

ORIGINAL ARTICLE

임상적으로 유의미한 전립선암의 예측 향상을 위한 Prostate Health Index와 PI-RADS Version 2 조합의 유용성

송 완*, 이충언*, 정재훈, 강민용, 성현환, 전황균, 정병창, 서성일, 전성수, 이현무

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 비뇨의학과

Clinical Utility of Combining Prostate Health Index and PI-RADS Version 2 to Improve Detection of Clinically Significant Prostate Cancer

Wan Song*, Chung Un Lee*, Jae Hoon Chung, Minyong Kang, Hyun Hwan Sung, Hwang Gyun Jeon, Byong Chang Jeong, Seong Il Seo, Seong Soo Jeon, Hyun Moo Lee

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

Purpose: To evaluate the performance of combining prostate health index (PHI) and Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PI-RADSv2) for detection of clinically significant prostate cancer (csPCa).

Materials and Methods: We retrospectively reviewed patients who underwent prostate biopsy for elevated prostate-specific antigen (PSA) ≥ 2.5 ng/mL and/or abnormal digital rectal examination. Serum markers for PSA, free PSA (fPSA), and [-2] proPSA (p2PSA) were measured, and PHI was calculated as $[(p2PSA/fPSA) \times (PSA)^{1/2}]$. Multiparametric magnetic resonance imaging was performed using a 3.0T scanner and scored using PI-RADSv2. csPCa was defined as either grade group (GG) ≥ 2 disease or GG1 cancer detected in >2 cores or $>50\%$ of positive on biopsy. Univariable and multivariable logistic regression modelling, along with receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis was used to predict the probability of csPCa.

Results: Of the total 358 patients, 159 (44.4%) were diagnosed with csPCa. On univariable analysis, age, PSA density (PSAD), PHI and PI-RADSv2 were associated with csPCa. The area under the ROC curve (AUC) of baseline model incorporating age and PSAD was 0.663. The AUC of combining PHI and PI-RADSv2 to baseline model was higher than that of PHI alone to baseline model (0.884 vs. 0.807, $p < 0.0001$) and PI-RADSv2 alone to baseline model (0.884 vs. 0.846, $p = 0.0002$), respectively. If biopsy was restricted to patients with PI-RADS 5 as well as PI-RADS 3 or 4 and PHI ≥ 27 , 36.0% of unnecessary biopsy could be avoided at the cost of missing 4.7% of csPCa.

Conclusions: The combination of PHI and PI-RADSv2 to baseline model incorporating age and PSAD had higher accuracy for detection of csPCa compared with PHI or PI-RADSv2 alone.

Key Words: Prostate cancer, Prostate health index, PI-RADSv2, Combination

Received October 19, 2021

Revised December 14, 2021

Accepted December 23, 2021

Corresponding author:

Hyun Moo Lee

Email: hyunmoo.lee@samsung.com

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

*These authors contributed equally to this study as co-first authors.

서론

전립선특이항원(prostate-specific antigen, PSA)은 현재까지 대표적인 전립선암 진단을 위한 생체표지자

(biomarker)로 이용되고 있다. 전립선암의 진단 목적으로 PSA 선별검사가 시행되면서, 전립선암의 조기 발견이 증가하였지만, 이에 동반하여 과잉 진단(overdiagnosis)과 과잉 치료(overtreatment)의 문제점이 발생하였다. 이러

한 문제점을 보완하기 위하여, 임상적으로 무의미한 전립선암의 진단을 줄이고, 임상적으로 유의미한 전립선암의 진단을 높이기 위한 연구들이 진행되고 있다.

