임상적으로 무의미한 전립선암의 선별을 위한 자기공명영상 기반의 노모그램 개발

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 비뇨의학과

성재우 · 신동호 · 박용현 · 조혁진 · 하유신 · 홍성후 · 이지열 · 김세웅

Development of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Based Nomogram for Clinically Insignificant Prostate Cancer

Jae Woo Sung, Dongho Shin, Yong Hyun Park, Hyuk Jin Cho, U-Syn Ha,
Sung-Hoo Hong, Ji Youl Lee, Sae Woong Kim

Department of Urology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: Various predictive tools have been developed to predict insignificant prostate cancer (PCa) for active surveillance, however, these models cannot reflect all the refinements of current medicine. Thus, we aimed to develop a novel model to predict clinically insignificant PCa incorporating these factors.

Materials and Methods: We developed a novel nomogram to predict the probability of insignificant PCa (total tumor volume less than 2.5 cm³, index tumor volume less than 1.3 cm³, organ confined disease and no Gleason pattern 4 or 5) using preoperative data of 790 Korean patients who underwent radical prostatectomy. To evaluate the predictive accuracy, the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was calculated. Next, the predicted probability versus the actual probability was compared. This examination was performed by calibration plotting using 1,000 bootstrap resamples.

Results: Of the 790 patients, 668 (84.6%) had clinically significant PCa, and 122 (15.4%) had insignificant PCa. We developed a novel predictive model for clinically insignificant PCa using clinical stage less than T2a, biopsy Gleason sum less than 7, ratio of positive biopsy cores less than 10%, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) visibility, which discriminated patients with clinically insignificant PCa from those with significant PCa with an AUC of 0.9135 (95% confidence interval, 0.9127–0.9143). The calibration plot showed a well-calibrated prediction that had little over- or underestimation.

Conclusions: We proposed a novel predictive model for insignificant PCa to more accurately select patients for active surveillance using the results from mpMRI and prebiopsy laboratory marker. (Korean J Urol Oncol 2020;18:222-229)

Key Words: Clinically insignificant prostate cancer · Magnetic resonance imaging · Nomogram

Received October 15, 2020, Revised October 19, 2020,
Accepted October 30, 2020

Corresponding Author: Yong Hyun Park

Department of Urology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul,
06591, Korea

E-mail: lestato4@catholic.ac.kr

Tel: +82-2-2258-6076, Fax: +82-2-599-7839

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4860-6127

· This research was supported by a grant of Patient-Centered
Clinical Research Coordinating Center funded by the Ministry of
Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HC19C0164).

서론

전립선암은 2020년 현재 미국에서 남성에서 새롭게 진단
되는 악성 종양 중 21%로 1위를 차지하고 있으며,¹ 국내에
서도 2017년 국가암등록사업 연례보고서에 따르면 남성암
의 4위를 차지하는 임상적으로 중요한 악성종양이다.² 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.

2020 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

선암은 부검이나 방광암으로 방광전립선적출술 시 우연히 발견되면서 전립선 내에만 국한되어 전이나 전립선암 관련 사망을 초래하지 않는 임상적으로 무의미한 암부터 호르몬 불응성 전립선암으로 진행하여 결국에는 사망에 이르게 하는 치명적인 암까지 매우 넓은 스펙트럼을 보이고 있다. 이중 임상적으로 무의미한 전립선암은 전립선암의 진단을 위한 혈중 전립선특이항원(prostate specific antigen, PSA) 선별검사가 광범위하게 도입되고 전립선암 진단 방법이 향상되면서 급증한 것으로 알려져 있다. 임상적으로 무의미한 전립선암의 경우 근치적전립선적출술 등의 근치적 치료를 시행할 경우 환자들의 예후나 생존에 거의 영향을 미치지 않지만,^{3,6} 발기부전이나 요실금 등과 같은 치료와 관련된 부작용은 삶의 질에 부정적인 영향을 초래할 수 있어 많은 진료지침에서 능동적 감시(active surveillance)가 새로운 치료의 표준으로 도입되고 있다.⁷ 따라서 전립선암에서 능동적 감시의 적용 대상이 될 수 있는 환자를 정확하게 선별하여 과잉치료를 피할 수 있게 하는 예측 인자 및 모델의 개발은 임상적으로 중요하다.

