

한국남성에서 전립선암의 선별을 위한 유리 전립선특이항원 비율 절단치의 임상적 적용

Clinical Application of Free to Total PSA Ratio in Detection of Prostate Cancer in Korean Men : Lower Cut-off Value

Young Jae Im, Sung Joon Hong, Byung Ha Chung

From the Department of Urology, Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Whether the free to total prostate specific antigen (PSA) ratio (F/T PSA ratio) would enhance the detection of prostate cancer in Korean men with serum total PSA levels between 4 and 20ng/ml was evaluated. **Materials and Methods:** A total of 240 consecutive patients whose serum PSA levels were between 4 and 20ng/ml were enrolled in our recent two-year study. All patients underwent ultrasound-guided transrectal biopsies of the prostate gland. The F/T PSA ratio was measured using the Roche immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). **Results:** Of the 240 patients, 202 (84%) had a benign histology, while 38 (16%) had prostate cancer. The two patient groups were well matched for age. The mean F/T PSA ratio showed a statistically significant difference between the two groups: the benign histology group was 0.14 (0.04-0.37) and the prostate cancer group was 0.10 (0.08-0.20) ($p<0.05$). Out of the 183 patients in the group with PSA levels of 4-10ng/ml, the F/T PSA ratios were 0.14 and 0.11 in the benign histology ($n=158$) and prostate cancer ($n=25$) groups, respectively ($p<0.05$). From the 57 patients with the PSA level of 10-20ng/ml, the F/T PSA ratios were 0.14 and 0.10 in the benign histology ($n=44$) and prostate cancer ($n=13$) groups, respectively ($p<0.05$). Overall, when the cut-off value of the F/T PSA ratio was 0.10, the sensitivity and specificity were 75.0 and 76.5%, while for the a cut-off value of 0.15 they were 83.3 and 39.7%, respectively. **Conclusions:** Our data demonstrated the usefulness of the free to total PSA ratio in distinguishing benign prostate disease and cancer disease, hence eliminating unnecessary biopsies. It is recommended that a cut-off value for the F/T PSA ratio (0.10) be applied to Korean men; this is lower than the value used in Western countries. (**Korean J Urol 2004;45:753-757**)

Key Words: Prostatic neoplasm, Biopsy, Prostate-specific antigen

대한비뇨기과학회지
제 45 권 제 8 호 2004

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실,
비뇨의과학연구소

임영재 · 홍성준 · 정병하

접수일자 : 2004년 4월 1일
채택일자 : 2004년 6월 8일

교신저자: 정병하
영동 세브란스병원 비뇨기과
서울특별시 강남구 도곡동
146-92
☎ 135-720
TEL: 02-3497-3470
FAX: 02-3462-8887
E-mail: chung646@yumc.
yonsei.ac.kr

서 론

전립선암의 진단은 비뇨기과 의사에게 있어 중요한 문제이다. 전립선암의 확진을 위해서는 전립선 조직생검이 필요하며, 이러한 조직검사 시행여부를 결정하는 데 있어 가장 중요하며 기초가 되는 검사가 혈청 전립선특이항원의 측정이다.¹ 만일 혈청 전립선특이항원이 10ng/ml 이상인 경

우에는 전립선암의 가능성이 상당히 높으며 이런 환자에서 전립선 조직생검을 시행하는 것에 대해 별다른 이견이 없다.² 그러나 혈청 전립선특이항원이 4-10ng/ml의 범위인 경우에는 전립선암으로 진단되는 경우가 25% 정도밖에 되지 않으며,³ 전립선특이항원의 특이도가 감소하고 불필요한 조직검사가 늘어난다. 이런 문제로 여러 사람들은 전립선 특이항원의 특이도와 민감도를 높이기 위해 전립선특이항원 변화속도, 전립선특이항원 밀도, 전립선 이행대 용적에

대한 전립선특이항원 밀도, 연령특이 전립선특이항원, 유리 전립선특이항원 비율, 전립선특이항원의 분자형 등의 변형된 검사들을 제안해왔다.^{4,9}

앞선 여러 논문에서 유리 전립선특이항원 비율이 전립선 비대증 환자에서보다 전립선암 환자에서 더 낮은 것으로 보고되고 있다.^{10,11} 이것은 전립선특이항원이 4-10ng/ml이며 직장수지검사상 특이 소견이 없는 환자에서 유리 전립선특이항원의 측정이 중요하다는 것을 의미한다.

