

# 전립선암 선별을 위한 PSA 측정의 보험의학적 의미

유투바이오진단의학연구소

박광일 원장, MD., PhD.

Review of measurement of prostate specific antigen: in the aspect of insurance medicine

Kwang-il, Park, MD., PhD.

Medical Director, U2bio Laboratory Institute

## ■ ABSTRACT

The measurement of prostate specific antigen (PSA) in screening for prostate cancer is recently performed as a routine check-up in clinical medicine and insurance medicine. Several factors may affect serum PSA levels. As prostate size increases with increasing age, the PSA concentration also rises. Increasing body mass index (BMI) is associated with a lower mean PSA concentration. Inhibitors of 5-alpha-reductase such as finasteride and dutasteride produce a 50 percent or greater decrease in serum PSA during the first three months of therapy, which persists as long as the drug is continued. Men who are regularly taking non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) or acetaminophen have lower PSA levels. Emerging concepts regarding PSA testing that may help refine the interpretation of an elevated concentration include: PSA density, PSA velocity, and Free versus complexed or bound PSA. With many insurance companies, PSA level has become part of a standard battery of blood tests, along with HIV, cholesterol, liver enzymes, and other predictors of premature death. But, there is no clear proof of benefit, so we have to monitor the value of PSA test as a prostate cancer screening test in insurance medicine.

**Key Words :** PSA concentration, PSA velocity, PSA density, free PSA, insurance medicine

## 서론

전립선암은 서구에서는 매우 흔한 암이지만, 우리나라에서는 위암, 폐암, 간암, 대장암, 식도암, 방광암, 췌장암 등에 이어 8번째로 흔한 암이다.<sup>(1)(2)</sup> 또한 최근 들어 국내에서의 전립선암 발생율은 급격히 증가하는 추세로<sup>(3)</sup> 1996~1998년에 비해 1999~2001년에 28.2% 증가하였다.<sup>(4)</sup> 한편 5년 상대생존율은 1993년 59.1%에서 2002년 70.6%로 증가하였다.<sup>(5)</sup>

이러한 임상적 양상은 전립선 특이항원(prostate specific antigen, PSA) 등을 이용하여 전립선암에 대한 선별검사를 시행함으로써 전립선암을 조기에 발견 및 치료하여 전립선암 환자의 생존율을 높이고자 하는 많은 시도들로 이어졌다.<sup>(6)</sup>

이미 미국과 일본에서는 PSA 선별검사 도입에 따른 전립선암의 임상양상에 대한 많은 연구들을 수행하였으며, PSA 선별검사로 국소전립선암이 증가하여 전립선암 환자의 생존율이 증가하였다는 보고도 있다.<sup>(7)(8)</sup>

PSA는 전립선의 상피세포에서 합성되는 당단백으로 전립선에서만 특이적으로 발현되어 전립선암의 선별검사 목적 등으로 이용되는 종양표지자이다.<sup>(9)</sup> 그러나 전립선의 종양조직뿐만 아니라 정상조직에서도 측정되며, 전립선 비대증, 전립선염, 전립선 경색 등의 양성 질환에서도 증가할 수 있다.<sup>(10)</sup>

또한, PSA는 전립선암에 대한 선별검사 목적뿐만 아니라 수술 후 재발 판정을 위한 용도로도 유용하게 이용할 수 있어서 일반적으로 50세 이상 남성의 경우 일 년에 한 번씩은 검사할 것을 권장하고 있으며,<sup>(11)(12)</sup> 보험의학적으로도 기본적인 선별검사 묶음 항목에 포함되어 있는 경우가 대부분이다. 그러나 전립선암에 대한 선별검사로서의 유용성 및 보험의학적 가치에 대해서는 국내에서 논의된 바가 없기에 현 시점에서의 PSA 검사의 임상적 개요, 의미 및 보험의학적 유용성에 대해서는 논의를 위해 보고자 한다.

