



전립샘암 진단에서의 새로운 변화

What Are Some New Developments in Prostate Cancer Diagnosis?

박 서 용 · 이 현 무 | 성균관대의대 비뇨기과 | Seo Yong Park, MD · Hyun Moo Lee, MD

Department of Urology, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : besthml@medimail.co.kr

J Korean Med Assoc 2010; 53(2): 107 - 118

Abstract

The purpose of this article is to summarize up-to-date changes and policies in the diagnosis of prostate cancer. The triads of DRE (digital rectal examination), serum PSA (prostate specific antigen), and TRUS (transrectal ultrasound) that directed prostatic biopsy have been considered a gold standard in the early detection of prostate cancer. Even though PSA is a very useful test, its low specificity has made some controversy until now. Moreover, it is not verified whether PSA screening would contribute to the decline in prostate cancer mortality. TRUS directed prostate biopsy also has some criticisms. For example, appropriate number of biopsy core, determination of whether a patient should undergo a repeat biopsy and its timing remain controversial. This article presents guidelines on prostate cancer diagnosis with partial results of randomized controlled trials to verify aforementioned criticisms. Since recently published trials show different results regarding the impact of prostate cancer screening on mortality, further analyses are needed to determine the specific parameters for optimal screening (i.e. the age at which screening should begin, re-screening intervals, the age at which screening should be discontinued, and novel screening biomarkers). Unless a new and effective screening biomarker is discovered, PSA will maintain a superlative position for screening of prostate cancer. Hence, we have to find an optimal cut-off value of PSA derivatives for Korean people. With respect to prostate biopsy, current literatures support the use of more extensive biopsy techniques to increase the likelihood of prostate cancer detection.

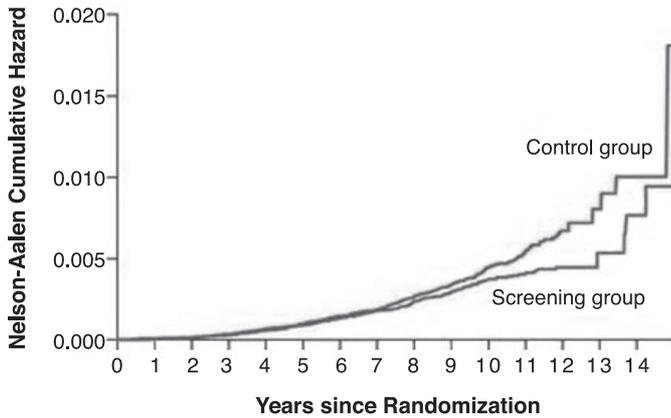
Keywords: Prostate cancer; Prostate-specific antigen; Mass screening; Mortality; Biopsy

핵심용어: 전립샘암; 전립샘특이항원; 집단 선별검사; 사망률; 생검

서론

전립샘암은 미국의 경우 2005년 연령표준화발생률이 인구 10만명당 152명으로 남성암 중 발생률이 가장 높은 암이며, 사망원인 중 두 번째로 흔한 암이다(1). 국내의 경우는 2005년 통계청 자료에 의하면 인구 10만명당 연령표준화발생률은 14.3명으로 미국보다는 훨씬 낮은 빈도

이기는 하나 위암, 폐암, 간암, 대장암에 이어 전체 남성암 발생에서 5위를 차지하고 있으며, 현재 급격히 증가하고 있는 암 중의 하나이다(2, 3). 1979년 Wang(4) 등이 처음으로 전립샘 조직에서 전립샘특이항원(prostate specific antigen, PSA)의 정제법을 소개한 후 미국의 경우 1988년부터 전립샘암의 선별검사로 전립샘특이항원검사의 사용이 급격히 증가해 왔다(5). 현재 전립샘암의 진단 방법은 혈중



No. at Risk

Screening group	65,078	58,902	20,288
Control group	80,101	73,534	23,758

Figure 1. The cumulative incidence of prostate cancer was 8.2% in the screening group and 4.8% in the control group. The rate ratio for death from prostate cancer in the screening group, as compared with the control group, was 0.80 (95% confidence interval [CI], 0.65 to 0.98; $p=0.04$). (Schroder, et al.(9) reproduced with permission of the publisher, NEJM).

전립샘특이항원수치 측정과 직장수지검사, 그리고 경직장 초음파 유도하 전립샘생검을 기본으로 하고 있다(6). 직장수지검사에 의한 임상적 T 병기, 술전 혈장 전립샘특이항원 수치, 그리고 생검에서 확인한 Gleason 분화도는 전립샘암 진단을 위해 필수적인 세 가지 요소임과 동시에 슬후 병기를 예측할 수 있는 중요한 정보이기도 하다(7). 하지만 아직까지도 전립샘암 선별검사를 통해 사망률을 감소시킬 수 있는지, 선별검사가 효과적이라면 언제부터 어떤 기준으로 진행하여야 하는지, 전립샘특이항원의 절단치는 얼마로 하는 것이 합당한지 등에 대해서는 많은 논란이 있다. 필자는 최근의 진료지침과 대규모 연구 결과를 토대로 상기의 논점에 대한 최근의 경향과, 더불어 전립샘암 진단의 최근 변화를 살펴보고자 한다.

