중간위험도 전립선암의 치료

¹한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 비뇨의학과, ²울산대학교 의과대학 울산대학교병원 비뇨의학과, ³인제대학교 의과대학 인제대학교해운대백병원 비뇨의학과, ⁴인제대학교 의과대학 인제대학교부산백병원 비뇨의학과, ⁵한림대학교 의과대학 한림대학교동탄성심병원 비뇨의학과, ⁶인제대학교 의과대학 인제대학교서울백병원 비뇨의학과

심명선¹ · 권택민² · 김성철³ · 김완석⁴ · 추민수⁵ · 여정균⁶

The Treatments for Intermediate Risk Prostate Cancer

Myungsun Shim¹, Taekmin Kwon², Seong Cheol Kim³,
Wan Suk Kim⁴, Min Soo Choo⁵, Jeong Kyun Yeo⁶

¹Department of Urology, Hallym University Sacred Heart Hospital,
Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

²Department of Urology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

³Department of Urology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

⁴Department of Urology, Inje University Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

⁵Department of Urology, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Hwaseong, Korea

⁶Department of Urology, Inje University Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

The population of intermediate-risk prostate cancer patients is a large heterogeneous group with diverse prognoses and challenges the struggle to develop more meticulous and standardized treatment recommendations. Furthermore, there are no specific treatment guidelines based on Korean patients although the cancer nature of this patient group is known to be somewhat different from those of western patients. This review will examine the treatment options for intermediate-risk prostate cancer patients in specific clinical situations. The literature provides evidence that combining androgen deprivation therapy (ADT) for 6 months with radiation therapy (RT) may have superior survival than RT alone. Also, patients with adverse pathologic features and lymph node metastasis will benefit from adjuvant RT and ADT respectively after radical prostatectomy (RP). In addition, patients with life expectancy ≥ 10 years will benefit from lymphadenectomy during RP when lymph node metastasis is suspected as well as neurovascular bundle saving during RP is recommended because of its superior functional results. (Korean J Urol Oncol 2019;17:22-33)

Key Words: Prostatic neoplasms · Prostatectomy · Radiotherapy · Antineoplastic agents

서론

구미 선진국에서는 전립선암의 발병률 및 사망률이 남성 암 중에서는 이미 1위를 차지하고 있어서 2015년 미국 데이터에 의하면 한 해에 새로 발생한 환자가 220,800명에 이르는 것으로 조사된 바 있다.¹ 이와 마찬가지로 국내에서의 전립선암 환자의 증가도 매우 빠른 속도로 진행되고 있다.^{1,2} 따라서 국내에서 전립선암이 차지하는 비중은 과거에

Received March 29, 2019, Revised April 10, 2019,
Accepted April 10, 2019

Corresponding Author: Jeong Kyun Yeo

Department of Urology, Inje University Seoul Paik Hospital, 9
Mareunnae-ro, Jung-gu, Seoul 04551, Korea

E-mail: yeoluvk@gmail.com

Tel: +82-2-2270-0078, Fax: +82-2-2270-0226

ORCID code: https://orcid.org/0000-0001-5027-3451

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2019 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