## 본 론

### 1. PSA 측정

종양표지자 항목들을 검사하는 데에는 대개 면역검사법(immunoassay)이 사용되는데, PSA 측정에도 면역검사법이 주로 이용된다. 면역검사는 항원항체 반응을 이용한 검사로, 측정하고자 하는 물질에 선택적으로 결합하는 항체를 이용해서 원하는 물질을 측정한다. 검사기관별로 사용하는 방법과 구체적인 반응 조건은 약간 차이가 있을 수 있으나 기본 원리는 거의 동일하고 PSA 측정에 주로 사용되는 대표적인 측정원리는 다음과 같다.<sup>(13)</sup>

#### 1) 응집법(Particle Immunoassay)

항원과 항체의 결합에 의해 응집 반응(agglutination)이 나타나는 것을 이용한다. 대개 적혈구나 라텍스(latex), 젤라틴(gelatin) 등에 항원이나 항체를 부착시켜 이 입자가 반응하면 응집을 나타내는 것을 측정한다. 응집 측정은 빛의 흡수 정도를 혼탁측정법(turbidimetry)으로 측정하거나 빛의 산란 정도를 비탁법(nephelometry)으로 측정할 수 있다.

#### 2) 효소 면역 측정법(Enzyme Immunoassay, EIA)

항원과 항체의 결합을 효소반응(enzyme reaction)을 이용하여 측정한다. 대개 측정하고자 하는 물질에 결합하는 항체에 효소를 미리 부착시켜놓고 항원항체 반응을 일으킨다. 그 후 결합한 효소에 반응하는 기질을 넣어주면 효소 반응이 일어나게 된다. 흔히 이용하는 효소는 알카리성 인산분해효소(alkaline phosphatase), 당근과산화효소(horseradish peroxidase), 베타갈락토시다제( $\beta$ -galactosidase) 등이 있다. 효소 반응의 산물은 대개 색깔을 띠는 물질로 이를 분광광도계(spectrophotometer)로 측정한다.

#### 3) 방사선 면역 측정법(Radioimmunoassay, RIA)

항원과 항체의 결합을 방사성동위원소(radioisotope)를 이용하여 측정한다. 방사성동위원소란 물리적으로 불안정하여 자연적으로 붕괴(radioactive decay)를 일으키면서 안정한 물질로 바뀌고, 이 과정에서 방사선을 방출하는 물질이다. 측정하고자 하

는 물질과 같은 물질에 방사성동위원소를 부착하거나 또는 측정하고자 하는 물질에 반응하는 항체에 방사성동위원소를 부착하여 항원항체 반응을 일으킨다.

반응이 끝난 후 반응물에서 나오는 방사선의 양을 측정하여 원하는 물질의 농도를 계산해 낼 수 있는 안정한 물질 중 많이 이용하는 방사성동위원소들은  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$  등이 있다. 방사선 면역 측정법은 과거에 많이 이용되었으나 방사성 물질을 사용해야 하는 위험이 있고, 화학발광 면역 측정법 같은 방법들이 개발되면서 사용이 감소하는 추세이다.

#### 4) 형광 면역 측정법(Fluorescence Immunoassay)

항원과 항체의 결합을 형광반응(fluorescence)을 이용하여 측정한다. 형광반응이란 형광 물질이 특정 파장의 빛을 흡수하여 형광 물질의 분자가 여기(excitation)되었다가 기저상태(ground state)로 돌아오면서 흡수한 빛과는 다른 파장의 빛을 내는 반응을 말한다. 면역 측정에 이용할 때에는 측정하고자 하는 물질과 같은 물질에 형광 물질을 부착하거나, 또는 측정하고자 하는 물질에 반응하는 항체에 형광 물질을 부착하여 항원항체 반응을 일으킨다. 반응이 일어난 후 형광 반응을 일으킬 수 있는 파장의 빛을 투사하면 형광 물질의 양에 비례하여 형광을 내고, 이 형광의 양으로부터 측정 물질의 농도를 계산한다.

