

전립선암 선별검사로써 PSA의 유용성

경북대학교 의과대학 비뇨기과학교실

최석환 · 권태균

Current Status in PSA Screening

Seock Hwan Choi, Tae Gyun Kwon

Department of Urology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

The rapid and widespread use of prostate-specific antigen (PSA) screening into clinical field was based on the assumption that PSA may increase the chance of earlier detection and cure of prostate cancer with minimal harms. In US, the introduction of PSA testing nearly doubled the lifetime risk of receiving a diagnosis of prostate cancer. However, many studies reported that PSA screening also can increase overdiagnosis and subsequent overtreatment. To evaluate the value of PSA screening on prostate cancer mortality, numerous studies have been conducted with contradictory results. Moreover, most of them were not randomized, controlled study. Recently, early results of two large, randomized, controlled trials of screening have published. A European study showed a modest decrease in prostate-cancer mortality, whereas a United States study showed no decrease in prostate-cancer mortality. Considering these inconsistent results of trials, men considering prostate-cancer screening should be informed about the potential benefits and harms of screening and early treatment. In this article, we address the current status and value of PSA screening with the review of the literature on PSA screening for prostate cancer. (Korean J Urol Oncol 2013;11:1-5)

Key Words: Prostate-specific antigen, Prostate cancer, Early detection of cancer

서론

전립선암은 미국과 유럽의 남성에서 가장 흔히 진단되는 고형암 중 하나로 미국의 암 사망원인 중 폐암에 이어 두 번째를 차지하고 있다.^{1,4} 1980년대부터 시행된 혈청 전립선특이항원 (prostate specific antigen; PSA) 검사는 전립선암의 진단과 치료에 획기적인 변화를 가져온 검사로 현재 전립선암의 진단 및 치료 후 추적검사에 필수적인 검사로 자리잡았다.⁵ 하지만 무증상의 남성을 대상으로 시행하는

PSA screening이 전립선암으로 인한 사망률을 실제로 낮출 수 있는지에 대해서는 아직까지도 뚜렷한 결론이 없는 상태이다.

여기에서는 최근에 보고된 유럽과 미국의 대규모 임상시험인 European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)와 Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)의 결과와 함께 지금까지 보고된 PSA screening의 효용성에 대한 다른 보고들을 함께 고찰하여 현 위치에서 전립선암에 대한 PSA screening의 위치와 역할에 대해 기술하고자 한다.

논문접수일 : 2013년 3월 18일, 수정일 : 2013년 3월 26일,
채택일 : 2013년 3월 27일
교신저자 : 권태균, 칠곡경북대학교병원 비뇨기암센터
대구시 북구 호국로 807, ☎ 702-210
Tel: 053-200-3012, Fax: 053-200-2029
E-mail: tgkwon@knu.ac.kr

Screening Tests

선별검사 (screening)를 시행하는 주된 목적은 임상적으로 증상이 있기 이전 단계에서 암을 조기에 발견하여 치료함으로써 질병의 이환률과 사망률을 줄이고자 하는 것으로,

이상적인 선별검사법은 정확하고 신뢰성이 있으며 검사 방법이 쉬운 것이어야 한다. 또한 임상적으로 의미 있는 암을 조기에 발견하였을 때 조기치료가 가능해야 하고, 그 결과로 통상적으로 진단되어 치료받는 경우에 비해 건강상태에 대한 이득이 반드시 있어야 한다.

전통적으로 전립선암의 screening에는 직장수지검사 (DRE)가 이용되었다. 그러나 DRE는 전립선암의 검사에서 오랫동안 사용되어 온 방법이지만 검사자에 따라 그 결과가 차이를 보일 수 있고, 직장수지검사를 통해 진단된 전립선암은 대부분 진행된 상태인 경우가 많은 단점이 있다.^{6,7} PSA 검사는 현재 전립선암의 진단에 가장 중요한 검사 중의 하나로 2001년 50세 이상의 미국 남성 중 75%가 PSA 검사를 받았을 정도로 대중화 되었고, 이러한 PSA 검사로 인해 과거에 비해 최근 진단되는 전립선암은 저병기인 경우가 많다.⁵ 하지만 PSA 검사가 screening 검사로서 의의가 있는지에 대해서는 논란이 있는데, 그 이유는 첫째 PSA 검사로 인한 전립선암의 조기진단이 실제로 전립선암으로 인한 사망위험을 감소시킬 수 있는지에 대해서는 명확한 증거는 없기 때문이다. 둘째 PSA는 전립선암 이외에 양성전립선비대, 전립선염, 방광염, 사정, 회음부손상, 요로계 검사 및 시술 후에도 증가할 수 있기 때문이다. 실제로 PSA가 3 혹은 4ng/ml 이상으로 증가된 경우는 전립선암 보다는 다른 원인으로 인한 경우가 더 많은 실정이다 (Table 1).⁸ 또한 직장수지검사에서 이상이 없고 PSA가 4ng/ml 이하인 환자의 15%에서 전립선 생검상 전립선암이 발견된다는 보고가 있을 만큼 PSA 수치가 정상이라도 전립선암을 배제할 수 없다는 점 역시 선별검사로서 PSA 검사를 시행하는데 장애요인으로 작용하고 있다.⁹ 이러한 PSA 검사의 한계를 극복하고 진단적 정확도를 향상시키기 위해 PSA velocity, PSA ratio (free/total), PSA density, 나이와 인종에 기초한 PSA 기준값 등을 보조적으로 사용하고 있지만 임상적 유용성에 대해서는 의문이 많다.¹⁰