이러한 노력 중의 하나는, PSA의 파생 지표들(derivatives)을 이용한 전립선암의 진단과 임상적 유용성에 대한 연구이다. 전립선 건강지수(prostate health index, PHI)는 total PSA (tPSA), free PSA (fPSA), 그리고 [-2]proPSA (p2PSA)를 이용하여 계산되며, 이는 첫번째 조직검사뿐만 아니라 재조직검사에서도 tPSA 또는 fPSA보다 임상적으로 유의미한 전립선암의 진단에 더 우수하다고 보고되었다.¹⁻⁵ 또한 전립선 다중 매개변수 자기공명영상(multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI)의 도입 이후, mpMRI는 전립선의 이상 병변 구분 및 표적 생검 결정을 위한 필수적인 검사로 여겨지고 있다.^{6,7} 유럽비뇨의학과협회(European Association of Urology) 지침에 따르면, 첫번째 전립선 생검을 시행하는 환자와 이전 생검에서 음성이었던 환자에서 조직 검사 전 mpMRI를 시행할 것을 권고하고 있다.⁸ 2015년에는 American College of Radiology와 European Society of Uroradiology에서 개정된 전립선 영상 보고 및 데이터 시스템 버전 2 (Prostate Imaging Reporting and Data System version 2, PI-RADSv2)가 발표되었고, 이는 mpMRI의 표준 보고 체계로 자리잡았다.⁹ 최근 메타분석 연구에 따르면, 임상적으로 유의미한 전립선암 발견에 PI-RADSv2 3점을 기준으로 하였을 때, 민감도는 0.96 (95% confidence interval [CI], 0.87–0.99), 특이도는 0.29 (95% CI, 0.05–0.77)로 보고되었으며, PI-RADSv2 4점을 기준으로 하였을 때, 민감도는 0.90 (95% CI, 0.85–0.94), 특이도는 0.62 (95% CI, 0.45–0.77)로 보고되었다.¹⁰

이처럼 PHI 및 mpMRI를 이용하여 임상적으로 유의미한 전립선암의 진단을 위한 노력은 상당 부분 PSA 선별 검사로 발생할 수 있는 문제점들을 보완해 주었다.¹¹⁻¹³ 하지만, 현재까지 PHI 및 PI-RADSv2의 조합을 이용하여 전립선 생검에 대한 결정 및 임상적으로 유의미한 전립선암의 진단에 대한 연구는 일부에서만 보고되고 있다. 따라서 이 연구의 연구진은 임상적으로 유의미한 전립선암의 예측 향상을 위한 PHI와 PI-RADSv2의 조합의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

이 연구는 삼성서울병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board 번호: 2021-05-103)의 승인을 받았고, 모든 환자들의 동의 절차는 생략하였으며 Helsinki 선언을 따라 진행되었다. 2018년 11월부터 2020년 3월까지 삼성서울병원 비뇨의학과에 내원한 환자들 중 PSA가 2.5 ng/mL 이상 또는/그리고 직장 수지 검사상 이상 소견으로 전립선암이 의심되어 전립선 생검을 받은 환자 중, 생검 전 PHI 및 mpMRI 검사를 시행한 환자들을 후향적으로 분석하였다.

모든 환자들은 전립선 생검 전에 채혈을 시행하였다. 검체는 채혈 후 3시간 이내에 원심분리하여 혈청(serum)을 -20°C에서 -80°C까지 분석 전까지 냉동보관하였다. Hybrid calibrated Access (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) assay를 통하여 tPSA, fPSA를 측정하였고 Access 2 Immunoassay kit (Beckman Coulter)를 이용하여 p2PSA를 측정하였으며, PHI는 $[(p2PSA/fPSA) \times (tPSA)^{1/2}]$ 식에 대입하여 값을 계산하였다.¹⁴ mpMRI는 3.0-T scanner를 이용하여 전립선 생검 전에 시행하였다. mpMRI의 프로토콜로 T2-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, 그리고 dynamic contrast enhanced가 포함되었다. mpMRI 영상은 PI-RADSv2에 따라 분석하였으며, 모든 영상은 3명의 비뇨영상전문의가 판독하였다.

모든 환자들은 경직장초음파 유도 전립선 생검을 시행하였으며, 기본적으로 표준확장 12부위 생검을 시행하고 mpMRI에서 의심 병변이 있을 경우 추가 표적 생검을 시행하였다. 표적 생검은 mpMRI에서 확인되는 병변을 검사자가 직접 경직장초음파로 확인하여 시행하였으며, 검사자의 선호도에 따라 차이가 있으나 일반적으로 2–6코어가 시행되었다. 생검 조직은 비뇨생식기 전문 병리의가 판독하였다. 암이 진단된 경우 개정된 2014 International Society of Urological Pathology Consensus Conference 가이드라인에 따라 평가하였다.¹⁵ 구체적으로 grade group (GG) 1은 Gleason score (GS) $\leq 3+3$; GG 2는 GS 3+4; GG 3은 GS 4+3; GG 4는 GS 8; GG 5는 GS 9–10에 대응된다. 이 연구에서 임상적으로 유의미한 전립선암은 GG ≥ 2 또는 GG 1 전립선암이 2 cores보다 많이 발견되거나 생검 중 어떠한 하나의 core에서라도 50%보다 많이 발견된 경우로 정의하였다.