비해서 크게 증가하였고 그 중요도도 증가하고 있으나 국내 환자에 맞추어진 별도의 치료지침 마련은 아직 시작 단계에 불과하다. 전립선암은 하나의 질병이라고 할 수 있지만 개별적으로 매우 이질적인 특징 및 경과를 보인다. 따라서 전립선암을 치료를 시작하기 전에 해당 질병이 위험도 및 분화도가 낮은지 아니면 위험도가 높고 빠르게 진행되는 질병인지를 먼저 확인하여 위험도를 계층화하는 작업이 매우 중요하다고 할 수 있다. 이러한 작업을 적절히 수행하지 못할 경우 낮은 위험도를 가진 질병에 대해서는 과도한 치료를 할 수 있고 반대로 높은 위험도의 질병에 대해서는 적절한 정도에 못 미치는 치료를 하게 될 수 있다.²⁴ 미국의 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk classification system에 의하면 전립선암 환자를 매우 저위험(very low risk), 저위험(low risk), 중간위험(intermediate risk), 고위험(high risk)으로 분류하고 있다.⁵ 환자는 본인이 배정된 위험도 그룹에 따라 각기 다른 치료 방법이 권장되기 때문에 이는 임상적으로 중요하다. 이 논문에서 전립선암 중 특히 국내의 중간위험 전립선암의 치료에 대한 지침을 마련하고자 하였다. 핵심질문을 도출하고 진료지침을 검색하였다. 수용개작을 위하여 검색된 진료지침은 K-AGREE II 도구로 평가하여 채택하였다. 채택한 진료지침 이후 근거를 검색하여 추가하였다. 근거 수준은 문헌의 근거 수준을 분류한 후 근거 수준의 평가기준을 참고하였고 권고 수준은 Table 1에 따라 세 단계로 정의하였다. 도출된 권고안의 합의 및 채택은 수정 델파이 방법을 따랐다. 외부검토를 받고 대학 의학회 인증을 받았다.

1. 중간위험 전립선암 환자에서 방사선 치료를 하는 경우 6개월 동안 호르몬 요법 병용의 효과

중간위험 전립선암 환자는 방사선 치료 및 단기간의 신보조/동시/보조 호르몬요법을 고려할 수 있다(권고 수준 A, 근거 수준 I).

고위험군 혹은 국소진행성전립선암 환자에서 방사선 치료와 단기간 호르몬 치료는 호르몬 치료의 부작용을 줄이면서 국소제어 및 무재발 생존율을 향상시키는 방법이었다.^{6,8} 이러한 관점에서 좀 더 예후가 좋은 중간위험 전립선암 환자에서도 방사선 단독 치료보다는 호르몬 치료를 추가할 경우 더 나은 예후를 기대할 수 있다는 연구 결과가 제시되었다.⁹ 국내에서도 중간위험 전립선암 환자의 63%에서 방사선 치료와 호르몬 치료를 같이 시행하고 있다.¹⁰ Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9408에서는 external beam radiotherapy (EBRT) (66.6 Gy)를 시행 받는 환자 1,979명을 4개월간 호르몬치료를 받는 군(n=987)과 그렇지 않는 군(n=992)으로 무작위 배정 후 중간 추적 관찰 기간인 9.1년 동안 추적하였다. 이 연구에서 중간위험 전립선암 환자들은 방사선 치료와 호르몬 치료를 같이 시행 받은 군에서 10년 전체 생존율이 62%로 방사선 단독 치료의 54%보다 더 높았으며 (hazard ratio [HR] for death with radiotherapy alone, 1.17; p=0.03), 10년 질병 특이 사망률은 더 낮은 경향을 보였다(4% vs. 8%; HR for radiotherapy alone, 1.87; p=0.001).¹¹ D'Amico 등¹²은 206명의 방사선 치료(70 Gy)를

Table 1. The definition of the level of recommendation and the level of evidence

Definition	
Level of evidence	
I	Level 1 or multiple level 2 study
II	One more level 2 or multiple level 3 study
III	One more level 3 or level 4 study
IV	One more level 5 or level 6 study
Level of study	
1	Systematic review, meta-analysis, randomized controlled trial
2	Nonrandomized controlled trial, cohort study
3	Case-control study
4	Case-series (single arm before-after study)
5	Cross-sectional study, case report
6	Expert opinion
Level of recommendation	
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

