRI-guided biopsy의 암발견율을 비교하였을 때 MRI-guided biopsy의 암진단율이 유의하게 높음을 확인할 수 있었다. MRI를 이용한 전립선 생검은 1차 생검에서 암이 발견되지 않았으나 여전히 PSA가 높게 측정되는 환자군을 대상으로 한 2차 이후의 재생검에서 훌륭한 대안이 될 수 있다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389:815-22.
2. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *New Engl J Med* 2018; 378:1767-77.
3. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol* 2016;69:16-40.
4. Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, Eberhardt SC, Eggner SE, Gaitonde K, et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol* 2016;196:1613-8.
5. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J Urol* 1995;153:1496-8.
6. Campos-Fernandes JL, Bastien L, Nicolaiew N, Robert G, Terry S, Vacherot F, et al. Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy. *Eur Urol* 2009;55:600-6.
7. Walz J, Haese A, Scattoni V, Steuber T, Chun FK, Briganti A, et al. Percent free prostate-specific antigen (PSA) is an accurate predictor of prostate cancer risk in men with serum PSA 2.5 ng/mL and lower. *Cancer* 2008;113:2695-703.

8. Cash H, Günzel K, Maxeiner A, Stephan C, Fischer T, Durmus T, et al. Prostate cancer detection on transrectal ultrasonography-guided random biopsy despite negative real-time magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided targeted biopsy: reasons for targeted biopsy failure. *BJU Int* 2016;118:35-43.
9. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, Huisman H, Yakar D, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol* 2010;183:520-7.
10. Arsov C, Quentin M, Rabenalt R, Antoch G, Albers P, Blondin D. Repeat transrectal ultrasound biopsies with additional targeted cores according to results of functional prostate MRI detects high-risk prostate cancer in patients with previous negative biopsy and increased PSA - a pilot study. *Anticancer Res* 2012;32:1087-92.
11. Pietzak EJ, Resnick MJ, Mucksavage P, Van Arsdalen K, Wein AJ, Malkowicz SB, et al. Multiple repeat prostate biopsies and the detection of clinically insignificant cancer in men with large prostates. *Urology* 2014;84:380-5.
12. Leibovici D, Shilo Y, Raz O, Stav K, Sandbank J, Segal M, et al. Is the diagnostic yield of prostate needle biopsies affected by prostate volume? *Urol Oncol* 2013;31:1003-5.