서양의 경우, 여러 연구결과를 토대로 유리 전립선특이항원 비율의 절단치를 대체로 0.15로 보고하고 있다.^{11,12} 그러나 우리나라는 서양보다는 전립선암의 발병률이 낮고,¹³ 서양과는 다른 양상의 연령특이 전립선특이항원과 전립선특이항원 밀도를 보이고 있다.^{14,15} 이런 상황에서 우리나라 환자에게만 적용할 수 있는 적절한 유리 전립선특이항원 비율의 절단치가 필요하며, 따라서 본 저자들은 이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2001년 3월부터 2003년 3월까지 본원에서 추적 관찰했던 환자 가운데, 혈청 전립선특이항원이 4-20ng/ml 범위에 있는 총 240명의 환자를 대상으로 하였다.

240명의 환자 가운데, 118명에서 6개의 전립선 조직생검을 시행하였고, 122명에서 12개의 조직생검을 시행하였다. 전립선 조직생검은 국소마취 또는 전신마취하에 시행하였으며, 전립선의 크기 또는 혈청 전립선특이항원의 수치와는 상관없이 무작위로 6개 혹은 12개의 조직검사를 시행하였다. 검사 전날 자정부터의 금식을 하였고 검사 후 3일에서 5일 정도는 fluoroquinolone계 항생제를 복용하도록 하였다. 모든 조직생검은 경직장 초음파검사를 이용하여 진행하였으며, 6개의 조직검사는 시상평면상에서 볼 때 전립선의 침부, 중간 및 기저부 각각에서 좌우로 시행하였다. 12개의 조직검사의 경우에는 6개의 조직검사 시행위치에서 조금 더 가장자리쪽으로 좌우 각각 3개를 더 얻어냈다.

모든 환자에서 Roche immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 통해 혈청 전립선특이항원 및 유리 전립선특이항원의 농도를 측정하였으며 이 값을 가지고 유리 전립선특이항원 비율을 계산하였다.

전립선비대증 환자군과 전립선암 환자군과의 여러 가지 특성을 비교 분석하였으며, 전체 전립선 특이항원, 유리 전립선특이항원, 유리 전립선특이항원 비율의 ROC (receiver operator characteristics) 곡선을 분석하였다. 모든 통계학적 분석은 0.05 미만의 유의수준에서 chi-square test를 이용하였다.

결 과

전립선 조직검사결과, 전체 240명의 환자 중 202명 (84%) 이 양성 전립선비대증으로 진단되었으며, 38명 (16%)에서만이 전립선암으로 진단되었다. 두 환자군에서 나이, 전립선의 크기, 유리 전립선특이항원 및 전체 전립선특이항원의 통계학적인 차이는 없었다. 그러나 평균 유리 전립선특이항원 비율은 비대증환자에서는 0.14 (0.04-0.37), 전립선암 환자에서는 0.10 (0.08-0.20)으로 통계학적으로 의미 있는 차이가 있었다 (p<0.05) (Table 1).

전립선 조직검사 개수에 따라 비교했을 때, 6개의 조직검사를 시행한 경우 17명 (14.4%)에서 전립선암으로 진단되었으며, 12개의 조직검사를 시행한 환자에서는 21명 (17.2%)에서 전립선암이 진단되었다. 12개의 조직검사를 시행한 경우에서 전립선암의 진단율이 다소 높았으나 통계학적인 차이는 없었다 (p<0.05).

전립선특이항원이 4.1-10.0ng/ml인 경우와 10.1-20.0ng/ml인 경우로 나누어, 전립선비대증 환자군과 전립선암 환자군에서의 유리 전립선특이항원 비율을 비교하였을 때, 두 군에서 모두 의미 있는 차이를 보였다 (p<0.05) (Table 2).