전립샘특이항원 선별검사(screening)와 사망률 감소

선별검사의 최종 목적은 조기 진단을 통해 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)을 낮추는 것이다. 하지만 이러

한 목적에 효과적으로 부합하기 위해서는 몇 가지 조건을 충족해야 한다. 우선 질환 자체가 공중보건에 심각한 문제를 일으키며 또한 질환의 자연사가 알려져 있어야 한다. 둘째는 선별검사를 통해 질환을 조기 발견할 경우 치료 가능한 질환이어야 하며, 셋째, 선별검사는 납득할 만한 민감도와 특이도를 지녀야 한다. 넷째로 선별검사가 환자와 사회에서 수용할 수 있는 방법이어야 하며, 선별검사의 비용 또한 합리적이어야 한다. 마지막은 선별검사를 통해 질환을 조기 발견함으로써 건강 또는 공중보건의 개선효과를 보아야 한다는 점으로 선별검사의 가장 중요한 요건이라 할 수 있겠다(8). 전립샘암의 경우 조기 진단을 위한 전립샘

특이항원 선별검사가 실제로 전립샘암으로 인한 사망률을 감소시켰는지는 아직까지 불명확하다. 이에 대해서 최근 사망률 감소에 대해 조사한 두 개의 대규모 연구가 보고되었다. ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)(9)는 유럽 7개 국가 50~74세 연령층의 환자 182,000명을 평균 4년 간격으로 선별검사를 시행하는 조기 검진군과 선별검사를 하지 않는 대조군으로 무작위 배정하여 추적관찰한 연구로 2009년 그 결과를 보고하였다. 이 연구에서 생검의 적응증으로 정한 전립샘특이항원 절단치는 3ng/ml이 선택된 경우가 가장 많았다. 평균 8.8년(중앙값 9년)의 추적 관찰기간 동안 선별검사는 약 20% 정도의 사망률 감소효과를 가져오는 것으로 나타났으며, 이러한 사망률 감소는 선별검사 시행 후 약 7~8년이 지나면서 점차 가시화 되는 것으로 나타났다(Figure 1). 또한 선별검사를 통해 사망률을 감소시킬 수 있었던 연령층은 55~69세였으며, 50~54세와 70~74세 연령층에서는 선별검사를 통해 이득을 볼 수 없다고 하였다. 비록 전립샘특이항원 선별검사를 통해 사망률 감소효과를 확인하였지만 과잉 진단(즉, 평생 증상 없이 지낼 환자의 50%까지 불필요한 전립샘

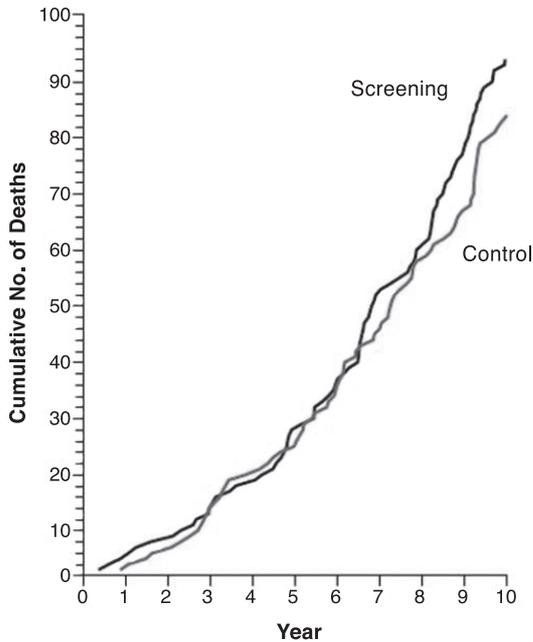


Figure 2. Number of prostate cancer deaths. Through 10 years, there was little difference between the two groups in terms of the proportion of deaths according to tumor stage. (Andriole, et al.(11) reproduced with permission of the publisher, NEJM).

생검을 진행)의 위험성 또한 상당히 증가하므로 전립샘특이항원 선별검사를 시행하기 전에 이득과 해에 대해서 환자에게 잘 설명하여야 한다고 권고하였다(10). 미국 남성 76,693명을 대상으로 한 PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening)(11) 연구는 무작위로 구분된 조기 선별검사군과 대조군을 10년간 추적 관찰하였으며, 선별검사군에서는 6년간 매년 전립샘특이항원검사를 시행하고 4년간 매년 직장수지검사를 시행하였다. 7년 추적관찰기간 이후 전립샘암으로 인한 사망률은 선별검사군과 대조군에서 10,000명당 각각 2.0명과 1.7명으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 대상 환자군의 자료 수집이 완전히 이루어지지지는 못했지만(67% 완료 시점) 10년 추적관찰에서도 두 군간에 질병 특이 사망률은 차이가 없는 것으로 나타났다(Figure 2). 이러한 결과는 ERSPC와는 상반되는데 이는 연구 과정상 몇 가지 차이점에 기인한다고 할 수 있다. 첫째, 4 ng/ml의 절단치가 ERSPC의 절단치인 3 ng/

ml보다 높아 민감도가 상대적으로 낮았고 둘째, 대조군에서 추적관찰기간동안 전립샘특이항원 검사를 시행받은 경우가 예상보다 많았으며 셋째, 무작위 분류 이전에 이미 약 44%의 대상자가 전립샘특이항원 검사를 한 번 이상 경험한 상태였다는 점이다. 넷째는 연구기간 동안의 눈부신 치료술기 발달은 양 군의 전립샘암 사망률을 현저히 줄여 선별검사의 효용성 정도를 약화시켰다는 점이다. 선별검사 과정을 거치지 않은 상태에서 전립샘암이 발견된 경우에도 수술적 처치를 받으면 그렇지 않은 군에 비해 사망률이 감소한다고 이미 알려져 있다(12). 마지막으로, 추적관찰 기간이 선별검사의 효용성을 보여줄 만큼 충분히 길지 못했다는 점을 생각할 수 있다. PLCO 연구에서 선별검사군의 추적관찰기간 중앙값은 6.3년, 대조군의 추적관찰기간 중앙값은 5.2년으로 ERSPC에 비해서 약 3년 정도 짧다는 점을 고려하면 2013년 연구를 종료할 때까지는 좀 더 추이를 지켜봐야만 하겠다.