환자들의 특징은 연속형 변수의 경우 중앙값과 사분위수 범위 및 평균과 표준편차로, 범주형 변수의 경우 빈도와 백분율로 요약하였다. 임상적으로 유의미한 전립선암이 발견된 경우와 전립선암이 발견되지 않았거나 임상적으로 무의미 전립선암이 발견된 경우의 비교는 독립표본 t검정을 이용하여 연속형 변수들을 비교하였으며, Pearson 카이제곱 검정 또는 Fisher 직접확률계산법을 이용하여 범주형 변수들을 비교하였다. 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀모형을 사용하여 임상적으로 유의미한 전립선암의 예측 인자를 확인하였다. 여러 PHI cutoff 값과 mpMRI에 대하여 임상적으로 유의미한 전립선암의 발견에 대한 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률을 계산하였다. 수신자수행특성(receiver operating characteristic, ROC) 곡선을 작성하여 임상적으로 유의미한 전립선암에 대한 예측인자들의 조합에 따른 진단수행도(diagnostic performance)를 분석하였다. 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 간주하였으며, AUC (area under the ROC curve)는 MediCalc를 이용하여 비교하였다.

결 과

Table 1은 이 연구에 포함된 환자들의 기본 특성을 보여주고 있다. 전체 358명의 환자들 중 159명(44.4%)의 환자들에게 임상적으로 유의미한 전립선암이 확인되었다. 임상적으로 유의미한 전립선암을 진단받은 환자군은 전립선암이 발견되지 않았거나 임상적으로 무의미한 전립선암이 발견된 환자군에 비하여 나이가 더 많고(중앙값: 66.0 vs. 63.0, $p<0.001$), 전립선의 크기가 더 작았으며(중앙값: 30.5 vs. 42.6, $p<0.001$), PSA density (PSAD), PHI 및 PI-RADSv2 score도 통계적으로 유의한 차이를 보이고 있었다(모두 $p<0.001$).

임상적으로 유의미한 전립선암의 예측을 위한 단변량 로지스틱 회귀분석에서 나이(odds ratio [OR], 1.070; 95% CI, 1.04–1.10; $p<0.001$), PSAD (OR, 1.041; 95% CI, 1.02–1.06; $p<0.001$), PHI (OR, 2.398; 95% CI, 1.84–3.12; $p<0.001$), PI-RADSv2 score (OR, 4.247; 95% CI, 3.07–5.87; $p<0.001$)가 임상적으로 유의미한 전립선암의 유의한 예측 인자임을 확인할 수 있었다(Table 2). PI-RADSv2 점수에 따른 조직검사 결과 분포를 확인하였을 때, 임상적으로 유의미한 전립선암은 PI-RADSv2

Table 1. Baseline characteristics

Characteristic	Total	Clinically significant PCa	Negative or clinically insignificant PCa	p-value
No. of patients, n (%)	358 (100)	159 (44.4)	199 (55.6)	
Age (yr)				<0.001
Median (IQR)	65.0 (60.0–70.0)	66.0 (61.0–72.0)	63.0 (58.0–68.0)	
Mean±SD	64.2±8.2	66.5±7.0	62.3±8.6	
PSA (ng/mL)				0.217
Median (IQR)	6.59 (4.19–10.02)	6.75 (4.31–10.18)	6.56 (4.17–9.85)	
Mean±SD	8.70±8.16	9.31±9.21	8.21±7.20	
Prostate volume (mL)				<0.001
Median (IQR)	36.3 (26.9–50.3)	30.5 (23.2–39.2)	42.6 (31.0–58.2)	
Mean±SD	42.7±26.6	34.0±15.5	49.5±31.3	
PSAD				<0.001
Median (IQR)	0.17 (0.11–0.28)	0.21 (0.13–0.37)	0.15 (0.10–0.25)	
Mean±SD	0.25±0.26	0.31±0.34	0.19±0.16	
PHI				<0.001
Median (IQR)	43.1 (31.5–62.2)	56.3 (38.8–82.9)	36.5 (27.7–47.9)	
Mean±SD	55.0±42.4	73.8±54.4	40.0±19.4	
PI-RADSv2 score, n (%)				<0.001
1–2	89 (24.9)	10 (11.2)	79 (88.8)	
3	83 (23.2)	17 (20.5)	66 (79.5)	
4	119 (33.2)	72 (60.5)	47 (39.5)	
5	67 (18.7)	60 (89.6)	7 (10.4)	