Table 1. Characteristics between BPH and prostate cancer

| | BPH | Prostate cancer | p-value |
|---------------------|----------|-----------------|---------|
| No. of patients (%) | 202 (84) | 38 (16) | |
| Age | 62.66 | 64.25 | >0.05 |
| Prostate vol. | 49.71 | 57.10 | >0.05 |
| PSA | 7.71 | 9.40 | >0.05 |
| Free PSA | 1.04 | 0.93 | >0.05 |
| F/T PSA ratio | 0.14 | 0.10 | <0.05 |

BPH: benign prostate hyperplasia, PSA: prostate specific antigen, F/T: free to total

Table 2. Comparison of free to total PSA ratio between BPH and prostate cancer stratified by PSA

| Total PSA (ng/ml) | Free to total PSA ratio | | p-value |
|-------------------|-------------------------|------------------------|---------|
| | BPH (n=202) | Prostate cancer (n=38) | |
| 4.1-10.0 | 0.14 (158) | 0.11 (25) | <0.05 |
| 10.1-20.0 | 0.14 (44) | 0.10 (13) | <0.05 |

PSA: prostate specific antigen, BPH: benign prostate hyperplasia

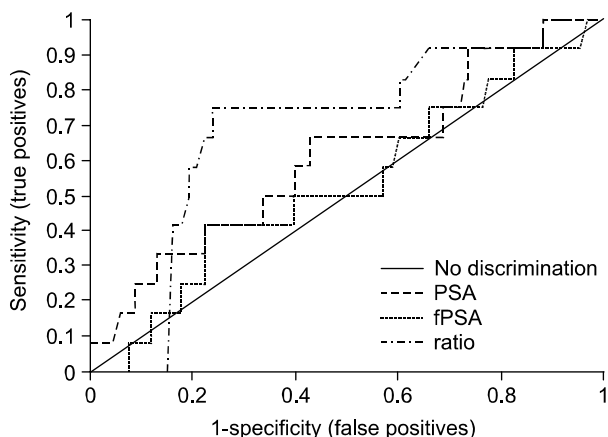


Fig. 1. ROC curve of PSA, free PSA, F/T PSA ratio. The AUC for F/T PSA ratio (0.691) is the largest, followed by total PSA (0.609), then free PSA (0.534). ROC: receiver operator characteristics, PSA: prostate specific antigen, fPSA: free PSA, F/T: free to total, AUC: area under the curve.

Fig. 1은 전립선암을 진단하는 데 있어서 유리 전립선특이항원, 전체 전립선특이항원, 유리 전립선특이항원 비율 각각에 대한 ROC 곡선을 나타낸 것이며, Table 3은 각각의 ROC 곡선에 대해 AUC (area under the curve)를 정리한 것이다. 유리 전립선특이항원 비율에 대한 AUC가 0.691로 가장 크며, 다음으로 전체 전립선특이항원 (0.609), 유리 전립선특이항원 (0.534)순으로 나타났다. 또한 유리 전립선특이항원 비율의 AUC는 전체 전립선특이항원 및 유리 전립선특이항원의 AUC와는 의미 있게 차이가 있는 것으로 나타났다 ($p < 0.05$).

유리 전립선특이항원 비율의 절단치를 0.10으로 정했을 때, 전립선암의 진단에 있어서 민감도는 75.0%였으며, 특이도는 76.5%로 나타났다. 반면에, 절단치를 0.15로 하면 민감도는 83.3%, 특이도는 39.7%로 변하게 된다. 불필요한 전립선 조직생검의 감소율에 있어서는 절단치가 0.10일 때는 67.5%로 나타났으나, 절단치가 0.15로 상승되면 35.0%로 현저히 감소되는 것으로 나타났다 (Table 4).