선별검사 진료지침의 변화

전립샘암에 대한 진료지침은 각 기관에 따라 약간씩의 차이를 보이고 있다. 대부분의 지침은 선별검사에 따른 이득과 해를 모두 인식하면서도 선별검사를 통해 얻는 이점을 강조하는 반면, USPSTF (United States Preventive Services Task Force)의 경우는 선별검사의 이점이 명확히 정립되지 못한 상황에서 선별검사를 시행하는 것은 여러 가지 위해만 초래할 여지가 있다고 경고하였다. American Urologic Association PSA Best Practice Policy 2009에서는 과거의 진료 지침과 비교해 두 가지 큰 변화가 관찰되는데, 그 중 하나는 전립샘특이항원 선별검사 시기를 기존의 50세에서 40세로 앞당겼다는 점이고, 다른 하나는 생검의 적응증이 되는 명확한 전립샘특이항원 절단치는 더 이상 추천되지 않는다고 명시했다는 점이다. 더불어 전립샘생검은 전립샘특이항원과 직장수지검사 결과에만 의존해서는 안되며, 환자 연령, 가족력, 인종, 전체 또는 유리 전립샘특이항원수치, 전립샘특이항원밀도(PSA density, PSAD), 전립샘특이항원속도(PSA velocity, PSAV), 전립샘생검의 과거력, 그

**Table 1.** Up-to-date guidelines on prostate cancer screening

Guideline	Baseline PSA/DRE		Recommendations
	Start (years)	Interval	
AUA 2009*	At 40	According to initial results	No longer recommends a single threshold value of PSA and individualized risk assessment is needed
EAU 2009	At 45	Every 2~4 yrs	PSA threshold level of 2.5~3.0 ng/ml and PSAV > 0.6 ng/ml/yr are reasonable
NCCN 2009	At 40	Annually	Risk-based screening algorithm, including family history, race, and age. PSA threshold level of 2.5 ng/ml and PSAV ≥ 0.35 ng/ml/yr in men with PSA < 4 ng/ml
ACS 2009	At 50	Annually	Life expectancy of at least 10 years Earlier age in patients with high risk
USPSTF 2008	Not recommended		PSA screening is associated with psychological harms, and its potential benefits remain uncertain - Obscure efficacy in men ≤ 75 yrs - Against screening in men ≤ 75 yrs

* AUA 2009 refer to the AUA Best Practice Statement 2009

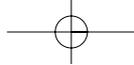
PSA: prostate-specific antigen, PSAV: PSA velocity, DRE: digital rectal examination, AUA: American Urologic Association, EAU: European Urology, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, ACS: American Cancer Society, USPSTF: United States Preventive Services Task Force

리고 동반질환 등 여러 가지 인자를 고려하여 환자마다 개별적인 접근을 해야 한다고 권고하였다(13). 전립샘특이항원 선별검사를 40세 이후로 늦춘 데에는 몇 가지 이유를 들어 설명하였다. 첫째, 60세 이하의 젊은 연령에서는 가족력이나 인종 심지어 직장수지검사 소견 등보다 기저(baseline) 전립샘특이항원수치가 동일 연령층의 전립샘특이항원 중앙값과 비교하여 높은지 여부가 예후를 예측하는데 더 강력한 인자라는 점이다(14, 15). 가령 40대의 남성에서 기저 전립샘특이항원수치가 동일 연령층의 중앙값인 0.6~0.7 ng/ml보다 높을 경우 전립샘특이항원속도도 빠르고 또한 예후도 나쁠 것임을 예측할 수 있다. 둘째, 젊은 층에서는 노령층에 비해 양성 전립샘비대증의 빈도가 적으므로 전립샘특이항원 측정시 이로 인한 영향을 적게 받는다는 점이다. 셋째는 50세 이후 매년 전립샘특이항원을 측정하는 것과 비교하여 40대에 기저 전립샘특이항원을 측정한 이후 간격을 늘려서 전립샘특이항원을 추적관찰하는 것이 전립샘특이항원의 검사 회수 및 생검의 회수를 줄여 경제적인 면에서 뒤지지 않는다고 보고된 바 있고(16), 향후 전립샘특이항원속도 측정시에도 도움을 받을 수 있다는 점이다. 넷째는 젊은 연령층이 노령에 비해 치료 가능한 질환일 가능성이 크고 치료 후 예후도 좋을 것으로 기대 된다는 점이다(17, 18). 마지막으로 조기에 시행한 전립샘특이항원 검사에서 전립샘암의 위험도가 높을 것으로 생각되는 경우 화학

적 예방법도 고려해 볼 수 있다는 장점을 들어 선별 검사의 시작연령을 낮추었다고 설명하였다(19). 현재 각 기관에서의 진료지침 차이를 Table 1에서 정리하였다.

전립샘특이항원 절단치(cut-off value) 및 해석시 주의사항

전립샘특이항원수치가 높아질수록 고위험군의 전립샘암이 발생할 가능성은 커지지만 아직까지 전립샘암을 배제할 수 있는 안전한 전립샘특이항원수치는 없다. 절단치를 4.0 ng/ml로 사용하는 것이 초기에는 널리 받아들여져 왔지만 50세 이상 남성의 경우 직장수지검사서 이상 소견이 없는 경우에도 전립샘특이항원수치가 0~2 ng/ml, 2~3 ng/ml, 3~4 ng/ml일 때 생검에서 암이 관찰되는 경우가 각각 12%, 24%, 27%에 이르며(전립샘특이항원이 0.5 ng/ml 이하일 경우에도 6.6%에서 전립샘암이 발견), 이 중 약 10~25%는 분화도가 나쁜 암으로 보고하고 있어 전립샘특이항원 절단치를 낮추려는 움직임은 어쩌면 당연한 과정이라 할 수 있다(20). Catalonia(21) 등은 절단치를 4.0 ng/ml에서 2.5 ng/ml로 낮출 경우 전립샘에 국한된 암의 비율이 70%에서 81%로 높아짐을 보고하였으며, Schroder(22) 등은 절단치를 2.0 ng/ml로 낮출 경우 전립샘에 국한된 암을 62%에서 84%로 높여 잠재적으로 치료 가능한 환자를 놓칠



What Are Some New Developments in Prostate Cancer Diagnosis?