미국이나 유럽 등을 중심으로 임상적으로 무의미한 전립선암을 예측하여 능동적 감시를 시행할 수 있는 대상 환자들을 예측하기 위한 다양한 선정 기준이 개발되어 사용되고 있다(Table 1). 기존의 선정 기준은 대부분 PSA 및 PSA 밀도(PSA density, PSAD) 등의 임상 지표 및 전립선 조직검사 결과에 기초하여 구축되었으며, 최근 전립선암 진단에 표준으로 자리잡아 가고 있는 전립선 자기공명영상(multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI) 등의 결과는 반영하고 있지 않다.^{6,8-12} 이러한 한계점 등으로 인하여 현재까지 개발된 선정 기준으로는 국내에서 무의미한 전립선암을 정확하게 예측하지 못한다는 연구 결과가 다수 발표되고 있다.^{13,14} 이미 전립선암에서 능동적 감시 대상 선별에 mpMRI 결과를 반영하는 것이 그 정확도를 향상시키는데 도움이 된다는 것이 널리 알려진 만큼,¹⁵ 이를 반영하여 국

내에서 임상적으로 무의미한 전립선암 환자를 정확히 예측할 수 있는 능동적 감시의 선정 기준을 구축할 필요가 있다. 이에 이 연구에서는 근치적전립선적출술 시행 후 병리학적 검사에서 임상적으로 무의미한 전립선암으로 확진된 환자들의 술 전 특성을 분석하여 임상적으로 무의미한 전립선암의 예측 인자를 발굴하고 이를 이용한 노모그램을 개발하고자 하였다.

대상 및 방법

2001년 1월부터 2013년 12월까지 가톨릭대학교 서울성모병원에서 전립선암으로 진단되어 근치적전립선 적출술을 시행받은 802명의 환자를 선별하였다. 가톨릭대학교 서울성모병원 임상연구심사위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 획득한 이후(IRB 승인번호: KC16RIMI0769), 수술 당시 연령, 신장, 체중, 수술 전 PSA 수치, 술 전 혈액검사 결과, 술 전 mpMRI 결과 및 조직검사 결과 등의 임상 정보를 후향적으로 수집 및 분석하였다. 선별된 환자 중 수술 전 항남성호르몬제, 5-알파 환원효소 억제제를 복용하였거나(n=7), 수술 1년 이전에 경요도전립선절제술 등의 전립선 수술의 병력이 있거나(n=3), 주요 변수에 결측값이 존재하는 환자(n=2)는 분석에서 제외하였다. 총 790명의 환자의 임상 정보가 최종 분석에 사용되었다.

임상적으로 무의미한 전립선암은 근치적전립선적출술 시행 후 확인한 병리학적 결과에서 전립선 피막의 침윤이나 정낭 침범이 동반되지 않은 국소성 전립선암, Gleason 점수 6점 이하, 주병변 용적 1.3 cm³ 미만인 전립선 전체 종양 용적 2.5 cm³ 미만인 전립선에 국한된 상태로 정의하였다.¹⁶ 대상 환자들을 이 기준에 따라 임상적으로 의미 있는 전립선암(clinically significant prostate cancer, csPCa)과 무의미한 전립선암(clinically insignificant prostate cancer, cisPCa)으로 분류한 후 임상 지표, 술 전 혈액검사 결과, 영상 검사 결과,

Table 1. Published criteria for active surveillance of prostate cancer

Institution	Clinical stage	PSA	Gleason grade	Total positive cores	Single core positivity	Other
Johns Hopkins ⁶	≤T2a	-	≤3+3	≤2	≤50%	PSAD≤0.15
UCSF ¹	≤T2a	≤10	≤3+3	≤33%	≤50%	-
ERSPC (PRIAS) ²	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	-	PSAD≤0.2
Royal Marsden Hospital ³	≤T2a	≤15	≤3+4	≤50%	-	-
MSKCC ⁴	≤T2a	≤10	≤3+3	≤3	≤50%	-
University of Miami ⁵	≤T2a	≤10	≤3+3	≤2	≤20%	-

PSA: prostate-specific antigen, UCSF: University of California San Francisco, ERSPC: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center, PSAD: prostate-specific antigen density.