#### 5) 화학발광 면역 측정법(Chemiluminescence Immunoassay)

항원과 항체의 결합을 화학발광반응(chemiluminescence)을 이용하여 측정한다. 화학발광반응이란 화학발광물질이 여기되었다가 기저상태로 돌아오면서 빛을 발하는 현상으로, 분자를 여기시키는 에너지가 빛이 아닌 화학 반응이라는 점에서 형광과 다르다. 면역 측정에 이용할 때에는 다른 방법들과 마찬가지로 측정하고자 하는 물질과 같은 물질에 화학발광물질을 부착하거나, 또는 측정하고자 하는 물질에 반응하는 항체에 화학발광물질을 부착하여 항원항체 반응을 일으킨다. 반응이 일어나고 필요한 화학 반응을 일으킨 후, 발산되는 발광의 정도를 측정하여 측정하고자 하는 물질의 농도를 계산한다. 대표적인 화학발광물질로는 루미놀(luminol), 이소루미놀(isoluminol), 아크리디늄에스터(acridinium ester) 등이 있다. 최근 들어 PSA 측정에 이용되는 검사법 중 가장 주류를 이룬다.<sup>(14)</sup>

## 2. PSA 참고치

혈청 PSA 농도의 측정은 진단검사의학적으로도 앞에서 살펴본 대로 각기 다른 검사원리, 검사장비, 검사시약을 이용하는 다양한 검사법이 개발 및 적용되고 있고, 임상적으로도 검사 및 치료 방침에 대해 다양한 의견이 있어서 참고치 설정에 대해서 일부 논란이 있으나, 대체로 PSA 농도 4 ng/mL 이상을 비

정상 값으로 보고 있다.<sup>(12)</sup> 그러나 PSA 결과의 해석은 여러 가지 변수들로 인해서 PSA 농도만으로 임상적으로 판단하기에는 어려움이 있어 PSA 농도에 영향을 줄 수 있는 다양한 변수들에 대해서 고려해야 한다.<sup>(15)</sup>

1) 연령대별 참고치

전립선암이 없는 정상남성에서 혈청 PSA값은 전립선 상피세포의 양 즉, 전립선의 크기를 반영한다. 따라서 나이가 들에 따라 전립선의 크기가 커지면서 PSA값도 증가하게 되는데 특히 노령에서 더 빨리 증가하게 된다. 471명을 대상으로 한 연구에 따르면 건강한 60세 남성의 경우 혈청 PSA값은 매년 3.2% (0.04 ng/mL)씩 증가하였다.<sup>(16)</sup> 이에 따라 연령대별로 다른 참고치가 제시되었는데 그 것은 다음과 같다.

연령대	PSA 참고치
40 ~ 49세	0 ~ 2.5 ng/mL
50 ~ 59세	0 ~ 3.5 ng/mL
60 ~ 69세	0 ~ 4.5 ng/mL
70 ~ 79세	0 ~ 6.5 ng/mL

이러한 연령대별 참고치가 제시된 이유는 전립선암 선별을 위한 혈청 PSA 검사법의 특이도 및 양성예측도(positive predictive value)를 높이기 위해서이다. 그러나 이렇게 참고치를 설정하면 연령대가 높은 남성의 경우 조기 전립선암 검출을 위한 민감도는 떨어진다는 단점도 있다. 또한 임상적으로 의미 있는 전립선암의 진단을 놓칠 수 있다는 견해도 있으나 특별히 검증된 바는 없다.