Table 2. Comparisons of age-specific PSA reference ranges in each country

Age (years)	Age-specific PSA reference range (ng/ml)			
	Caucasian (43)	Japanese (74)	Chinese (75)	Korean (25)
40~49	≤2.5	≤2.0	≤1.2	≤1.9
50~59	≤3.5	≤3.0	≤2.4	≤2.4
60~69	≤4.5	≤4.0	≤3.2	≤3.6
70~79	≤6.5	≤5.0	≤3.4	≤5.2

PSA: prostate-specific antigen

확률을 줄일 수 있다고 하였다. 또한 Punglia(23) 등은 일정한 절단치에서 일반적으로 보고되는 민감도와 특이도에 검증 편견(verification bias)이 작용하기 때문에 이러한 편견을 수학적 방법으로 교정할 경우 원래보다 민감도는 작아지고 특이도는 커진다고 보고하면서 4.0 ng/ml을 절단치로 하면 기존의 생각보다 훨씬 많은 전립샘암 환자를 놓치게 되므로 절단치를 2.6 ng/ml로 낮출 것을 주장하였다. 반면 절단치를 낮추게 되면 임상적으로 의미없는 전립샘 종양에 대한 과잉진료의 위험성이 있고(23) 거짓양성의 증가에 따른 의료비용이 증가하며, 궁극적으로 절단치를 낮춤으로써 질병의 자연사를 개선시킨다는 증거가 없다는 점을 들어 아직은 시기상조라고 말하는 보고도 있다(24). 한국 남성의 경우를 보면 서구인들에 비해 전립샘의 크기가 작으며, 전립샘특이항원수치도 서구인에 비해 낮으므로(Table 2) 전립샘특이항원 절단치를 낮추어야 한다는 주장(25)이 있는 반면, 조(26) 등은 전립샘특이항원수치가 전립샘생검 환자 수에 미치는 영향을 조사하였을 때, 50~79세 한국인 남성에서 전립샘특이항원 절단치를 4 ng/ml에서 3 ng/ml과 2.5 ng/ml로 낮추었을 때 전립샘생검을 시행하여야 할 환자수는 각각 1.75배와 2.49배로 급격히 증가한다고 보고하면서 절단치를 낮추는 일에 신중을 기해야 한다고 보고한 바 있다.

전립샘특이항원은 전립샘에 특이적이지만 전립샘암에는 특이적이지 못해 전립샘염, 양성 전립샘비대증, 전립샘 손상, 경색 등의 양성 질환과 경우에 따라 전립샘마사지나 사정, 생검과 같은 전립샘에 대한 인위적 조작 후에도 수치가 증가할 수 있다는 점은 잘 알려져 있다(27, 28). 약물 복용에도 영향을 받아 5알파 환원효소 억제제는 12개월 사용시

약물 용량에 상관없이 전립샘특이항원을 약 50%까지 감소시키며(29) 혈액투석이나 복막투석은 전체 전립샘특이항원은 변화시키지 않지만 우리 전립샘특이항원은 변화시키므로 투석 환자에서 우리 전립샘특이항원 측정은 의미가 없는 것으로 알려져 있다(30). 더불어

전립샘특이항원은 검사 기계에 따라 결과값에 10% 이상 차이를 보일 수 있고(31) 검사 시기에 따라 일중 변화도 상당하므로 전립샘특이항원 검사 결과를 판독할 때는 세심한 주의를 요한다.

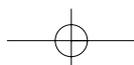
전립샘특이항원의 파생물들

전립샘특이항원의 한계를 극복하기 위한 방법으로 민감도를 높이는 방법은 전립샘특이항원속도 측정, 젊은 연령층에서 전립샘특이항원 절단치를 낮추는 방법 등이 있고, 특이도를 높이는 방법으로는 고령의 연령층에서 전립샘특이항원 절단치를 높이고, %free PSA 측정, 전립샘특이항원밀도의 활용 등이 있다.

1. 전립샘특이항원속도 (PSA Velocity, PSAV)

Carter(32) 등은 전립샘특이항원이 4 ng/ml 이상인 대상에서 1년에 0.75 ng/ml 이상 증가할 경우 전립샘암을 선별하는 유용한 지표로 쓰일 수 있으며 암의 성장에 대한 더욱 정확한 정보를 얻을 수 있다고 제안하였다.

이후 전립샘특이항원이 4~10 ng/ml일 경우 암 진단을 위한 전립샘특이항원속도의 절단치를 0.75 ng/ml/yr로 하고, 정확한 전립샘특이항원속도 측정을 위해 최소 18개월 이상의 기간 동안 최소 3회 이상 측정할 것을 권고하였지만 전립샘특이항원이 4 ng/ml 미만일 경우는 민감도가 급격히 떨어져 그 효용성에는 논란이 있어 왔다(33, 34). 최근의 여러 보고에서는 전립샘특이항원이 4 ng/ml 이하인 젊은 환자의 경우 전립샘특이항원속도의 절단치를 0.4 ng/ml/yr로 낮춰야 한다고 보고하고 있으며(35~37) Moul(35) 등은





연령층을 보장하여 40~59세에서는 0.25 ng/ml/yr, 60~69세에서는 0.5 ng/ml/yr, 그리고 70세 이상에서는 0.75 ng/ml/yr가 합당한 절단치라고 제안하기도 하였다(35). 하지만 전립샘특이항원속도는 근본적으로 전립샘특이항원에서 파생된 방법이어서 분명한 한계를 지니고 있다. ERSPC와 PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)에서는 전체 전립샘특이항원이 있을 경우 전립샘특이항원속도는 암을 발견할 수 있는 독립인자가 되지 못한다고 보고 하였다(37, 38).