조직검사 결과 등의 차이를 분석하였다. 임상적 병기는 직장수지검사, 경직장초음파검사(transrectal ultrasonography, TRUS), 컴퓨터단층촬영(computed tomography), mpMRI 결과 및 골주사촬영 결과 등을 참고하여 AJCC Cancer Staging Manual 8판에 따라 결정하였다.¹⁷ mpMRI는 비뇨기계 영상학과 전문의가 판정하여 Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PI-RADS v2) 점수가 3점 이상인 경우 병변 확인(MRI visibility)으로 판정하였다.¹⁸

통계 분석은 R-3.1.1 software (R Project for Statistical Computing, <http://www.r-project.org/>)를 사용하여 시행하였다. 기존 예측모델의 정확성은 수신자수행특성(receiver operating characteristic; ROC) 곡선을 작성하여 각각 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률을 구하여 그 진단적 정확성과 유용성을 분석하였다. 로지스틱 회귀모형을 사용하여 임상적으로 무의미한 전립선암의 예측 인자를 확인하고, 선택된 변수를 사용하여 예측 모델을 개발하였다. Bootstrapping을 이용하여 구축된 모델의 내적타당도를 평가하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 임상적으로 무의미한 전립선암 여부에 따른 임상 지표의 차이

대상 환자를 최종 병리학적 검사 결과에 따라 분류하였을

때, 668명의 환자가 임상적으로 의미 있는 전립선암(csPCa)으로, 122명의 환자가 임상적으로 무의미한 전립선암(cisPCa)으로 분류되었다. 대상 환자들의 임상 지표를 군별로 비교하였을 때, cisPCa군 환자들의 연령이 csPCa군에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았으며, 체질량지수, 미국마취과학회 신체상태분류(American Society of Anesthesiologists physical status classification) 등의 임상적 변수에는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 또한, 조직검사 전 시행한 혈액검사에서 cisPCa군 환자들의 혈중 호중구-림프구 비율(neutrophil-to lymphocyte ratio, NLR)이 통계적으로 유의하게 낮았으며, 혈중 알부민 및 칼슘 농도가 유의하게 높았다(Table 2).

2. 임상적으로 무의미한 전립선암 여부에 따른 조직검사 및 자기공명영상 결과의 차이

cisPCa군 환자들의 혈중 PSA 수치는 6.8 ± 4.5 ng/mL, PSAD는 0.19 ± 0.15 ng/mL/cm³로 csPCa군 환자들의 결과와 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3). cisPCa군 환자들에서 csPCa군 환자와 비교하여 임상적 병기, 생검 Gleason 점수, 양성코어비율, 단일양성코어 최대종양부피 등이 유의하게 낮았다. mpMRI에서 병변 확인 여부(PI-RADS v2 점수가 3점 이상인 병변이 존재) 비율도 cisPCa군에서 csPCa군보다 유의하게 낮음을 확인할 수 있었다(Table 3).