PCa: prostate cancer, IQR: interquartile range, SD: standard deviation, PSA: prostate specific antigen, PSAD: prostate specific antigen density, PHI: prostate health index, PI-RADSv2: Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.

1-2점에서 11.2%, PI-RADSv2 3점에서 20.50%, PI-RADSv2 4점에서 60.5% 그리고 PI-RADSv2 5점에서 89.60%로 확인되어 PI-RADSv2 점수가 높아질수록 증가하는 추세를 보였다. 마찬가지로 임상적으로 유의미한 전립선암은 PHI 0-26.9에서 16.40%, PHI 27.0-35.9에서

30.40%, PHI 36.0-54.9에서 37.7%, 그리고 PHI 55 이상인 경우 74.10%로 확인되어 PHI가 높아질수록 증가하는 추세를 보였다(Fig. 1).

Table 2. Univariable logistic regression analysis for the prediction of clinically significant prostate cancer

Parameter	Univariable		
	OR	95% CI	p-value
Age	1.070	1.04-1.10	<0.001
PSA	1.017	0.99-1.04	0.213
PSAD	1.041	1.02-1.06	<0.001
PHI	2.398	1.84-3.12	<0.001
PI-RADSv2 score	4.247	3.07-5.87	<0.001
1-2	Reference		
3	1.663	0.85-3.27	0.141
4	7.077	3.78-13.26	<0.001
5	29.571	11.70-74.77	<0.001

OR: odds ratio, CI: confidence interval, PHI: prostate health index, PSA: prostate specific antigen, PSAD: prostate specific antigen density, PI-RADSv2: Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.

ROC 분석에서, 나이와 PSAD를 포함한 기본 모델의 AUC 값은 0.633이었다. 기본 모델에 PHI 및 mpMRI를 추가한 모델의 AUC 값은 각각 0.807, 0.846이었다. 그리고 기본 모델에 PHI와 mpMRI 모두 추가한 모델의 AUC 값은 0.884였다. 기본 모델에 PHI 및 mpMRI 모두 추가한 모델의 AUC 값은 다른 모델들에 비해서 의미 있게 높은 AUC값을 보였다(기본 모델, $p<0.0001$; 기본모델+PHI, $p<0.0001$; 기본 모델+mpMRI, $p=0.0002$) (Fig. 2).

Table 3은 다양한 PHI cutoff에 따른 진단수행도를 비교하였다. PHI ≥ 27 일 경우, 임상적으로 유의미한 전립선암의 예측에 대한 민감도, 특이도, 양성예측률 및 음성예측률은 각각 94.3%, 23.1%, 49.5%, 그리고 83.6%였다. PHI ≥ 27 를 적용할 경우, 15.4%의 불필요한 생검을 피할 수 있었지만, 5.7%의 임상적으로 유의미한 전립선암을 놓칠 수 있다. PHI ≥ 27 및 PI-RADSv2 3점 이상을 적용할 경우, 4.7%의 임상적으로 유의미한 전립선암을 놓칠