2. 전립샘특이항원밀도 (PSA Density, PSAD)

전립샘암과 전립샘비대증의 감별력을 증대시키기 위해 Benson(39) 등은 전립샘특이항원을 경직장초음파검사로 측정된 전립샘 용적으로 나눈 전립샘특이항원밀도를 제안하였고, 이후 Seaman(40) 등은 전립샘특이항원이 4~10 ng/ml 이상인 대상에서 직장수지검사에서 이상 소견이 없더라도 전립샘특이항원밀도가 0.15 ng/ml/cm³ 이상일 경우 전립샘생검을 시행하여야 한다고 주장하였다. 또한 암이 없는 경우 혈중 전립샘특이항원의 대부분은 말초대가 아닌 이행대 상피세포에서 생성된다는 점에 착안하여 이행대 용적을 적용한 이행대밀도(transition zone PSAD, TZPSAD)도 제안되었는데(41), 첫 생검에서 음성으로 나왔던 대상에서 반복 전립샘생검을 할 경우 이행대밀도가 0.2 ng/ml/cm³ 이상이면 암을 발견할 확률이 3배 더 높아진다고 하였다(42). 하지만 전립샘특이항원밀도와 이행대밀도는 몇 가지 제한점을 지니고 있는데, 우선 전립샘특이항원을 분비하는 상피세포와 기질세포의 비율은 개인차가 10배까지 생길 수 있기 때문에 같은 크기의 전립샘도 상피세포의 비율에 따라 전립샘특이항원의 분비량은 차이가 있을 수 있으며, 전립샘 모양의 개인차로 크기 측정에 오차가 따르고 또한 검사자간의 차이로 재연성에 영향을 받을 수 있다는 점이다. 더불어 첫 번째 전립샘생검에서 암을 놓지는 큰 이유 중의 하나는 전립샘이 크다는 점인데 전립샘특이항원밀도가 높은 사람의 경우 전립샘 크기가 상대적으로 작은 경우가 많고 이러한 점이 선택 편견으로 작용할 수 있다는 제한점이 있다.

3. 전립샘특이항원 연령별 참고치

(Age-specific PSA Reference Range)

혈중 전립샘특이항원은 나이가 증가함에 따라 높은 수치를 나타내기 때문에 모든 연령에서 동일한 전립샘특이항원 절단치를 사용할 경우 젊은 연령에서는 민감도가 떨어져 임상적으로 유의한 암을 놓칠 위험이 있으며, 고령에서는 특이도가 떨어져 불필요한 생검을 받아야 하는 문제점이 발생한다(43, 44). Oesterling(43) 등은 연령의 증가에 따라 0.4 ng/ml/yr의 속도로 전립샘특이항원수치가 증가 한다고 하였으며, Partin(45) 등은 연령별 참고치를 적용하여 60세 미만에서는 18%의 암을 더 발견할 수 있었으며 60세 이상에서는 22%의 전립샘암을 놓쳤지만 이들 암의 95%가 국소적이며 Gleason 점수 7점 이하로 양호한 조직형이어서 임상적 중요성은 없다고 하였다. 반면, 연령별 참고치를 사용할 경우 고령의 대상에서는 적지 않은 수에서 임상적으로 유의한 암을 간과하게 된다고 보고하면서 반론을 펼치는 경우 역시 많은 것이 현실이다(21, 46). 현재 보고된 서양과 동양인의 연령별 참고치를 Table 2에 정리하였다.

4. 전립샘 특이항원의 상대적 비율 %free PSA

(free/total PSA)

전립샘암 세포가 정상 전립샘 상피세포에 비해 더 많은 전립샘특이항원을 생산하는 것은 아니지만 전립샘암에서 생성된 전립샘특이항원은 단백분해효소작용(proteolytic processing)에 의해 다량이 혈중으로 분비되는 것으로 알려져 있으며, 따라서 혈중에는 단백분해효소 억제제(α 1-antichymotrypsin, α 2-macroglobulin, α 1-protease inhibitor)와 결합된 복합 전립샘특이항원이 증가하는 것으로 알려져 있다(47~49). 이 점을 이용하여 유리 전립샘특이항원과 복합 전립샘특이항원의 비율을 측정하는 %free PSA 개념이 등장하였다. Catalona(50) 등은 직장수지검사서 정상인 50~75세 연령층 대상 773명을 대상으로 시행한 전향적 다기관 연구에서 전립샘특이항원이 4~10 ng/ml 일 경우 %free PSA 절단치를 25%로 설정하면 95%의 암을 발견하면서도 20%의 불필요한 생검을 피할 수 있다고 하였다. 동시에 %free PSA의 절단치 25%는 대상의 연령이나



What Are Some New Developments in Prostate Cancer Diagnosis?

Table 3 Prostate biopsy indications

**In patient more than 50 years old with more than 10 year life expectancy
(age > 45 if strong family history of African American)**

1. DRE (+)
2. PSA > 4 ng/dL regardless of age
3. consider biopsy if PSA > 2.5~3.0 ng/ml (age < 60~65years)
4. PSAV > 0.75 ng/dL/yr
5. % free PSA : > 25% no biopsy
10~15% consider biopsy
< 10% biopsy
6. repeat biopsy 3~6mo after diagnosis of ASAP
:high grade PIN is no longer considered an indication for re-biopsy

PSA: prostate-specific antigen, PSAV: PSA velocity, DRE: digital rectal examination, ASAP: atypical small acinar proliferation, PIN: prostate intraepithelial neoplasia

전립샘 크기에 상관없이 사용할 수 있다고 하였다. Catalona(51) 등은 이전의 보고에서는 크기가 절단치에 영향을 미칠 수 있다고 판단하여 전립샘 크기가 40 cm³ 이상일 경우 절단치를 23%로 정하면 민감도는 90%를 유지하면서 31%의 불필요한 생검을 피할 수 있고, 40 cm³ 미만일 경우 절단치를 14%로 하여 76%의 불필요한 생검을 피할 수 있다고 보고한 바 있었다. 전립샘특이항원수치가 4~10 ng/ml 일 경우 %free PSA는 특이도를 높여 불필요한 생검을 줄여 주는 것으로 보이지만 4 ng/ml 미만일 경우에는 그 효과가 상당히 줄어드는 것으로 보인다(52, 53). 한편 일부에서는 복합 전립샘특이항원(complex PSA, cPSA)을 측정하는 방법을 제시하기도 하였는데 %free PSA와 비교하여 큰 차이는 없는 것으로 보고되고 있다(54).