받은 환자들을 6개월간 호르몬 치료를 받는 군(n=102)과 그렇지 않는 군(n=104)으로 무작위 배정 후 중간 추적 관찰 기간 7.6년 동안 추적하였다. 호르몬 치료를 같이 시행 받은 군에서 8년 전체 생존율이 74%로 방사선 단독 치료의 61%보다 더 높았다(HR for death with radiotherapy alone, 4.1; p=0.01). RTOG 9910 trial¹³에서는 중간위험 전립선암 환자들에서 방사선 치료 전 호르몬 치료 기간을 연장하는 경우(8주 vs. 28주)에 따른 10년 질병 특이 생존율 95%와 96%로 차이가 없었으며(HR, 0.81; p=0.45), 10년 전체 생존율도 66%와 67%로 차이가 없었다(HR, 0.95; p=0.62). Prostate-specific antigen (PSA)를 기반으로 하는 10년 재발률도 27%와 27%로 차이가 없었다(HR, 0.97; p=0.77). 이러한 연구들을 기반으로 중간위험 전립선암 환자에서 방사선 치료와 단기 호르몬요법을 같이 시행하는 경우에 생존율의 향상을 기대할 수 있다. 그러나 호르몬요법의 기간을 6개월 이상으로 늘리는 것은 추가적인 치료 효과를 기대하기는 어렵다.

Table 2에서 제시된 바와 같이 2015년 대한비뇨기종양학회 전립선암 진료지침에서는 중간위험군 환자들의 경우 RTOG 9601, DFCI (Dana-Farber Cancer Institute) 95096, RTOG 9408 연구들을 바탕으로 76-78 Gy의 조사량에 단기간 4-6개월 남성호르몬 박탈요법을 추천하고 있다.^{11,12,14} 또한 저선량을 근접치료와 외부 방사선 치료와 함께 4-6개월 신보조/동시/보조 남성호르몬 박탈요법을 병합하여 치료해 볼 수 있다고 권장하고 있다. 2016년 유럽비뇨기과학회 가

이드라인에서는 남성호르몬 박탈요법이 가능한 환자에게 intensity-modulated radiation therapy (IMRT)와 단기간 호르몬억제요법(4-6개월)을 권장하고 있으나, 만약 동반된 질환들이 있을 경우나 성기능 장애에 대한 문제 등으로 호르몬 치료를 원치 않을 경우에는 76-80 Gy로 선량을 증가시킨 IMRT를 시행하거나 IMRT와 근접치료를 같이 시행할 것을 권장하고 있다.^{9,11,15} 2017년도 미국비뇨기과학회 전립선암 진료지침에서는 2가지 무작위 통제 임상시험 결과들^{11,12}을 토대로 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법을 시행하는 것을 권장하고 있다. 하지만 최근 보고되고 있는 것과 같이 고선량 방사선 치료(74-80 Gy)의 효과가 입증된 상태에서 남성호르몬 박탈요법이 도움이 되는지에 대하여 추가 연구가 필요하다고 보고하고 있다.¹⁶⁻¹⁹ European Organization for Research and Treatment (EORTC) 22991 연구²⁰에서는 78 Gy로 방사선 치료를 받은 환자에서 남성호르몬 박탈요법이 임상적 무재발 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고하였다. 추가적으로 좋지 않은(unfavorable) 중간위험군 환자들에게 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법을 병합하는 것을 더 권장하고 있으며, 좋은(favorable) 중간위험군 환자들에게는 방사선 치료 단독 요법을 권유할 수도 있다고 하였다. 2016 NCCN 전립선암 가이드라인에서도 3가지 임상 연구들^{11,12,14}을 바탕으로 중간위험군 환자들에게 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법을 권장하고 있다. 또한 RTOG 9910 연구¹³를 바탕으로 남성호르몬 박탈요법은

Table 2. The summary of guidelines on radiation therapy plus hormonal therapy for intermediate-risk prostate cancer patients