2) 체질량지수(Body Mass Index, BMI)

체질량지수가 높을수록 PSA 농도는 낮다.<sup>(17)(18)(19)(20)</sup> 한 연구에서는 전립선암이 없는 남성군을 대상으로 PSA 농도를 측정된 결과 체질량지수가 높을수록 더 낮은 PSA 농도를 보였다.<sup>(17)</sup> 또 다른 연구에서는 초기 전립선암으로 진단받고 근치 전립선절제술(radical prostatectomy)을 시행한 총 14,000명의 남성에서 PSA 농도, 혈액 내 총 PSA량, 혈장 내 PSA량에 대해서 측정하였다. 이 때 PSA 농도는 체질량지수가 높을수록 낮게 관찰되었으나, 혈액 내 총 PSA량은 체질량지수가 높은 군과 낮은 군에서 유사한 값을 보였다.<sup>(21)</sup>

즉, 체질량지수가 높은 군에서 낮은 PSA 농도를 보이는 것(고도비만인 경우 최고 20%까지 낮은 PSA 농도가 관찰됨)은 체질량지수가 높은 군에 많이 존재할 수 밖에 없는 혈장으로 인한 혈액희석 효과로 추정되었다. 이런 연구 결과를 임상에 실제로 적용하기에는 쉽지 않지만, 체질량지수가 높은 환자에서의 PSA 선별검사 시 이런 연구 결과를 고려할 수 있다.

3) 약물

Finasteride 및 dutasteride 등과 같은 5-alpha-reductase

inhibitor는 복용 후 초기 3개월 동안 50% 이상 PSA 농도를 감소시킨 뒤 약물복용 중에는 계속 그 농도를 유지시킨다. 이는 남성호르몬에 대한 전립선 세포내 작용기전에 finasteride가 직접적으로 작용하여 일어나는 것으로 알려져 있다.<sup>(22)</sup> 따라서 이들 약물을 복용하는 환자의 PSA 검사 결과 판정 시 값이 낮게 측정되는 것을 고려하여야 한다.<sup>(23)</sup>

NSAIDs 또는 acetaminophen을 규칙적으로 복용하는 1,319명의 남성을 대상으로 한 연구에서도 약물을 전혀 복용하지 않는 군에 비해서 낮은 PSA치가 관찰되었다(약물복용군 0.10 ng/mL, 대조군 0.28 ng/mL).<sup>(24)</sup> 정확한 기전은 알려져 있지 않으나 이들 약물의 항염작용과 관련이 있을 것으로 추정된다.

1,214명의 남성을 대상으로 한 연구에서는 statin 복용 후 PSA 농도 중간값이 4.1% 감소하였다.<sup>(25)</sup> PSA 농도의 감소는 LDL 콜레스테롤치의 감소와 상관관계가 있었는데, LDL 콜레스테롤치가 더 많이 감소할수록 PSA 농도도 더 많이 감소하였다.

이들 약물의 복용 시 PSA 농도가 낮게 관찰되는 현상에 대한 임상적 해석에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다. PSA 농도가 낮게 측정되는 것이 임상적으로 전립선암의 발병율을 낮추는 것과 관련이 있는 것인지 PSA 생산에만 영향을 주어서 선별검사로서의 유용성을 떨어뜨리는 것인지는 현재로서는 알 수 없으며, 장기간의 추적관찰을 통해서 그 임상적 효과에 대해서 알아볼 필요가 있다고 하겠다.

4) 무작위 변이(Random variation)

PSA 농도를 반복적으로 측정할 경우 결과 값이 차이가 날 수 있는데, 이것은 검사기법 또는 과정 상의 차이 또는 그 때 그 때의 생물학적 차이로 의해서도 발생할 수 있다. 즉, 측정된 PSA 농도에는 차이가 있으나 임상적인 차이는 없을 수도 있다는 의미이다. 일차로 측정된 PSA 농도가 2.0 ng/mL이었던 3,568명의 남성을 대상으로 PSA 농도를 연속해서 4회 측정된 결과를 분석해 보니 검사기법 또는 과정상의 차이에 따른 변이가 6%, 생물학적 차이로 인한 변이는 14%였다.<sup>(26)</sup> 초기값과 비교하여 30%이상 차이가 나는 결과는 무작위 변이에 의한 것이라기보다는 임상적인 의미있는 변화가 있을 가능성이 높은 것으로 사료된다.