5. 새로운 표지자

전립샘특이항원의 낮은 특이도를 보완 또는 대체하고자 하는 노력의 일환으로 현재 proPSA, iPSA, BPSA, hK2, prostate cancer gene 3 (PCA3), early prostate cancer antigen-2 (EPCA-2), TMPRSS2-ERG 유전자 융합, α -methylacryl-CoA recombomase (AMACR), prostate cancer-specific autoantibody 등 새로운 표지자를 찾는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 이 중 PCA3은 혈액에서 검출하는 전립샘특이항원과는 달리 전립샘마사지 후 요 침전물에서 검출할 수 있다는 특징이 있고(55), EPCA-2는 국소 전립샘암과 국소진행성 전립샘암을 감별하는 데 있어 비교적 높은

정확도를 보인다고 보고되고 있다(56).

직장수지검사

현재 전립샘특이항원이 전립샘암 선별검사를 위한 가장 좋은 도구이고 직장수지검사를 더함으로써 민감도를 증가시킬 수 있으므로 두 검사를 동시에 시행하는 것이 전립샘암 선별검사에서 널리 받아들여지고 있는 방법이다(6, 57). 하지만 2009년 ERSPC는 8년간의 추적관찰 자료를 토대로 직장수

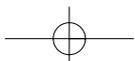
지검사의 시행 유무는 전립샘특이항원 검사 단독과 비교하여 전립샘암 발견율에 영향을 주지 못한다고 보고하기도 하였다(58). 최근의 보고가 흥미롭기는 하지만 술기의 간편함과 병기 예측에 도움이 된다는 점, 그리고 경우에 따라 직장암과 같은 추가 병변을 발견할 수도 있다는 점 등을 생각하면 두 검사는 동시에 시행하는 것이 합리적인 것이다.

경직장초음파 유도하 전립샘생검

영상의학기술의 발달에 부흥하여 최근 endorectal MRI/MRS (magnetic resonance imaging/spectroscopy)(59, 60), 조영증강한 초음파(contrast-enhanced color Doppler ultrasound) 및 elastography(61, 62) 등이 전립샘암 발견에 도움이 되는 것으로 보고되고 있다. 하지만 비용 증가의 문제와 거짓양성이 적지 않다는 점에서 아직까지는 전립샘특이항원과 직장수지검사가 선별과정에서의 기본적인 검사로, 진단과정에서는 경직장초음파 유도하 전립샘생검을 시행하는 것이 널리 받아들여지고 있다(6, 63). 일반적인 전립샘생검의 적응증을 Table 3에 정리하였다.

1. 전립샘생검시 적합한 조직채취 개수

적합한 전립샘생검 개수에 대해서는 아직까지 논란이 있지만 대부분의 연구들은 기존의 6부위(sextant) 생검과 비교하여 생검 개수를 늘릴수록 민감도가 높아지는 것으로 보고하였다. Presti(64, 65) 등은 8부위 생검을 통해 약 20%





의 진단을 향상을 보고하였으며, 이후 12부위 생검을 통해 22%의 진단을 향상을 보고하였다. PSA 값이 20 ng/ml 이상이거나 직장수지검사에서 이상소견이 보이면 6부위 생검을 하여도 무방하지만 전립샘 크기가 45 cm³이고 이행대 용적 22.5 cm³ 이상일 경우 반드시 확장(extended) 전립샘 생검을 시행할 것을 권하고 있다(66, 67). 2009년 EAU (European Urology) 진료지침에 따르면 전립샘 크기가 30~40 cm³ 일 경우 적어도 8부위 이상의 확장 전립샘생검을 추천하고 있으며, 과거 수 회의 생검에서 음성이었으나 지속적으로 전립샘특이항원이 상승되어 있는 환자에서는 20군데 이상에서 조직을 채취하는 포화(saturation) 전립샘 생검이 도움을 줄 수 있다고 하였다.

2. 전립샘 재생검

Djavan(68, 69) 등은 첫 생검과 재생검(repeat biopsy) 시 임상적 국소암의 비율이 각각 64%와 67.5%로 유사하다고 하였으며, 네 번까지 생검을 진행하였을 때 첫 번째와 두 번째 생검에서의 국소암의 비율과 Gleason 점수는 유사하였지만 세번째 생검부터는 국소암의 비율, Gleason 점수, 암의 용적 모두 유의하게 낮아진다고 하였다. 두번의 6부위 생검만으로도 90% 이상의 전립샘암을 발견할 수 있음이 알려져 있으므로(70) 현재의 확장 생검법에서 두 번의 생검을 거친다면 생명을 위협하는 암을 놓칠 가능성은 거의 없어 보인다. 첫 전립샘생검에서 이행대 부위의 생검이 필요한 것은 아니지만 재생검시에는 이행대 부위에서 전립샘암이 발견되는 경우가 많으므로 이행대 생검이 필요하다(63). 첫 전립샘생검에서 비정형샘(atypical small acinar proliferation, ASAP)이 확인되면 재생검시 30~50%에서 암을 발견할 수 있으므로 재생검이 반드시 필요한 것으로 보고되고 있다(71, 72). 하지만 고등급의 PIN (high grade prostate intraepithelial neoplasia, HGPIN)은 재생검에서 전립샘암이 발견될 확률이 다른 일반적인 경우와 유사하므로 첫 전립샘생검이 적절한 방법이었다면 HGPIN이 재생검의 적응증은 아니라고 보고되고 있다(71). 다만, 여러개의 생검 검체에서 광범위하게 HGPIN이 존재할 경우 재생검이 필요할 수 있다고 하였다(73). 현재, 재생검까지의 기간은 6~12

개월 정도의 간격이 권장되고 있다.