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	중간위험군 환자들에 있어, 4-6개월 간(고위험 환자군은 2-3년간)의 신보조/동시/보조 남성호르몬 박탈요법과 함께 골반립프절 방사선 치료를 고려해 볼 수 있다.	없음	1b
2. EAU 2016	중간위험 전립선암 환자에서 단기간 호르몬억제치료법(4-6개월)과 병용하여 76-78 Gy의 방사선 치료를 시행한다.	A	1b
3. AUA 2017	2개의 무작위 통제 임상 시험의 결과를 토대로, 좋지 않은(unfavorable) 중간위험군 환자들에게 호르몬요법을 사용하면 기존의 외부 선량 방사선 치료를 선택한 환자의 생존 기간이 연장될 수 있다.	B	없음
5. NCCN 2016	중간위험 전립선암 환자는 골반립프절 방사선 조사 및 4-6개월간 신보조/동시/보조 호르몬요법을 고려할 수 있다.	없음	없음
6. NICE 2014	중간위험도 및 고위험 국소성전립선암 환자에서는 외부선량 방사선 치료 전, 중, 후에 6개월간 호르몬 억제치료를 병용할 수 있다.	없음	없음
9. CCAACN 2010	국소진행성전립선암 환자에서는 방사선 치료와 더불어 단기 신보조 호르몬요법을 고려할 수 있다. 방사선 요법과 관련하여 호르몬요법의 최적의 순서 및 지속 기간은 아직 정의되지 않았다.	C	1, 2

KUOS (the Korean Urological Oncology Society), 2015 KUOS guideline; EAU (European Association of Urology), 2016 EAU prostate cancer guideline; AUA (American Urological Association), 2017 AUA prostate cancer guideline; NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2016 NCCN Prostate cancer guideline; NICE (the National Institute for Health and Care Excellence), 2014 NICE Prostate cancer guideline; CCAACN (Cancer Council Australia/Australian Cancer Network), 2010 CCAACN guideline.

단기간(4-6개월)으로 시행할 것을 권장하고 있다. 2014년 NICE 전립선암 가이드라인은 중간위험군 환자들로 국한하지 않고 국소진행전립선암 환자를 대상으로 범위를 넓혀 외부 방사선 치료와 함께 6개월간의 신보조/동시/보조 남성호르몬 박탈요법을 권유하고 있다. 마지막으로 2010년 Cancer Council Australia/Australian Cancer Network (CCAACN) 진행전립선암 진료지침에서도 마찬가지로 국소진행성전립선암 환자를 대상으로만 정의하여 중간위험군 환자들의 정확한 가이드라인은 제시하고 있지 않다.

따라서 최근에는 고선량 방사선 치료(74-80 Gy)가 표준 치료화 되면서 남성호르몬 박탈요법의 병용요법이 도움이 되는지에 대해서 많은 논란의 여지가 있다. 하지만 대부분의 연구들이 좋지 않은(unfavorable) 중간위험군 환자들의 경우 남성호르몬 박탈요법의 병용이 도움이 된다고 보고를 하고 있으며, 가장 최근 업데이트된 2017년 미국비뇨기과 학회 전립선암 진료지침에서도 이와 같은 권장을 하고 있다.²¹⁻²⁴ 또한 남성호르몬 박탈요법을 병용하는 경우 동반질환을 동반하고 있는 경우 부작용이나 치료 예후가 좋지 않은 경우가 있어 2016년 유럽비뇨기과학회 가이드라인과 같이 권장 사항에 포함시켜야 할 것으로 보인다.^{23,25-27}

2. 중간위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 병리학적 불량 예후 인자를 보일 경우 시행할 수 있는 추가적인 방사선 치료의 효용성

중간위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 병리학적 불량 예후 인자를 보일 경우 보조 또는 구제 방사선 치료를 할 수 있다(권고 수준 A, 근거 수준 I).

보조요법으로서 방사선 치료에 대하여는 전향적 무작위 연구가 몇몇 기관에서 발표된 바 있으며, SWOG 8794 연구에서, 근치적 전립선절제술 후 pT3 환자 425명의 환자를 대상으로 보조요법(EBRT)을 시행한 군과 그렇지 않은 군을 나누어 12.6년 추적 관찰하였을 때, 보조요법을 시행한 군이 그렇지 않은 군에 비하여 재발률을 낮추어주는 것을 확인할 수 있었다.²⁸ EORTC 연구에서는 1,005명의 병리학적 불량 예후 인자를 보이는 환자를 대상으로 보조요법(EBRT)을 시행한 군과 그렇지 않은 군을 나누어 비교하였을 때 5년 생화학적 무재발 생존율이 각각 78%, 49%로 보조요법을 시행한 군에서 좋은 결과를 보여 주었다.²⁹ 또 다른 그룹에서 시행한 연구에서도 268명의 병리학적 불량 예후 인자를 보이며 PSA가 측정되지 않았던 환자에서 술 후 보조 방사선 치료를 시행한 군에서 5년 생화학적 무재발 생존율이 72%, 54%로 보조요법을 시행한 군에서 좋은 결과를 확인할 수 있었다.³⁰