3. PSA 측정법의 변화

최근 들어 PSA 선별 검사의 유용성을 높이기 위하여 고안된 여러 가지 검사법들이 있는데 그 중 하나가 유리 PSA(free PSA)의 측정이다. 혈중 PSA는 대부분(90% 정도) 알파-항키모트립신( $\alpha$ 1-antichymotrypsin)에 결합된 형태로 존재하는데,<sup>(27)</sup> 전립선암에서는 이런 결합 PSA의 분획이 더욱 높아지고 유리 PSA가 낮아진다는 사실이 밝혀졌다. 따라서 같은 PSA 농도라

도 유리 PSA가 차지하는 부분이 얼마나 되느냐에 따라 전립선암일 확률이 바뀌게 된다.<sup>(28)</sup> 이런 원리를 이용하면 경도의 PSA 증가가 있는 환자군(4 ~ 10 ng/mL)에서 불필요한 조직 검사의 횟수를 줄일 수 있다.

PSA 속도(PSA velocity)는 시간에 따른 PSA 농도의 증가속도를 계산한 것으로 1년에 0.75 ng/mL 이상 증가하는 것을 기준으로 한다면 전립선암을 95%의 특이도로 예측할 수 있다.<sup>(29)</sup>

PSA 밀도(PSA density)는 PSA 농도를 초음파로 측정된 전립선 부피로 나눈 것으로 0.15 이상인 경우 양성보다는 악성일 확률이 높다.<sup>(30)(31)</sup>

이들 검사법들은 특히 총 PSA 농도가 4.0 ~ 10.0 ng/mL의 범위일 때 더욱 유용한데 PSA 농도가 이 범위에 있을 때 확진을 위한 추가적인 검사의 시행여부에 대한 결정은 매우 어려운 일 이었는데, 이런 경우 새로운 검사들은 임상적으로 많은 도움이 된다. 그러나 임상적으로 이들 새로운 검사법을 도입하는 것이 단순 PSA 검사에 비해서 더 좋은 예후를 보인다는 증거는 현재 까지 관찰되지 않았다.

#### 4. PSA 선별검사와 관련된 보험의학적 현실<sup>(32)</sup>

미국에서 20곳의 보험회사를 대상으로 조사한 결과 9곳에서는 보험가입 시 40세에서 60세 사이인 모든 남성 청약자들에게 보험금 가입규모와 관계없이 PSA 선별검사를 실시하고 있고, 6곳에서는 2.5억 또는 5억 이상의 보험에 가입하는 경우 PSA 선별검사를 실시하며, 5곳에서만 필요할 경우 PSA 검사를 실시하고 있었다.

미국에서 보험관련검사의 약 60% 정도를 담당하고 있는 LabOne (Lenexa, KS, USA)의 자료에 따르면 50세 이상 보험 청약자 중 47.9%에서 PSA 선별검사를 시행하고 있으며, 그 중 3.7%에서만 약간 증가된 결과치인 4 ~ 10 ng/mL 범위의 값을 보여주었다. 이 회사에서는 이렇게 약간 증가된 결과치를 보이는 경우 전립선암 진단에 보다 특이적인 검사법인 유리 PSA를 추적관찰 및 추가검사로 시행할 것을 권유하고 있으며, 약 1/3 정도가 이에 따라 검사를 하고 있다.

그러나 이에 대한 반론도 많다. Christopher Coley (M.D., member of a national Patient Outcomes Research Team for prostatic diseases, Harvard University Health Service, Boston, MA, USA)등은 PSA 선별검사를 통해서 정상 남성들이 얻을 수 있는 이득이 불확실하기 때문에 일괄적으로 검사를 시행하는 것은 문제가 많고 PSA 검사의 실시 여부는 주치의와의 진료를 통해서 결정해야 하는데, 보험관련검사에서는

이러한 과정이 생략되기 때문에 문제가 발생할 여지가 많다고 주장한다.