결론

전립샘암 선별검사를 통한 전립샘암의 조기 진단이 이득이 될 지, 해가 될 지 아직까지도 명확하지 않고 전립샘특이항원의 절단치, 선별검사의 시기, 방법 등에 대해서 명확히 정립되어 있지는 않지만 아직까지는 전립샘특이항원과 직장수지검사가 전립샘암 진단 검사로서 중추적 역할을 담당하고 있는 것이 사실이다. 전립샘암의 선별검사에 있어 기준이 되는 전립샘특이항원의 절단치를 찾는 노력은 분명 중요하며 한국인의 실정에 맞는 적절한 기준을 정하는 일은 더욱 중요하다. 하지만 전립샘암의 긴 자연사를 생각할 때 일률적인 접근보다는 환자 개개인의 상황에 맞추어 선별검사를 시행하는 것이 바람직해 보인다.

전립샘생검의 경우는 6부위 생검보다는 확장 생검을 시행하는 것이 진단율을 높일 수 있으며, 특히 전립샘의 크기가 클 경우 확장 생검의 필요성은 증가한다.

참고문헌

1. National Cancer Institute Surveillance epidemiology and End Results Program. Cancer statistics review-Browse the Tables and Figures-Prostate annual incidence rate. Accessed at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php on 4 December 2009.
2. Korean National Statistical Office. The incidence of cancer statistics, 2002-2005. Seoul: Korean National Statistical Office 2005.
3. Sim HG, Cheng CW. Changing demography of prostate cancer in Asia. *Eur J Cancer* 2005; 41: 834-845.
4. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-163.
5. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *Jama* 1995; 273: 548-552.
6. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. Cancer screening in the United States, 2007: a review of current guidelines, practices, and prospects. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 90-104.
7. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI,



- Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-848.
8. Nielsen C, Lang RS. Principles of screening. *Med Clin North Am* 1999; 83: 1323-1337, v.
 9. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Maattanen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-1328.
 10. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, de Koning HJ. Lead times and overdetec-tion due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868-878.
 11. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310-1319.
 12. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781-789.
 13. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor AO, Stanford JL, Zietman A, Carroll P. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009; 182: 2232-2241.
 14. Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ, Suarez BK, Nadler RB. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology* 2006; 67: 316-320.
 15. Antenor JA, Han M, Roehl KA, Nadler RB, Catalona WJ. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol* 2004; 172: 90-93.
 16. Ross KS, Carter HB, Pearson JD, Guess HA. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *Jama* 2000; 284: 1399-1405.
 17. Carter HB, Epstein JI, Partin AW. Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease. *Urology* 1999; 53: 126-130.
 18. Smith CV, Bauer JJ, Connelly RR, Seay T, Kane C, Foley J, Thrasher JB, Kusuda L, Moul JW. Prostate cancer in men age 50 years or younger: a review of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research multicenter prostate cancer database. *J Urol* 2000; 164: 1964-1967.
 19. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Klein EA. Chemoprevention of prostate cancer. *J Urol* 2009; 182: 499-507; discussion 8.
 20. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-2246.
 21. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalho GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000; 55: 791-795.
 22. 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: 806-812.
 23. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003; 349: 335-342.
 24. Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 192-199.
 25. Choi YD, Kang DR, Nam CM, Kim YS, Cho SY, Kim SJ, Cho IR, Cho JS, Hong SJ, Ham WS. Age-specific prostate-specific antigen reference ranges in Korean men. *Urology* 2007; 70: 1113-1116.
 26. Cho JS, Kim SI, Kim SJ, Kim YS, Kim CI, Kim HS, Hong SJ. Lowering prostate-specific antigen threshold for prostate biopsy in Korean men: Impact on the number needing biopsy. *Korean J Urol* 2007; 49: 118-121.
 27. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-923.
 28. Klein LT, Lowe FC. The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 293-297.
 29. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1185-1191.
 30. Tzanakis I, Kazoulis S, Girousis N, Kagia S, Spandidakis V, Karefillakis N, Georgila M, Cristoulakis I, Hatzilias P, Kallivretakis N. Prostate-specific antigen in hemodialysis patients and the influence of dialysis in its levels. *Nephron* 2002; 90: 230-233.
 31. Slev PR, La'ulu SL, Roberts WL. Intermethod differences in



- results for total PSA, free PSA, and percentage of free PSA. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 952-958.
32. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama* 1992; 267: 2215-2220.
 33. Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, Schroder FH. Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). *Urology* 2004; 63: 309-313; discussion 13-15.
 34. Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml. *Urology* 2002; 59: 889-893; discussion 93-94.
 35. Moul JW, Sun L, Hotaling JM, Fitzsimons NJ, Polascik TJ, Robertson CN, Dahm P, Anscher MS, Mouraviev V, Pappas PA, Albala DM. Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening. *J Urol* 2007; 177: 499-503; discussion-4.
 36. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1521-1527.
 37. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004; 351: 125-135.
 38. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 398-403.
 39. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815-816.
 40. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 653-663.
 41. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 1999; 54: 846-852.
 42. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. *J Urol* 2004; 171: 1850-1854.
 43. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama* 1993; 270: 860-864.
 44. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993; 150: 1837-1839.
 45. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol* 1996; 155: 1336-1339.
 46. Reed A, Ankerst DP, Pollock BH, Thompson IM, Parekh DJ. Current age and race adjusted prostate specific antigen threshold values delay diagnosis of high grade prostate cancer. *J Urol* 2007; 178: 1929-1932; discussion 32.
 47. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 100-105.
 48. Lilja H. Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha 1-antichymotrypsin. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 681-686.
 49. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994; 344: 1594-1598.
 50. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama* 1998; 279: 1542-1547.
 51. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *Jama* 1995; 274: 1214-1220.
 52. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2.6 to 4.0 ng./ml. range. *J Urol* 2002; 168: 922-925.
 53. Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, Rittenhouse HG, Wildhagen MF, Roobol MJ, Schroder FH. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol* 2004; 171: 2245-2249.
 54. Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/mL range of total PSA. *BJU Int* 2004; 94: 47-50.
 55. Kirby RS, Fitzpatrick JM, Irani J. Prostate cancer diagnosis in the new millennium: strengths and weaknesses of prostate-specific antigen and the discovery and clinical evaluation of