Table 2. Baseline characteristics of the patients

Characteristic	csPCa (n=668)	cisPCa (n=122)	Odds ratio (95% CI)	p-value
Age (yr)	66.52 (6.19)	63.87 (7.59)	0.94 (0.92-0.97)	<0.001
Body weight (kg)	67.71 (10.09)	67.68 (8.36)	1.00 (0.98-1.02)	0.977
Height (m)	1.67 (0.06)	1.68 (0.07)	5.35 (0.22-130.76)	0.304
BMI (kg/m ²)	24.16 (3.05)	24.00 (2.65)	0.98 (0.92-1.05)	0.588
ASA PS classification				
I	161 (89.94)	18 (10.06)	1.12 (0.24-5.18)	0.887
II	487 (82.68)	102 (17.32)	2.09 (0.48-9.10)	0.324
III	20 (90.91)	2 (9.09)	Reference	-
Hemoglobin (g/dL)	13.79 (1.42)	14.03 (1.33)	1.14 (0.99-1.31)	0.074
Platelet ($\times 10^9$ /L)	199.64 (48.21)	202.43 (42.37)	1.00 (1.00-1.01)	0.550
Neutrophil	71.93 (16.09)	61.97 (12.83)	0.96 (0.95-0.98)	<0.001
Lymphocyte	19.55 (12.66)	28.52 (10.26)	1.06 (1.04-1.08)	<0.001
NLR	6.95 (6.09)	2.80 (1.98)	0.78 (0.71-0.85)	<0.001
Albumin (g/dL)	3.85 (0.51)	3.96 (0.48)	1.54 (1.00-2.37)	0.050
Corrected calcium (mg/dL)	8.52 (0.73)	8.74 (0.63)	1.61 (1.16-2.26)	0.005

Values are presented as number (%).

csPCa: clinically significant prostate cancer, cisPCa: clinically insignificant prostate cancer, CI: confidence interval, BMI: body mass index, ASA PS: American Society of Anesthesiologists physical status, NLR: neutrophil-to lymphocyte ratio.

Table 3. Clinical characteristics of the patients

Characteristic	csPCa	cisPCa	Odds ratio (95% CI)	p-value
PSA (ng/mL)	11.70 (12.86)	6.82 (4.47)	0.88 (0.84-0.93)	<0.001
Prostate volume (cm ³)	38.88 (16.12)	43.72 (20.38)	1.02 (1.01-1.03)	0.004
PSA density (ng/mL/cm ³)	0.38 (0.42)	0.19 (0.15)	0.01 (0.01-0.05)	<0.001
Clinical stage				
≤T2a	367 (76.30)	114 (23.70)	11.69 (5.6-24.3)	<0.001
>T2a	301 (97.41)	8 (2.59)	Reference	
Biopsy Gleason score				
≤3+3	252 (69.61)	110 (30.39)	15.09 (8.2-27.9)	<0.001
>3+3	415 (97.19)	12 (2.81)	Reference	
Total positive cores	3.6 (2.4)	1.8 (1.2)	0.48 (0.39-0.58)	<0.001
Ratio of total positive cores	32.3 (20.9)	16.3 (11.5)	0.93 (0.91-0.94)	<0.001
Single core positivity	48.8 (26.8)	24.3 (18.4)	0.95 (0.94-0.96)	<0.001
Lymphovascular invasion				
No	512 (83.12)	104 (16.88)	2.23 (0.29-17.49)	0.444
Yes	11 (91.67)	1 (8.33)	Reference	
Perineural invasion				
No	450 (81.23)	104 (18.77)	16.87 (2.3-122.7)	0.005
Yes	73 (98.65)	1 (1.35)	Reference	
HGPIN				
No	87 (73.73)	31 (26.27)	2.28 (1.39-3.75)	0.001
Yes	358 (86.47)	56 (13.53)	Reference	
MRI visibility				
(-)	61 (50.00)	61 (50.00)	9.95 (6.40-15.48)	<0.001
(+)	607 (90.87)	61 (9.13)	Reference	

Values are presented as number (%).

csPCa: clinically significant prostate cancer, cisPCa: clinically insignificant prostate cancer, CI: confidence interval, PSA: prostate-specific antigen, HGPIN: high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, MRI: magnetic resonance imaging.

3. 기존 능동적 감시 예측 모델의 정확성 비교 및 새로운 예측 모델의 개발

기존에 개발되어 사용중인 5개의 예측 모델을 대상 환자들에 적용하여 각각 cisPCa 예측의 정확성을 분석하였다 (Table 4). 국내 환자를 기존의 예측 모델을 적용할 경우, 민감도 및 양성예측률이 각각 33.08%-61.54%와 51.95%-63.51%였으며 특이도 및 음성예측률이 각각 88.79%-95.91% 및 87.85%-92.14%, 정확도는 84.30%-86.08%로 저조한 결과를 보였다.