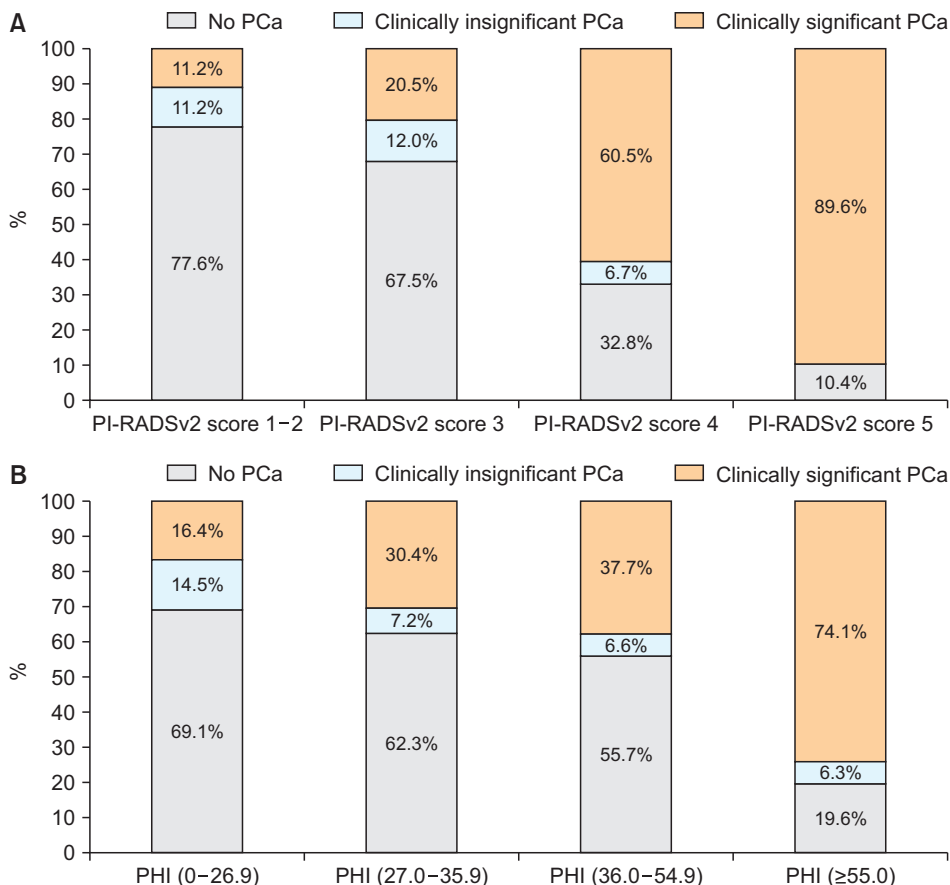


Fig. 1. Pathologic outcomes sub-categorized by PI-RADSv2 score (A) and PHI (B). PCa: prostate cancer, PI-RADSv2: Prostate Imaging Reporting and Data System version 2, PHI: prostate health index.

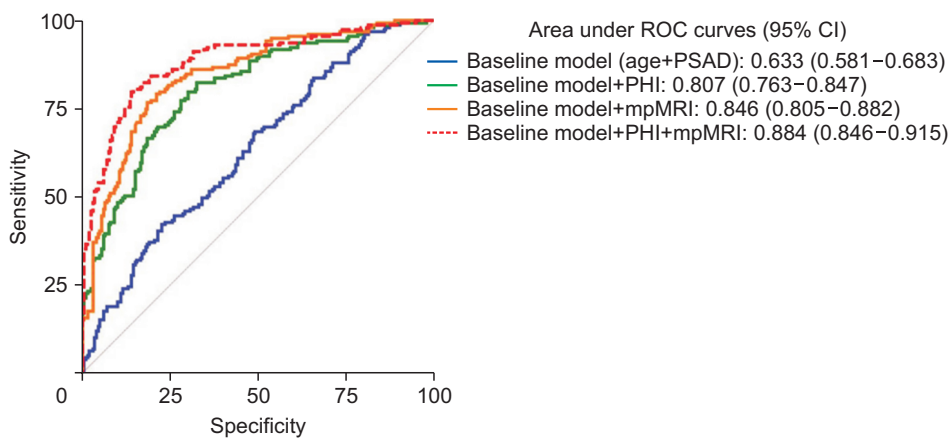


Fig. 2. Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis for the multivariable logistic regression models for the prediction of clinically significant prostate cancer on biopsy. CI: confidence interval, PSAD: prostate-specific antigen density, mpMRI: multiparametric magnetic resonance imaging, PHI: prostate health index.

Table 3. Diagnostic performance for clinically significant prostate cancer detection by different PHI cutoffs and PI-RADSv2 score

PHI	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Biopsy criteria by PHI		Biopsy criteria by PHI and PI-RADSv2 score	
					% biopsy avoided	% csPCa missed	% biopsy avoided	% csPCa missed
≥27	94.3%	23.1%	49.5%	83.6%	15.4%	5.7%	36.0%	4.7%
≥30	89.9%	30.7%	50.9%	79.2%	21.5%	10.1%	40.5%	6.7%
≥33	84.9%	37.7%	52.1%	75.8%	27.7%	15.1%	44.1%	7.8%
≥36	81.1%	47.2%	55.1%	75.8%	34.6%	18.9%	48.6%	9.2%
≥40	74.2%	58.8%	59.0%	74.1%	44.1%	25.8%	55.3%	12.0%

PHI: prostate health index, PI-RADSv2: Prostate Imaging Reporting and Data System version 2, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, csPCa: clinically significant prostate cancer.