Table 1. Diagnostic performance characteristics of PSA testing, according to cutoff value*

Characteristic	PSA cutoff level	
	≥ 4.0ng/ml	≥ 3.0ng/ml
	Percent	
Test positivity	12	18
Cancer-detection rate	3	4
Sensitivity	21	32
Specificity	91	85
Positive predictive value	30	28

*Data are from Wolf et al.⁸

Potential Benefits of Screening

지금까지 PSA screening과 전립선암 사망률의 상관관계를 밝히기 위해 많은 연구들이 진행되었지만 대부분이 전향적인 무작위 대조연구가 아니며 또한 서로 상충되는 결과들이 발표되었다. 따라서 전립선암에서 PSA screening의 유용성을 정립하고자 최근 유럽의 ERSPC와 미국의 PLCO 등 두 가지 대규모의 전향적, 무작위 연구가 진행되었고 최근에 그 중간 결과가 발표되었다.^{11,12} 하지만 이 두 가지 연구도 서로 다른 결과를 보이고 있어 아직까지 전립선암에서 PSA screening에 대한 consensus는 없는 실정이다. 두 가지 대규모 연구의 연구방법, 결과 및, 문제점 등은 다음과 같다.

1. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)

유럽의 7개 센터에서 시행된 대규모 임상시험인 ERSPC는 주로 4년의 간격 (스웨덴 2년)으로 PSA screening을 시행한 검진군 (screening arm)과 시행하지 않은 대조군 (control arm)을 무작위로 나누어 전립선암 사망률의 차이를 분석하였다. 양군 모두에서 주로 PSA 3mg/ml를 절단치 (cut off value)로 하여 그 이상인 경우 6군데 전립선생검을 권유하였고, 양군에 동등한 조건 하에서 전립선암 사망률을 추적 관찰하였다. 55세부터 69세 사이의 162,243명을 9년의 중앙 추적관찰기간 동안 분석한 결과, 검진군과 대조군의 전립선암 진단율은 각각 8.2%, 4.8%로 검진군에서 높았고 PSA screening을 시행한 검진군에서 대조군보다 전립선암 사망률이 20% 더 낮은 것으로 나타났다. 그러나 절대적 위험도의 차이는 1,000명당 0.71명 사망에 불과하였고, 이는 전립선암으로 인한 1명의 죽음을 막기 위해 1,410명이 9년동안 2회의 선별검사를 시행하여야 하고 48명이 전립선암으로 진단되어야 한다고 보고하였다. 더욱이 50-54세와 70-74세에서는 전립선암 사망률이 감소하지 않는 것으로 나타났다.¹¹

ERSPC 중 일부인 스웨덴 Göteborg 연구에서는, 50-64세의 20,000명을 대상으로 14년의 추적관찰기간 동안 PSA screening을 시행한 군에서 전립선암 사망률이 44% 감소한다고 보고하였다. 하지만 이 연구 역시 1명의 전립선암 사망을 막기 위해 293명의 선별검사가 필요하고, 12명이 전립선암으로 진단되어야 한다는 문제를 내포하고 있다.¹³

2. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)

미국의 대규모 임상시험인 PLCO는 55세에서 74세 사이

의 76,693명을 대상으로 6년 동안 매년 PSA와 4년 동안 매년 직장수지검사를 시행한 검진군과 시행하지 않은 대조군의 결과를 보고하였다. 7년의 추적관찰 결과 검진군과 대조군에서 전립선암으로 진단된 경우는 2,820명과 2,322명으로 검진군에서 더 많았고, 병기 및 악성도 역시 검진군에서 더 낮았다고 보고하였다. 하지만 전립선암 사망률은 두 군에서 의미있는 차이를 보이지 않았다.¹²