David Atkins (M.D., coordinator for clinical preventive services at the federal Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, USA) 등도 “보험의학적 선별검사는 두 가지 문제가 있는데, 검사대상자들로 하여금 실익보다는 위해가 될 수 있는 기술적으로 입증되지 않은 검사를 받도록 강제하거나, 대상자들에게 위험요인을 최소화하고 건강상 이득을 극대화할 수 있는 처치가 가능한 임상적 상황에서 검사할 수 있는 기회를 박탈할 수 있다.”라고 주장한다.

Robert Smith (PhD., director of screening at the American Cancer Society, Atlanta, GA, USA)도 보험에 가입하기 위해서 PSA 선별검사를 받아야만 하는 것은 문제가 있다고 주장을 하면서도 보험가입의 적정성을 확인하기 위한 검사를 선정하는 것 역시 힘들다는 것은 인정한다.

현재까지 PSA 선별검사를 통해서 일부 환자의 경우 도움이 되었다는 보고는 있으나, 사망률을 낮추었다는 증거는 아직 보고된 바가 없기 때문에 그 유용성에 대해서는 추가적인 검토가 필요하다고 하겠다.

#### 결론

전립선암의 선별검사 목적으로 시행하는 PSA 검사는 전통적인 PSA 농도 검사법이 일반적으로 실시되지만 이 검사에 영향을 끼치는 여러 가지 인자가 있다. 연령대가 증가할수록 PSA 농도는 증가하고, 체질량지수가 높거나 5-alpha-reductase inhibitor나 NSAIDs, statin 등의 약물 복용 시 PSA 농도가 감소한다. 또한, 검사 기법 상의 차이나 생물학적 변수 등에 따라 PSA 농도가 영향을 받을 수 있다. 최근 들어서는 유리 PSA, PSA 속도, PSA 밀도 등의 검사법들이 특이도를 높일 수 있다고 보고되고 있다. 보험의학분야에서도 PSA 선별검사가 광범위하게 실시되고는 있으나 그 유용성에 대해서는 논란의 여지가 많이 있으므로 이에 대해서는 앞으로 여러 가지 변수들을 고려하여 적절한 원칙이 제시되어야 할 것으로 사료된다.

#### REFERENCES

- (1) Shin HR, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Yim SH, Lee JK, Noh HI, Lee JK, Pisani P, Park JG. Nationwide cancer incidence in Korea, 1999-2001: first result using the national cancer incidence database. *Cancer Res Treat* 2005;37:325-31