수 있지만, 36%의 불필요한 생검을 피할 수 있다. PHI의 cutoff를 40까지 증가시킨다면, 불필요한 생검을 44.1%까지 피할 수 있게 되지만 25.8%까지 임상적으로 유의미한 전립선암을 놓칠 수 있다. 하지만, PI-RADSv2 3점 이상의 경우에 적용하면, 불필요한 전립선 생검을 55.3%까지 피할 수 있으며, 임상적으로 유의미한 전립선암을 놓칠 확률을 12.0%까지 낮출 수 있다.

고 찰

PSA 선별검사로 인한 전립선암의 조기 발견은 이로 인한 사망률을 감소시켰지만,¹⁶ 과잉 진단 및 과잉 치료의 문제를 제기하였다. 능동적 감시(active surveillance)는 임상적으로 무의미한 전립선암에 대한 치료 방법으로 고려되고 있지만,¹⁷ 15%–30%의 능동적 감시 환자 중에서 단기간 내에 Gleason 점수 upgrading이 보고되고 있으며, 이는 첫번째 조직검사에서 misclassification의 가능성을 암시한다.^{18–20} 따라서 임상적으로 유의미한 전립선암을 진단하기 위하여 다양한 biomarker들이 도입되었고,^{21,22} 이 연구에서는 임상적으로 유의미한 전립선암을 진단하

기 위한 기존의 방법들을 조합한 결과를 알아보고자 하였다. 이 연구 결과 나이, PSAD를 기본으로 한 모델에 PHI와 mpMRI의 조합을 더하였을 때 기본 모델에 PHI 또는 mpMRI를 단독으로 추가한 모델보다 통계적으로 유의하게 높은 AUC 값을 보여주었다. 이 논문의 연구진이 아닌, 이 연구는 임상적으로 유의미한 전립선암의 예측 향상을 위한 PHI와 PI-RADSv2의 조합의 임상적 유용성을 보고한 가장 큰 코호트 연구이다.

최근 mpMRI는 전립선암의 발견에 중요한 역할을 하고 있으며, Futterer 등²³은 처음 조직검사를 시행하는 환자 및 이전 생검에서 음성으로 확인된 환자에서 mpMRI를 이용한 임상적으로 유의미한 전립선암의 발견은 44%–87%, 음성예측률은 63%–98%라고 보고하였다. 이 연구에서도 PI-RADSv2 4–5점의 경우 임상적으로 유의미한 전립선암이 60.5%–89.6%에서 확인되었다. 하지만 임상적으로 유의미한 전립선암의 발견을 위한 mpMRI의 유용성에도 불구하고, 일부 연구에서는 mpMRI의 해석에 주의가 필요함을 설명하고 있다. Bryant 등²⁴은 mpMRI에서 의심스러운 병변이 보이지 않았을 때 체계적 전립선 생검을 시행하지 않는다면, 15.1%의 Gleason grade group 2 이상의

전립선암을 놓칠 수 있다고 보고하였다. 또한 Oishi 등²⁵은 mpMRI가 음성인 것과 관계없이, 특히 PSAD가 0.15 ng/mL/cc 이상일 경우에는 전립선 생검을 고려해야 한다고 주장하였다. 더욱이 Atan²⁶은 이전에 음성으로 확인된 환자가 재생검을 고려할 경우 mpMRI가 유일한 수단이 되어서는 안 되고, tPSA 이외에도 PSA 파생지표들, 특히 %fPSA가 재생검 전 고려되어야 된다고 보고하였다. 이를 종합하였을 때, mpMRI 단독으로는 임상적으로 유의미한 전립선암의 발견에 충분한 검사가 아니며, 이를 보완하기 위한 추가 방법이 필요함을 시사한다.