기존 모델을 이용한 예측보다 정확한 모델을 구축하기 위하여 위에서 기술한 임상적, 병리학적, 영상학적 인자들을 대상으로 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 임상적 병기 T2a 이하, biopsy Gleason 점수 6점 이하, 양성 코어 비율 10% 미만, NLR 및 MRI 병변 확인 여부가 가장 예측력 있는 변수로 선택되었다 (Table 5). 선택된 변수를 이용하여 Fig. 1과 같은 노모그램을 작성하였다. 실제 관찰 결과와 예측 결과를 비교하는 calibration plot을 살펴본 결과, 구축된

노모그램은 주어진 표본 내에서 잘 작동하는 모형으로서, Lowess smoother가 45도 선에 매우 가깝게 나타나는 것을 확인할 수 있었다 (Fig. 2). 또한, 작성한 노모그램에 대하여 bootstrapping을 시행하여 내적타당도 검증을 시행하였다. 작성한 노모그램의 민감도 및 양성예측률이 각각 76.15%와 71.36%였으며 특이도 및 음성예측률이 각각 98.03% 및 92.93%, 정확도는 AUC 0.9136 (95% confidence interval [CI], 0.888-0.934)로 우수하였으며, bootstrapping에 의한 최적도가 교정된 AUC 값은 0.9135 (95% CI 0.913-0.914)로 큰 차이를 보이지 않았다. 모형의 적합도 또한 0.904로 우수하였다.

고찰

PSA가 전립선암 선별검사로 도입되고 mpMRI 등 전립선 진단 기술이 발달하면서 임상적으로 무의미한 전립선암의 과잉 진단 및 과잉 치료는 새로운 사회적 문제로 대두되고 있다. European Randomized Study of Screening for Prostate

Table 4. Accuracy of published criteria for active surveillance in Korean prostate cancer patients

Variable	No. of patients		Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Accuracy (95% CI)
	csPCa	cisPCa					
Epstein criteria			36.15 (27.91-45.04)	95.91 (94.10-97.29)	63.51 (51.51-74.40)	88.41 (85.83-90.66)	86.08 (83.46-88.42)
csPCa	633	83					
cisPCa	27	47					
PRIAS criteria			45.38 (36.64-54.35)	93.64 (91.50-95.38)	58.42 (48.18-68.14)	89.70 (87.18-91.86)	85.70 (83.06-88.06)
csPCa	618	71					
cisPCa	42	59					
MSKCC criteria			61.54 (52.61-69.93)	88.79 (86.13-91.09)	51.95 (43.76-60.06)	92.14 (89.77-94.11)	84.30 (81.58-86.77)
csPCa	586	50					
cisPCa	74	80					
UCSF criteria			60.77 (51.82-69.21)	89.09 (86.46-91.37)	52.32 (44.04-60.50)	92.02 (89.64-94.00)	84.43 (81.71-86.89)
csPCa	588	51					
cisPCa	72	79					
UM criteria			33.08 (25.08-41.87)	95.30 (93.40-96.79)	58.11 (46.06-69.49)	87.85 (85.23-90.15)	85.06 (82.38-87.48)
csPCa	629	87					
cisPCa	31	43					

csPCa: clinically significant prostate cancer, cisPCa: clinically insignificant prostate cancer, CI: confidence interval, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center, UCSF: University of California San Francisco, UM: University of Miami.