- (2) Korean National Statistical Office. The cause of death statistics, 1983-2003. Seoul: Korean National Statistical Office; 2005
- (3) Sim HG, Cheng CW. Changing demography of prostate cancer in Asia. *Eur J Cancer* 2005;41:834-45
- (4) Park SK, Sakoda LC, Kang D, Chokkalingam AP, Lee E, Shin HR, Ahn YO, Shin MH, Lee CW, Lee DH, Blair A, Devesa SS, Hsing AW. Rising prostate cancer rates in South Korea. *Prostate* 2006;66(12):1285-91
- (5) Jung KW, Yim SH, Kong HJ, Hwang SY, Won YJ, Lee JK, Shin HR. Cancer survival in Korea 1993-2002: a population-based study. *J Korean Med Sci* 2007;22(Suppl):S5-10
- (6) Kwon JK, Chang IH, Kim TH, Myung SC. Changes in Prostate Cancer Pattern according to Prostate-Specific Antigen Screening Test. *Korean J Urol* 2009;50(5):439-44
- (7) Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol* 1997;158:1427-30
- (8) Okihara K, Kitamura K, Okada K, Mikami K, Ukimura O, Miki T. Ten year trend in prostate cancer screening with high prostate-specific antigen exposure rate in Japan. *Int J Urol* 2008;15:156-60
- (9) Mettlin C, Jones G, Averette H, Gusberg SB, Murphy GP. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 1993;43:42
- (10) Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-91
- (11) Carroll P, Coley C, McLeod D, Schellhammer P, Sweat G, Wasson J, Zietman A, Thompson I. Prostate-specific antigen best practice policy--part I: early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology* 2001;57:217
- (12) Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, Creasman W, Cohen C, Runowicz C, Saslow D, Cokkinides V, Eyre H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51(1):38-75; quiz 77-80
- (13) Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. *The American College of Physicians. Ann Intern Med* 1997;126(5):394-406
- (14) Witeska A, Owczarczyk B, Dutkiewicz S, Tańaraj M. Attempt at using chemoluminescence in modern diagnosis and monitoring of therapy in prostatic cancer. *Wiad Lek*. 1993;46(13-14):502-5
- (15) Link RE, Shariat SF, Nguyen CV, Farr A, Weinberg AD, Morton RA, Richardson B, Bernard D, Slawin KM. Variation in prostate specific antigen results from 2 different assay platforms: clinical impact on 2304 patients undergoing prostate cancer screening. *J Urol* 2004;171:2234-8
- (16) 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(7):860-4
- (17) Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, Bradshaw P, Hernandez J, Basler J, Higgins B, Lynch S, Rozanski T, Troyer D, Thompson I. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer* 2005;103(5):1092-5
- (18) Werny DM, Thompson T, Saraiya M, Freedman D, Kottiri BJ, German RR, Wener M. Obesity is negatively associated with prostate-specific antigen in U.S. men, 2001-2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(1):70-6
- (19) Rundle A, Neugut AI. Obesity and screening PSA levels among men undergoing an annual physical exam. *Prostate* 2008;68(4):373-80
- (20) Beebe-Dimmer JL, Faerber GJ, Morgenstern H, Werny D, Wojno K, Halstead-Nussloch B, Cooney KA. Body composition and serum prostate-specific antigen: review and findings from Flint Men's Health Study. *Urology* 2008;71(4):554-60
- (21) Banez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, Wang Y, Terris MK, Aronson WJ, Presti JC Jr, Kane CJ, Amling CL, Moul JW, Freedland SJ. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA* 2007;298(19):2275-80
- (22) Wang LG, Liu XM, Kreis W, Budman DR. Down-regulation of prostate-specific antigen expression by finasteride through inhibition of complex formation between androgen receptor and steroid receptor-binding consensus in the promoter of the PSA gene in LNCaP cells. *Cancer Res* 1997;57(4):714-9
- (23) Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review

- of available data. *J Urol* 1996;155(1):3-9
- (24) Singer EA, Palapattu GS, van Wijngaarden E. Prostate-specific antigen levels in relation to consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen: results from the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer* 2008;113(8):2053-7
- (25) Hamilton RJ, Goldberg KC, Platz EA, Freedland SJ. The influence of statin medications on prostate-specific antigen levels. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(21):1511-8
- (26) Bruun L, Becker C, Hugosson J, Lilja H, Christensson A. Assessment of intra-individual variation in prostate-specific antigen levels in a biennial randomized prostate cancer screening program in Sweden. *Prostate* 2005;65(3):216-21
- (27) Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37(9):1618-25
- (28) 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(19):1542-7
- (29) Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant IJ, 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(16):2215-20
- (30) Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147:817-21
- (31) Andriole, GL, Telle, WB, Coplen, DE, Catalona, WJ. PSA index (PSAI) as a predictor of prostate cancer in men with persistent serum PSA elevation (abstract). *J Urol* 1992;147:387A
- (32) Reynolds T. Experts question validity of PSA testing for life insurance policies. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(13):968-70