PHI는 mpMRI를 보완하여 불필요한 전립선 생검을 줄이고 임상적으로 유의미한 전립선암의 발견을 위한 biomarker로 고려할 수 있다. Loeb 등¹²에 따르면 PHI는 PSA 파생지표들과 비교하였을 때 임상적으로 유의미한 전립선암의 발견에 가장 높은 AUC를 보였고(AUCs: PHI, 0.698; %fPSA, 0.654; p2PSA, 0.550; and PSA, 0.549), 28.6 이하의 PHI에서 30.1%의 환자가 불필요한 생검을 피할 수 있었으며, 90%의 민감도를 보였다. 이 연구 결과에서도 PHI 27 이상에서 36.0%의 환자가 불필요한 생검을 피할 수 있었으며, 94.3%의 민감도를 보였다.

최근 Hsieh 등²⁷은 아시아 인구를 대상으로, 임상적으로 유의미한 전립선암의 발견에 PHI와 mpMRI의 조합에 대한 내용을 발표했다. 그들의 연구에 따르면, PHI의 cutoff를 30 이상으로 정하였을 때, 임상적으로 유의미한 전립선암의 예측에 대한 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률은 각각 91.7%, 43.6%, 33.3% 그리고 94.4%였다. 만약 PHI 30 이상 및 PI-RADS 3점 이상으로 한정하였을 경우 50%의 불필요한 생검을 피할 수 있지만, 4.2%의 임상적으로 유의미한 전립선암을 놓칠 수 있다. 이 연구에서 PHI의 cutoff를 27 이상으로 하였을 때 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률은 각각 94.3%, 23.1%, 49.5% 그리고 83.6%로 보고되었으며, 만약 PHI 27 이상 및 PI-RADS v2 3점 이상으로 한정하였을 경우 36%의 불필요한 생검을 피할 수 있지만, 4.7%의 임상적으로 유의미한 전립선암을 놓칠 수 있었다. 비록 4.7%의 임상적으로 유의미한 전립선암을 놓칠 수 있지만, 이에 대해 환자에게 설명 및 상의 후 환자의 동의 하에 조직검사를 시행하거나, 혹은 PSA 추적 관찰 후 상승할 경우 조직검사를 시행하는 방법을 고려해 볼 수 있다. 이 연구는 이전의 연구와 비슷한 결과를 보여주었으며, PHI와 mpMRI의 조합은 임상적으로 유의미한 전립선암의 진단에 효과적인 검사 방법임을 보

여주고 있다.

Druskin 등²⁸은 PHI, mpMRI, 이전 음성 생검 결과 등을 조합한 다른 진단 방법 조합에 대하여 보고하였다. 그 연구에서는 나이, 이전 음성 생검 결과를 기본 모델로 하였으며, AUC 값은 0.68이었다. 기본 모델에 PHI를 추가한 AUC 값은 0.79였고, 기본 모델에 PSAD와 PHI density (PHID)를 추가한 AUC 값은 각각 0.76, 0.82였다. 그들은 나이, 이전 음성 생검 결과 그리고 PI-RADS 점수를 조합한 기본 모델 또한 보고하였으며 AUC 값은 0.83이었다. 이 모델에 PSA 및 PHID를 추가한 AUC 값은 각각 0.85 및 0.90이었다. 이러한 연구 결과를 종합하였을 때 추후 환자의 임상 정보와 PHI, PI-RADSv2 점수 등을 조합하여 임상적으로 유의미한 전립선암의 예측에 대한 가장 효과적인 모델을 제시하는 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이러한 임상적 유용성에도 불구하고, 이 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 후향적 연구 설계로 인하여, 내재하는 구조적 편향(bias)이 있을 수 있다. 둘째, 이 연구의 코호트는 PSA가 상승한 인구 혹은 자신의 건강상태에 관심이 있는 인구를 대상으로 하였기 때문에 일반적인 인구를 대표한다고 보기 어렵다. 셋째, 이 연구의 코호트가 다른 연구들에 비해 규모가 크지만 일반화하기에는 적으며, 처음 생검 혹은 재생검과 같은 생검 프로토콜에 따른 차이는 반영하지 못하였다. 마지막으로, 생검 방법에 따라 임상적으로 유용한 전립선 암의 진단율에 차이가 있기 때문에, 포화 생체검사나 전립선 절제술 표본을 포함한 확증 연구가 필요하다.