고 찰

혈청 전립선특이항원 농도의 측정은 전립선암의 조기 발견율을 향상시키는 데 결정적인 역할을 하고 있다.¹ 그러나 전립선암이 아닌 양성 전립선질환을 가진 환자의 일부에서 높은 혈청 전립선특이항원 농도를 보이고 있으며,² 반대로 전립선암으로 진단된 환자의 일부에서는 오히려 낮은 전립선특이항원 농도를 보이는 경우도 있다.¹⁶ 따라서 전립선암 발견의 민감도와 특이도를 더욱 향상시킬 수 있는 또 다른

Table 3. Area under the curve for differentiation of prostate cancer and BPH

| | AUC | 95% CI | p-value |
|----------|-------|-------------|---------|
| PSA | 0.609 | 0.431-0.787 | >0.05 |
| Free PSA | 0.534 | 0.354-0.713 | >0.05 |
| F/T PSA | 0.691 | 0.534-0.847 | <0.05 |

BPH: benign prostate hyperplasia, AUC: area under the curve, PSA: prostate specific antigen, F/T: free to total, CI: confidence interval

Table 4. Sensitivity, specificity stratified by F/T PSA ratio

| F/T PSA ratio | 0.02 | 0.10 | 0.12 | 0.15 | 0.16 | 0.20 |
|-----------------|------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|------|
| Sensitivity (%) | 0 | 75.0 | 75.0 | 83.3 | 91.7 | 100 |
| Specificity (%) | 100 | 76.5 | 66.2 | 39.7 | 33.8 | 11.8 |
| Efficiency (%)* | | 67.5 (3) [†] | 56.4 (3) [†] | 35 (1) [†] | 28.8 (0) [†] | |

F/T: free to total, *: efficiency-decreased percentage of unnecessary biopsy, [†]: number of missing prostate cancer

검사가 필요한 실정이다. 전립선 이행대 용적에 대한 전립선특이항원 밀도, 전립선특이항원 변화속도, 연령특이 전립선특이항원, 전립선특이항원의 분자형 등은 전립선특이항원의 선별검사로서의 정확성을 더욱 향상시켜주는 검사방법들이다.^{4,9} 하지만 이런 검사방법들에도 몇 가지 단점들이 있다. 전립선특이항원 밀도를 알기 위해서는 경직장 초음파검사를 통한 전립선의 크기 측정이 선행되어야 하므로 많은 수의 대증을 대상으로 하는 일반적인 검사로는 적당하지 않다. 또한 최근의 여러 연구에서 전립선특이항원 밀도 자체로는 전립선암을 발견하는 데 있어서 정확성이 떨어진다고 보고하고 있다.¹⁷ 전립선특이항원 변화속도는 전립선특이항원의 변화율을 측정하는 것인데 그러기 위해서는 지속적으로 추적관찰을 해야 하며, 전립선특이항원의 일중 변동이 있다는 것이 변화율을 측정하는 데 문제가 될 수 있다. 연령특이 전립선특이항원의 경우 인종마다 차이가 있으며, 특이도를 미미하게 향상시키는 반면, 민감도에서는 다른 검사방법과 비교해 상대적으로 낮은 것으로 나타나고 있다.¹⁸ 그러나 유리 전립선특이항원 비율은 전립선특이항원단독과 비교하였을 때 양성 예측률을 의미 있게 향상시킨다.¹⁹ 이미 여러 연구에서 유리 전립선특이항원 비율의 중요성에 대해 언급하고 있으며, 일반적으로 양성 전립선질환의 환자보다 전립선암으로 진단된 환자에서 유리 전립선특이항원 비율이 더 낮은 것으로 보고하고 있다.^{10,11} 본 저자들의 연구에서도 이와 같은 결과를 보이고 있다.

Table 1에서 전립선암 환자군과 전립선비대증 환자군을 비교했을 때, 유리 전립선특이항원 비율만이 의미 있게 차이가 있는 것으로 나타났다. 또한 전립선특이항원의 범위를 10ng/ml 이하인 경우와 10ng/ml 보다 높은 경우로 나누어 두 환자군을 비교했을 때, 유리 전립선특이항원 비율이 역시 의미 있게 차이가 있었다. 이런 결과를 볼 때 전립선특이항원의 범위와 무관하게 유리 전립선특이항원 비율은 전립선암을 선별하는 데 있어 중요한 검사방법으로 작용함을 알 수 있다.