What Are Some New Developments in Prostate Cancer Diagnosis?



- prostate cancer gene 3 (PCA3). *BJU Int* 2009; 103: 441-445.
56. Paul B, Dhir R, Landsittel D, Hitchens MR, Getzenberg RH. Detection of prostate cancer with a blood-based assay for early prostate cancer antigen. *Cancer Res* 2005; 65: 4097-4100.
 57. Schmid HP, Riesen W, Prikler L. Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 71-78.
 58. Gosselaar C, Roobol MJ, van den Bergh RC, Wolters T, Schroder FH. Digital Rectal Examination and the Diagnosis of Prostate Cancer-a Study Based on 8 Years and Three Screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2009; 55: 139-147.
 59. Cirillo S, Petracchini M, Della Monica P, Gallo T, Tartaglia V, Vestita E, Ferrando U, Regge D. Value of endorectal MRI and MRS in patients with elevated prostate-specific antigen levels and previous negative biopsies to localize peripheral zone tumours. *Clin Radiol* 2008; 63: 871-879.
 60. Lawrentschuk N, Fleshner N. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int* 2009; 103: 730-733.
 61. Pallwein L, Mitterberger M, Pelzer A, Bartsch G, Strasser H, Pinggera GM, Aigner F, Gradl J, Zur Nedden D, Frauscher F. Ultrasound of prostate cancer: recent advances. *Eur Radiol* 2008; 18: 707-715.
 62. Sen J, Choudhary L, Marwah S, Godara R, Marwah N, Sen R. Role of colour Doppler imaging in detecting prostate cancer. *Asian J Surg* 2008; 31: 16-19.
 63. Prostate cancer early detection. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2: 190-207.
 64. Presti JC, Jr., Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163: 163-166; discussion 6-7.
 65. Presti JC, Jr., O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 2003; 169: 125-129.
 66. Guichard G, Larre S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, Allory Y, Patard JJ, Vordos D, Hoznek A, Yiu R, Salomon L, Abbou CC, de la Taille A. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007; 52: 430-435.
 67. Djavan B, Zlotta AR, Ekane S, Remzi M, Kramer G, Roumeguere T, Etemad M, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate Cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur Urol* 2000; 38: 218-224.
 68. Djavan B, Mazal P, Zlotta A, Wammack R, Ravery V, Remzi M, Susani M, Borkowski A, Hruby S, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European Prostate Cancer Detection study. *Prostate* 2001; 47: 111-117.
 69. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 2001; 166: 1679-1683.
 70. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002; 167: 2435-2439.
 71. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005; 173: 70-72.
 72. Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Troncoso P, Babaian RJ. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology* 2002; 60: 836-840.
 73. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol* 2006; 175: 121-124.
 74. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N, Jacobsen SJ, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol* 1995; 75: 347-353.
 75. He D, Wang M, Chen X, Gao Z, He H, Zhou HE, Wang W, Chung LW, Nan X. Ethnic differences in distribution of serum prostate-specific antigen: a study in a healthy Chinese male population. *Urology* 2004; 63: 722-726.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근에 우리나라 남성의 암 중에서 가장 빠르게 증가하고 있어 많은 국민들도 관심을 가지고 있는 전립샘암의 진단에서 그 간 변화된 거의 모든 방법들을 객관적인 문헌 고찰을 통해서 광범위하고 자세하게 소개한 논문이다. 전립샘암의 진단에서 아직까지는 가장 중요한 검사는 PSA(혈청전립선특이항원)이며 이러한 PSA 검사는 구미의 경우에 현재 선별시기는 점점 나이가 젊어져 40대에 시행하고 있고 그 기준치도 과거의 4ng/ml 보다는 낮아져 2.5~3ng/ml로 시행하는 경향이 있다. 아직까지는 전립샘암의 선별검사는 사망률을 낮춘다는 유럽의 결과와 별로 사망률을 낮추지 못한다는 미국의 결과가 공존하나 연구의 내용 상에 있어서는 유럽의 전립샘암선별검사가 전립샘암의 사망률을 낮춘다는 연구결과가 연구과정의 문제점도 적어 더 설득력이 있다고 하였다. 우리나라의 경우에는 구미와 같은 대단위 결과는 없지만 비뇨기과학회에서 pilot 형태로 진행한 연구에서 남성 55세 이상에서 약 3.3명의 전립선암이 발견되어 생각보다는 그 빈도가 높은 편이었다. 지금의 증가 속도로 볼 때에 향후 전립샘암은 그 빈도가 구미와 같이 될 것으로 예상된다. 필자의 결론과 같이 우리나라 나름대로의 전립샘특이항원의 절단치를 확인하고 전립샘암의 선별검사의 유용성을 증명하는 노력이 학회 혹은 그 이상 규모로 시행함으로써 향후 우리나라 남성에서 가장 흔하게 존재할 가능성이 많은 전립샘암으로부터 국민을 보호하는 적극적인 노력을 할 수 있는 근거를 마련해야 할 것이다.

[정리: 편집위원회]