결론

이 연구에서는 나이와 PSAD를 포함한 기본 모델에 PHI 및 mpMRI 모두 추가한 모델이 PHI 혹은 mpMRI 각각 추가한 모델보다 임상적으로 유의미한 전립선암의 예측에 더 높은 정확성을 보였다. PHI ≥ 27 및 PI-RADSv2 3점 이상으로 한정하였을 때 4.7%의 임상적으로 유의미한 전립선암을 놓칠 수 있지만, 36.0%의 불필요한 전립선 생검을 피할 수 있다. 비록 추가적인 연구가 필요하지만, PHI 및 mpMRI의 조합은 향후 불필요한 생검을 피하고, 임상적으로 유의미한 전립선암의 예측에 있어 유용할 것으로 보인다.

NOTES

• Conflicts of Interest: 저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

• Funding: 없음.

• ORCID

Wan Song: <https://orcid.org/0000-0003-0971-1805>

Chung Un Lee: <https://orcid.org/0000-0002-3030-0405>

Jae Hoon Chung: <https://orcid.org/0000-0002-9729-3457>

Minyong Kang: <https://orcid.org/0000-0002-6966-8813>

Hyun Hwan Sung: <https://orcid.org/0000-0001-9845-3742>

Hwang Gyun Jeon: <https://orcid.org/0000-0002-5613-8389>

Byong Chang Jeong: <https://orcid.org/0000-0002-5399-2184>

Seong Il Seo: <https://orcid.org/0000-0002-9792-7798>

Seong Soo Jeon: <https://orcid.org/0000-0002-3265-6261>

Hyun Moo Lee: <https://orcid.org/0000-0003-3969-4540>

REFERENCES

- Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem* 2013;59:306-14.
- Lepor A, Catalona WJ, Loeb S. The Prostate Health Index: its utility in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am* 2016;43:1-6.
- Dijkstra S, Mulders PF, Schalken JA. Clinical use of novel urine and blood based prostate cancer biomarkers: a review. *Clin Biochem* 2014;47:889-96.
- Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2] pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185:1650-5.
- Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, Mullane P, Chappidi M, Joo S, et al. Use of the Prostate Health Index for detection of prostate cancer: results from a large academic practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:228-33.
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378:1767-77.
- Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:438-50.
- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2021;79:243-62.
- 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.
- 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.
- 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.
- Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Wei JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. *J Urol* 2015;193:1163-9.
- de la Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et al. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naive men. *J Urol* 2015;194:65-72.
- Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, Horninger

- W, Klocker H, Bektic J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol* 2010;57:921-7.
15. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244-52.
16. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr follow-up of the european randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2019;76:43-51.
17. Tabayoyong W, Abouassaly R. Prostate cancer screening and the associated controversy. *Surg Clin North Am* 2015;95:1023-39.
18. 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.
19. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62:976-83.
20. Porten SP, Whitson JM, Cowan JE, Cooperberg MR, Shinohara K, Perez N, et al. Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. *J Clin Oncol* 2011;29:2795-800.
21. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-6.
22. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, Mullane P, Chappidi M, Joo S, et al. Prostate Health Index density improves detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int* 2017;120:793-8.
23. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, Emberton M, Giannarini G, Kirkham A, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;68:1045-53.
24. Bryant RJ, Hobbs CP, Eyre KS, Davies LC, Sullivan ME, Shields W, et al. Comparison of prostate biopsy with or without prebiopsy multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection: an observational cohort study. *J Urol* 2019;201:510-9.
25. Oishi M, Shin T, Ohe C, Nassiri N, Palmer SL, Aron M, et al. Which patients with negative magnetic resonance imaging can safely avoid biopsy for prostate cancer? *J Urol* 2019;201:268-76.
26. Atan A. Multiparametric prostatic MRI should not be the only method to decide re-biopsy in the patients who had a negative prostatic biopsy. *Int Urol Nephrol* 2019;51:1781-2.
27. Hsieh PF, Li WJ, Lin WC, Chang H, Chang CH, Huang CP, et al. Combining prostate health index and multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of clinically significant prostate cancer in an Asian population. *World J Urol* 2020;38:1207-14.
28. Druskin SC, Tosoian JJ, Young A, Collica S, Srivastava A, Ghabili K, et al. Combining Prostate Health Index density, magnetic resonance imaging and prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int* 2018;121:619-26.