유리 전립선특이항원 비율이 양성 전립선질환과 전립선암을 구별하는 데 도움을 주지만, 정확한 절단치에 대해서는 아직까지 확립된 바가 없는 상태이다. Lilja 등¹¹과 Oesterling 등¹²은 유리 전립선특이항원 비율의 적정 절단치를 0.15로 보고하고 있다. 절단치를 높게 정하면 대다수의 전립선암이 발견될 수 있는 반면, 많은 환자들이 불필요한 조직검사를 시행하게 된다. 반대로 절단치를 낮게 정하면 불필요한 조직검사를 예방할 수 있으나 상당수의 전립선암 환자를 놓치게 된다. 이렇기 때문에 최근에 이루어지는 대부분의 연구는 전립선 조직생검 유무를 결정할 수 있는 유리 전립선특이항원 비율의 적정 절단치를 결정하는 데 초점을 맞추고 있다.

또 하나의 문제는, 우리나라는 서양보다는 전립선암의 발병률이 낮고,¹³ 서양과는 다른 연령특이 전립선특이항원 및 전립선특이항원 밀도^{14,15}를 가지고 있기 때문에 서양에서 적용되는 유리 전립선특이항원 비율의 절단치를 우리나라 환자에게도 그대로 적용할 수 있느냐 하는 것이다.

본 연구결과에서, 혈청 전립선특이항원이 4-20ng/ml의 범위에 있는 총 240명의 환자 중 조직생검을 통해 전립선암으로 진단된 환자는 38명으로 16%의 발병률을 보이고 있다. 물론 조직생검의 부정확성으로 일부 놓치는 것을 감안하더라도, 이는 같은 전립선특이항원범위에서 서양의 발병률이 25% 이상인 것에 비하면 상당히 낮은 수치이다.

본 저자들은 유리 전립선특이항원 비율의 절단치를 결정하기 위해 ROC를 이용한 분석을 시행하였다. 유리 전립선특이항원 비율의 절단치를 0.10으로 정하였을 때, 민감도는 75.0%였으며 특이도는 76.5%로 나타났다. 반면 절단치를 0.15으로 상향조정하면 민감도는 83.3%로 약간 향상되지만 특이도는 39.7%로 크게 감소하게 된다. 불필요한 조직생검의 감소율도 절단치가 0.10일 때는 67.5%였으나 0.15일 때는 35.0%로 크게 감소하는 것을 알 수 있었다 (Table 4). Pearson 등²⁰의 연구에서는 유리 전립선특이항원 비율의 절단치를 0.12로 했을 때 민감도가 76%, 특이도가 94%였으며, Christensson 등²¹은 절단치를 0.18로 했을 때 민감도가 95%이고 특이도는 71%로 보고하고 있다. 서양의 연구결과와

비교하여 본 저자들의 결과에서 대등한 특이도 수준에서 상대적으로 민감도가 낮은 이유 중 하나는 전립선 조직생검과 관련된 문제로 생각된다. 본 연구에서는 특별한 기준 없이 6개의 조직생검 또는 12개의 조직생검을 시행하였는데, 만일 경직장 초음파검사 또는 직장수지검사 소견에 따라 조직생검의 개수를 결정하였다면 민감도가 더욱 향상되었을 것으로 생각된다. 즉 전립선 크기가 크거나 직장수지검사상 결절이 촉지되는 경우에는 그 부분을 집중적이고, 세심하게 조직생검을 시행했어야 했다. 게다가 서양과 비교했을 때 상대적으로 낮은 전립선암의 발병률 (16%)도 민감도를 감소시킨 이유 중 하나라 할 수 있다. 따라서 전립선암의 발병률이 높아지고 전립선 조직생검의 정확성이 향상된다면 민감도 역시 상승할 것으로 생각한다.