Table 5. Univariate and multivariate analyses of the preoperative parameters for clinically insignificant prostate cancer

Variable	Odds ratio (95% CI)	p-value	Adjust odds ratio (95% CI)	p-value
Clinical stage				
≤T2a	11.69 (5.62-24.32)	<0.0001	5.40 (2.13-13.70)	<0.001
>T2a	Reference		Reference	
Biopsy Gleason score				
≤3+3	15.09 (8.15-27.94)	<0.0001	8.47 (3.93-18.24)	<0.001
>3+3	Reference		Reference	
Ratio of positive biopsy cores				
<10	7.72 (5.08-11.73)	<0.0001	2.87 (1.61-5.13)	<0.001
≥10	Reference		Reference	
NLR	0.78 (0.71-0.85)	<0.0001	0.78 (0.70-0.86)	<0.001
MRI visibility				
(-)	9.95 (6.40-15.48)	<0.0001	3.46 (1.87-6.41)	<0.001
(+)	Reference		Reference	
AUC			0.9136 (0.8881-0.9339)	
Goodness-of-Fit			0.9035	

CI: confidence interval, NLR: neutrophil-to lymphocyte ratio, MRI: magnetic resonance imaging, AUC: area under curve.

Cancer에서 PSA 선별검사 후 전립선암의 과잉 진단에 대하여 발표한 결과를 보면 연령에 따라 전립선암이 과잉 진단되는 경우가 27%-56%에 달하는 것으로 보고되고 있다.¹⁹⁾ 또 다른 대규모 연구인 Goteborg study에서도 PSA 선별검

사로 진단되는 전립선암의 23%-42%가 과잉 치료의 여지가 있고 12.3년의 lead-time bias와 연관이 있어, 과잉 치료에 대한 사회적 비용의 증가가 문제가 될 수 있음을 발표한 바 있다.²⁰⁾ 근치적 전립선적출술을 시행받은 환자 중 상당수가

Fig. 1. Nomogram to predict clinically insignificant prostate cancer. MRI, magnetic resonance imaging.

Fig. 2. Calibration plot for the nomogram to predict clinically insignificant prostate cancer. On the calibration plot, the x-axis is the predicted probability of clinically insignificant prostate cancer.

무의미한 전립선암으로 진단되는데, 이 연구에서도 15.4%의 환자가 최종 병리학적 검사 결과 임상적으로 무의미한 전립선암으로 진단되었다. 최근의 진료 지침을 고찰해보면 임상적 병기 및 환자의 기대 여명에 따라 상당수의 환자에서 능동적 감시 및 조심스러운 관찰 요법 등이 새로운 진료의 표준으로 자리잡고 있다.⁷ 따라서 임상적으로 무의미한 전립선암에 대한 예측 모델을 구축하는 것은 불필요한 과잉 치료를 최소화하고, 이에 따르는 치료 관련 합병증을 감소시키면서도 즉각적인 근치적 치료가 필요한 환자에게는 적극적인 치료를 시행하여 종양학적인 안전성을 보장할 수 있도록 하기 위해서는 필수적인 과제이다.

이에 임상적으로 무의미한 전립선암을 예측하여 능동적 감시를 시행할 수 있는 대상 환자를 선별하기 위한 다양한 선정 기준이 서양을 중심으로 개발되어 사용되고 있다.^{6,8-12} 그러나 이러한 선정 기준을 만족하는 환자를 대상으로 전립선적출술을 시행하였을 때 약 8%의 환자에서 전립선 내에 국한된 종양이 아니었으며, 약 40%의 환자에서 Gleason 점

수가 상향이 보고된 바 있다.^{21,22} 기존의 선정 기준은 모두 서양인을 대상으로 개발된 것으로, 한국인에게 적용하였을 때에도 Gleason 점수의 상향이 41.6%-50.6%, 전립선 피막 외 침윤이 4.1%-8.5%, 정낭 침범이 0.5%-1.6%에 달하여 적절하지 않음이 보고되기도 하였다.¹³ 따라서 최근 mpMRI 등 전립선암 진단의 정확성 향상에 도움이 되는 인자를 포함한 선정 기준의 필요성이 제기되는 상황이다.