하지만 PLCO의 경우 몇 가지 요소에 의한 바이어스가 존재한다. 우선 임상시험에 포함된 대상의 40% 이상이 임상시험 전 3년내에 적어도 한번 이상의 PSA 검사를 받았고, PSA 검사와 관련된 긴 lead time을 고려한다면, PLCO는 PSA screening에 의한 생존 효과 (survival benefit)가 나타날 정도로 추적관찰 기간이 길지 않았다는 것이다. 또한 대조군의 50% 이상이 임상시험시작 후 6년내에 PSA 검사를 받았고, PSA 검진군에서 최초 PSA 값에 이상이 있던 대상 중 40% 정도에서만 조직검사가 시행되었다는 것이다.¹⁴

Potential Harms of Screening

PSA screening이 전립선암의 조기 진단 측면에서는 유용하다고 할 수 있겠으나 부수적인 단점또한 무시할 수 없는 데 대표적인 것으로 과잉진단과 치료, 전립선생검에 따르는 환자의 고통과 합병증 등이 있다.

PSA screening을 통해 전립선암이 의심되면 즉, PSA 수치가 정상보다 높게 나오게 되면 전립선암의 확진을 위해 조직검사를 시행하게 되는데, 전립선생검은 출혈, 통증, 그리고 감염 등의 합병증을 일으킬 수 있다.⁸ 전립선생검은 환자에게 많은 불편감을 줄 뿐만 아니라, 조직검사서 이상이 없다고 하더라도 일부의 환자는 잠재적 암의 가능성으로 인해 불안감을 가지게 된다.¹⁵

과잉진단과 치료측면에서 Fowler 등은 Mathematical model을 이용한 연구에서 진단시점의 여명과 전립선암의 자연사를 고려하였을 때 23-42%의 전립선암은 과잉진단 되었고 이러한 전립선암은 환자의 생존 동안 임상적 문제를 야기하지 않는다고 보고하였다.¹⁶ 나아가 Wilt 등은 이들 환자에게 시행하는 침습적인 치료인 전립선절제술 및 방사선 치료는 요자제, 성기능 그리고 장기능 등에 불필요한 합병증을 발생시킬 수 있어 삶의 질에 악영향을 미칠 수 있다고 하였다.¹⁷

Informed Decision Making

전문가들은 PSA screening 검사의 장단점을 고려하여 선별검사의 시행을 결정하기 앞서 환자와 충분히 상의할 것

을 권유하고 있다.^{18,19} 하지만 실제로는 PSA screening을 시행함으로써 얻을 수 있는 이득과 피해에 대해 충분한 상의나 동의 없이 PSA 검사가 이루어지고 있다.^{19,20} 최근의 한 보고에서 PSA screening을 시행하기 앞서 환자에게 영상물, 출판물 그리고 인터넷 등의 자료를 이용하여 선별검사의 결정에 도움을 주고 이를 메타분석을 하였을 때, 여러 자료를 통해 환자에게 충분한 정보를 주고 상의하는 것이 선별 검사에 대한 환자의 지식과 신뢰성을 증가시키고 PSA screening의 빈도 역시 감소시키는 결과를 보여주었다.²¹

Areas of Uncertainty

앞서 언급한 두 개의 대규모 임상시험에서도 알 수 있듯이 PSA screening을 시행한 군에서 전립선암이 많이 진단되지만 그 중 상당수에서 과잉진단과 과잉치료의 문제가 발생할 수 있다.¹⁶ 임상적으로 전립선암이 진단되면 PSA 수치와 직장수지검사 소견, 그리고 전립선생검을 통해 얻어진 Gleason score 등을 종합하여 환자의 위험도를 분류하고 있지만, 아직까지 전립선암의 정확한 임상적 경과를 예측하는 것은 매우 어려워, 실제 임상에서는 조기 전립선암의 대부분에서 수술적 절제와 방사선치료 등과 같은 근치적인 치료방법이 시행된다.^{21,22}

과잉진단과 치료의 피해를 최소화할 수 있는 방법으로 저위험도의 전립선암 (a PSA level of $\leq 10\text{ng/ml}$, Gleason score of ≤ 6)에서 주기적인 PSA, 직장수지검사, 전립선생검을 이용한 active surveillance를 시행할 수 있다.²³ Klotz 등은 2,130명을 대상으로 한 7개의 observational study에서 active surveillance를 받는 환자의 0.3% 만이 전립선암으로 사망하였고, 43개월의 추적관찰 기간 동안 64%에서 근치적 치료를 시행하지 않고 active surveillance를 시행할 수 있었다고 보고하였다.²⁴ 50-69세의 조기전립선암 2,050명을 대상으로 active surveillance와 근치적 치료를 비교한 The Randomized Prostate Testing for Cancer and Treatment Trial (NCT00632983)의 결과가 보고된다면 조기 전립선암에서의 active surveillance의 역할을 더 명확히 알 수 있을 것으로 기대된다.²⁵