이상의 결과를 바탕으로 서양과 비교해서 대등한 민감도, 특이도 및 유효도를 유지할 수 있는 유리 전립선특이항원 비율의 절단치로서 0.10이 적절하다고 생각하며, 서양의 절단치 (0.15)와는 달리 우리나라 환자에서는 조금 더 낮은 절단치 (0.10)를 적용하는 것이 타당하다고 생각한다. 이렇게 우리나라와 서양의 유리 전립선특이항원 비율의 경향의 차이가 나는 이유는 아직까지는 정확하게 밝혀진 것은 없지만, 앞서서도 언급한 바와 같이 전립선암 자체의 발병률이 서양보다 낮다는 것과 인종과 관련된 유전적 차이 및 환경적인 영향과 관련이 있을 것으로 생각한다. 이에 대해서는 더욱 광범위하고 집중적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다. 우리나라 대다수의 비뇨기과 의사들이 받아들일 수 있는 정확하고 일반적인 유리 전립선특이항원 비율의 절단치를 확립하기 위해서는 광범위하고 무작위화된 전향적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

결 론

본 저자들의 연구 결과는 유리 전립선특이항원 비율이 양성 전립선질환과 전립선암을 구분하고, 불필요한 조직생검의 시행을 예방하는 데 유용하게 사용될 수 있음을 보여주고 있다.

만일 기존의 다른 연구결과와 비교해서 우리 연구에서의 낮은 민감도가 단지 전체적으로 낮은 전립선암의 발병률 (16%) 및 전립선 조직생검과 관련된 문제에서 기인된 것이라면, 본 저자들은 서양과는 달리 우리나라에서는 더욱 낮은 유리 전립선특이항원 비율의 절단치 (0.10)를 적용할 것을 권유한다.

REFERENCES

1. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-23
2. Dalva I, Akan H, Yildiz O, Telli C, Bingol N. The clinical value of the ratio of free prostate specific antigen to total prostate specific antigen. *Int Urol Nephrol* 1993;31:675-80
3. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, et al. Serum prostate specific antigen as prescreening test for prostate cancer. *J Urol* 1992;147:846-52
4. 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
5. 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
6. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy man. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4
7. Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:601-6
8. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214-20
9. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen density of transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997;157:1315-21
10. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with a1-antichymotrypsin before diagnosis of prostatic cancer. *Lancet* 1994;344:1594-8
11. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate specific antigen in serum occurs predominantly in complex with a-1 antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-25
12. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, et al. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 1995;154:1090-5
13. Cheon J, Kim CS, Lee ES, Hong SJ, Cho YH, Shin EC, et al. Survey of incidence of urological cancer in South Korea: a 15-year summary. *Int J Urol* 2002;9:445-54
14. Lee SE, Kwak C, Park MS, Lee CH, Kang W, Oh SJ. Ethnic differences in the age-related distribution of serum prostate specific antigen values: a study in a healthy Korean male population. *Urology* 2000;56:1007-10
15. Ku JH, Ahn JO, Lee CH, Lee NK, Park YH, Byun SS, et al. Distribution of serum prostate specific antigen in healthy Korean men: influence of ethnicity. *Urology* 2002;60:475-9
16. Lilja H, Cockett AT, Abrahamsson PA. Prostate specific antigen predominantly forms a complex with a1-antichymotrypsin in blood. Implications for procedures to measure prostate specific antigen in serum. *Cancer* 1992;70:230-4
17. Cookson MS, Floyd MK, Ball TP Jr, Miller EK, Sarosdy MF. The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:1070-3
18. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, et al. Characteristics of prostate cancer detected in the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *J Urol* 1994;152:1737-40
19. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Okegawa T, Miura I, Miyata A, et al. Significance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer. *J Urol* 1996;156:1964-8
20. Pearson JD, Luderer AA, Metter EJ, Partin AW, Chan DW, Fozard JL, et al. Longitudinal analysis of serial measurements of free and total PSA among men with and without prostatic cancer. *Urology* 1996;48:4-9
21. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:100-5