이 연구에서는 기존의 선정 기준과 달리 MRI 병변 확인 여부 및 술 전 NLR 수치와 같은 새로운 변수들이 추가되면서 임상적으로 무의미한 전립선암의 예측력이 호전되는 결과를 보였다. 이미 전립선암 진단에 있어서 mpMRI의 유용성에 대해서는 많은 연구에서 보고되었다. 최근 시행된 전향적 연구에서는 mpMRI 시행 여부에 따라 전립선암 진단율은 50.5% 및 29.5%, 임상적으로 의미있는 전립선암 진단율은 43.9% 및 18.1%로 mpMRI를 시행할 경우 유의하게 높다는 결과가 발표되었다.²³ 또, PROMIS 연구에서도 mpMRI 시행 후 전립선 조직검사를 시행한 경우 임상적으로 의미 있는 전립선암의 진단에 높은 민감도(93%; 95% CI, 88%-96%)를 보여주었으며, mpMRI에서 병변이 관찰되지 않을 경우 전립선 조직검사를 시행하지 않는다면 약 27%에서 이를 피할 수 있을 것으로 보고되었다. 또한, 임상적으로 무의미한 전립선암의 진단은 5% 정도 감소하고, 의미있는 전립선암의 진단은 18% 정도 증가한다고 하였다.²⁴ 이러한 연구 결과를 토대로 최근의 메타분석에서는 PI-RADS v2 점수에 따른 진단의 정확성이 민감도 0.89 (95% CI, 0.86-0.92), 특이도 0.73 (95% CI, 0.60-0.89)로 우수하다는 결과가 발표되었다.²⁵

전신적인 염증 반응은 전립선암의 발생과 진행에 있어서 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 일부에서는 이것이 전립선암 진단 및 예후 예측에 도움이 될 수 있는 바이오마커로 여겨지기도 한다.²⁶⁻³⁰ Kanawara 등²⁶은 진단 전 PSA 수치가 4-10 ng/mL 사이인 환자 중 전립선암 환자에서 NLR

수치가 유의하게 높으며(2.33 ± 1.21 , 2.00 ± 0.88 , $p < 0.001$), 다변량 분석 결과 혈중 유리/총 PSA 비율(free/total PSA ratio) 이외에 NLR이 전립선암 진단의 독립적인 예측인자라고 보고하였다. 이러한 결과는 국내에서 시행된 연구에서도 유사하게 보고되고 있다.²⁷ 또한, NLR이 술 후 생화학적 재발, 호르몬 불응성 전립선암으로의 진행 및 치료 후 사망에 대한 중요한 예측 인자라는 결과가 보고되고 있어 NLR이 PSA처럼 전립선암의 진단 뿐만 아니라 치료 경과를 확인하는 데에도 유의한 인자가 될 수 있음이 보고된 바 있다.²⁸⁻³⁰ 이 연구에서는 임상적으로 쉽게 사용될 수 있는 혈중 바이오마커인 NLR을 선정 기준에 도입하여 정확성을 향상시켰다는 점에서 주목할만하다.

이 연구는 단일 기관의 환자를 대상으로 하는 후향적 연구로서, 후향적 연구의 특성에서 비롯되는 선택적 교란 등의 가능성이 있고 분석에 포함된 환자 수가 적다는 등의 한계점을 가지고 있다. 그러나 서양인을 대상으로 한 기존의 선정 기준에 임상적으로 널리 사용되는 새로운 임상 지표를 도입하여 그 정확성을 향상시키고자 했다는 점에서 의미가 있다. 향후 다기관 대규모 환자를 대상으로 동양인의 특성을 고려한 무의미한 전립선암의 새로운 정의를 마련하고, 이들의 질병 경과를 추적 관찰하여 생화학적 재발이나 임상적 재발, 질병특이생존율 등 이들의 실제적인 임상적 유의성을 검증하는 과제가 시행되어 이 연구 결과를 검증하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