Guidelines

ERSPC와 PLCO의 연구결과가 보고된 이후 개정된 American Urological Association (AUA)와 American Cancer Society의 guideline을 살펴보면 여명이 적어도 10년 이상인 환자에서 PSA 검사를 실시하는 것을 권유하고 있다 (Table 2).^{8,10}

최근 US Preventive Services Task Force (USPSTF)는 나이, 인종 그리고 가족력에 관계없이 무증상인 남성에서 PSA

Table 2. Prostate-Cancer screening guidelines

Recommendation	American Urological Association	American Cancer Society	U.S. Preventive Services Task Force
Shared decision making between patient and clinician	Yes	Yes (consider use of decision aid)	Yes (when patient requests screening)
Age to begin offering screening-yr			
Average-risk patients	40	50	Not applicable
High-risk patients (black patients and those with first-degree relative with prostate cancer)	40	40-45	Not applicable
Discontinuation of screening	Life expectancy < 10yr	Life expectancy < 10yr	Not applicable
Screening tests	PSA, digital rectal examination	PSA, optional digital rectal examination	Not applicable
Frequency of screening	Annual (possibly less often for men in their 40s)	Annual (every other year when PSA < 2.5ng/ml)	Not applicable
Criteria for biopsy referral	Age, family history, race or ethnic group, findings on digital rectal examination, total PSA, free PSA, PSA velocity, PSA density, previous biopsy findings, coexisting conditions	PSA ≥ 4.0ng/ml, Abnormal digital rectal examination; individualized risk assessment if PSA is 2.5-4.0ng/ml	Not applicable

screening을 시행하지 않을 것을 권고하고 있다.²⁶ 하지만 USPSTF의 권고는 많은 문제점이 제기되었던 PLCO의 결과에 근거를 두고 있어 많은 논란을 일으키고 있다.

결 론

ERSPC와 PLCO 등의 대규모 임상시험 결과가 발표되었지만 PSA screening이 전립선암 사망률을 감소시킬 수 있는가에 대한 명확한 해답은 없는 실정이다. 현재까지의 연구에서 살펴보면 전립선암의 조기진단을 위해 모든 남성에서 PSA screening을 시행하는 것은 적절하지 않고, 환자에게 전립선암의 자연사는 물론 검사의 이득과 손실 그리고 전립선암으로 진단 되었을 때 시행할 수 있는 치료방법에 대한 충분한 설명과 상의가 이루어진 후 PSA screening을 시행하여야 할 것으로 생각한다. 또한 PSA screening에 적절한 시작 연령과 검사의 간격, 선별검사에서 조기전립선암으로 진단된 환자에 대한 치료방법의 결정 등에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002;90:174-84
4. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 8):S4-66
5. Sirovich BE, Schwartz LM, Woloshin S. Screening men for prostate and colorectal cancer in the United States: does practice reflect the evidence? *JAMA* 2003;289:1414-20
6. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995;45:70-4
7. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol* 1989;141:1136-8
8. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:70-98
9. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46
10. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH,

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.

- Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009;182:2232-41
11. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8
 12. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9
 13. 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
 14. Grubb RL 3rd, Pinsky PF, Greenlee RT, Izmirlian G, Miller AB, Hickey TP, et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU Int* 2008;102:1524-30
 15. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Walker-Corkery B, Caubet JF, Bates DW, Lee JM, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *J Gen Intern Med* 2006;21:715-21
 16. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:374-83
 17. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:435-48
 18. Rimer BK, Briss PA, Zeller PK, Chan EC, Woolf SH. Informed decision making: what is its role in cancer screening? *Cancer* 2004;101:1214-28
 19. Braddock CH 3rd, Edwards KA, Hasenberg NM, Laidley TL, Levinson W. Informed decision making in outpatient practice: time to get back to basics. *JAMA* 1999;282:2313-20
 20. Guerra CE, Jacobs SE, Holmes JH, Shea JA. Are physicians discussing prostate cancer screening with their patients and why or why not? A pilot study. *J Gen Intern Med* 2007;22:901-7
 21. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1117-23
 22. Wright JL, Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol* 2007;9:207-13
 23. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177:2106-31
 24. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: patient selection and management. *Curr Oncol* 2010;17(Suppl 2):S11-7
 25. Phase III randomized study of active monitoring versus radical prostatectomy versus radical radiotherapy in patients with localized prostate cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2008
 26. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-34