결 론

임상적으로 무의미한 전립선암을 전립선 피막외 침윤이나 정낭 침범이 동반되지 않은 국소성 전립선암, Gleason 점수 6점 이하, 주병변 용적 1.3 cm^3 미만인 전립선암, Gleason 점수 6점 이하, 주병변 용적 1.3 cm^3 미만인 전립선암에 국한된 상태로 정의하였을 때 치료 전 이를 예측할 수 있는 유의한 인자는 임상적 병기 T2a 이하, biopsy Gleason 점수 6점 이하, 양성 코어 비율 10% 미만, NLR 및 MRI 병변 확인 여부로 분석되었다. 높은 진단적 정확성을 갖는 무의미한 전립선암 예측 모델 마련을 위해 향후 다기관, 대규모 집단을 대상으로 추가적인 전향적 임상 연구가 절실하게 요구된다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
2. National Cancer Registration Program. Annual report of cancer statistics in Korea in 2017 [Internet]. Goyang (Korea): National Cancer Center; 2020 [cited 2020 Sep 30]. Available from: http://www.ncc.re.kr/main.ncc?uri=english/sub04_ControlPrograms02.
3. Newcomb LF, Thompson IM Jr, Boyer HD, Brooks JD, Carroll PR, Cooperberg MR, et al. Outcomes of Active Surveillance for Clinically Localized Prostate Cancer in the Prospective, Multi-Institutional Canary PASS Cohort. *J Urol* 2016;195:313-20.
4. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-7.
5. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013; 63:597-603.
6. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29:2185-90.
7. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17: 479-505.
8. Whitson JM, Porten SP, Hilton JF, Cowan JE, Perez N, Cooperberg MR, et al. The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2011;185: 1656-60.
9. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009;55: 1-8.
10. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981-7.
11. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, Maschino A, Cronin A, Vickers A, et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2011;185:477-82.
12. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava

- B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58:831-5.
13. Kim TH, Jeon HG, Choo SH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, et al. Pathological upgrading and upstaging of patients eligible for active surveillance according to currently used protocols. *Int J Urol* 2014;21:377-81.
 14. Koo KC, Lee KS, Jeong JY, Choi IY, Lee JY, Hong JH, et al. Pathological and oncological features of Korean prostate cancer patients eligible for active surveillance: analysis from the K-CaP registry. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47:981-5.
 15. van den Bergh RC, Ahmed HU, Bangma CH, Cooperberg MR, Villers A, Parker CC. Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014; 65:1023-31.
 16. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, van den Bergh RC, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, et al. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant prostate cancer using a data set of a randomized screening trial. *J Urol* 2011;185:121-5.
 17. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017.
 18. 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.
 19. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868-78.
 20. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32.
 21. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer* 2004;101:2001-5.
 22. Chun FK, Haese A, Ahyai SA, Walz J, Suardi N, Capitanio U, et al. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men. *Cancer* 2008;113:701-9.
 23. Porpiglia F, Manfredi M, Mele F, Cossu M, Bollito E, Veltri A, et al. Diagnostic pathway with multiparametric magnetic resonance imaging versus standard pathway: results from a randomized prospective study in biopsynaive patients with suspected prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72: 282-8.
 24. 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.
 25. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic performance of prostate imaging reporting and data system version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2017;72:177-88.
 26. Kawahara T, Fukui S, Sakamaki K, Ito Y, Ito H, Kobayashi N, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prostatic carcinoma in men undergoing needle biopsy. *Oncotarget* 2015;6:32169-76.
 27. Oh JJ, Kwon O, Lee JK, Byun SS, Lee SE, Lee S, et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and prostate cancer detection rates in patients via contemporary multi-core prostate biopsy. *Asian J Androl* 2016;18: 937-41.
 28. Langsenlehner T, Thurner EM, Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, Gerger A, et al. Validation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a cohort of European prostate cancer patients. *World J Urol* 2015;33:1661-7.
 29. Gu X, Gao X, Li X, Qi X, Ma M, Qin S, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer: evidence from 16,266 patients. *Sci Rep* 2016;6: 22089.
 30. Cao J, Zhu X, Zhao X, Li XF, Xu R. Neutrophil-to- lymphocyte ratio predicts PSA response and prognosis in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0158770.