이와 관련해서 기존 가이드라인을 요약한 Table 3과 같이 NICE 2016 guideline에서는 “수술 직후(immediate postoperative) 방사선 요법”은 positive surgical margin에서도 권장하고 있지 않다. 하지만 European Association of Urology (EAU) guideline, NCCN guideline 등 주요 진료지침에서는 전립선절제술 시행 후 병리학적으로 불량한 예후를 보일 때, 특히 pT3, positive surgical margin, Gleason 점수 8점 이상, 정낭침범이 있는 경우 보조 방사선 치료를 권고하고 있다. 이러한 진료지침은 비교적 최근의 중요한 3개의 무작위 임상시험에서 나타난 보조 방사선 치료의 무생화학적 재발 측면에서의 우수성에 그 기반을 두고 있다고 할 수 있다.³¹⁻³³

그러므로 최근에는 보조 방사선 요법과 조기 구제 방사선 치료가 우수한 측면이 없다는 연구 결과도 발표되고 있으나³⁴ 후향적 연구로 앞에서 언급된 3가지의 무작위 임상 시험에 비하여 근거의 신뢰성이 떨어진다고 할 수 있다. 특히 가장 최근 연구에서도 pT3 또는 절제면 양성인 환자에서 보조 방사선 치료를 시행한 군이 조기 구제 방사선 치료(early-salvage radiotherapy)를 시행한 군보다 무생화학적 재발률이 우수한 것으로 나타났다.^{35,36} 따라서 전립선 절제술 후 병리학적 불량 예후 인자를 보이는 경우, 특히 pT3 또는 절제면 양성 보이는 경우에는 보조 방사선 치료를 고려할 수 있다.

3. 중간위험 전립선암 환자 중 수술 후 림프절 전이가 있는 환자에서 보조 남성호르몬 차단요법의 효용성

중간위험 전립선암 환자 중 수술 후 림프절 전이가 있는 환자에서는 보조 남성호르몬 차단요법이 경과 관찰보다 생존율이 높아 보조 남성호르몬 차단요법을 권고한다(권고 수준 A, 근거 수준 I).

수술 후 림프절 전이가 있는 환자 중 중간위험 전립선암 환자만을 대상으로 보조 남성호르몬 차단요법과 경과 관찰을 비교한 연구는 아직 없다. 보조 남성호르몬 차단요법에 관한 연구는 주로 방사선 치료에 병행하여 사용된 용법(combination therapy)으로 진행되고 있고, 현재까지 근치적 전립선절제술 후 시행된 연구는 소수가 발표된 실정이다. 하지만, 환자들을 위험도에 따라 분류하지 않고 분석하였거나, 고위험 환자와 함께 국소적으로 진행된 전립선암(locally advanced prostate cancer) 환자에 포함하여 분석하였다. 한 무작위 비교연구에서는 국소적으로 진행된 전립선암 환자(T3-4, any N; or any T, N+)에서 보조 남성호르몬 차단요법은 무병생존의 연장은 있었으나, 전체 생존의 연장은 관찰되지 않았다.³⁷ 환자의 위험도에 따른 분류 없이 Surveillance, Epidemiology and End Results data를 이용한 코호트 연구(cohort study)에서 수술 4개월 이내에 시행한 보조

Table 3. The summary of guidelines on additional radiation therapy for intermediate-risk prostate cancer patients with adverse pathologic features after radical prostatectomy

Guideline	Recommendation	Level of recom- men- dation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	유해한 병리학적 요소들을 갖거나 측정 가능한 PSA를 보이고 전이의 증거는 없는 대부분의 환자들에 있어 보조/구제 방사선 치료는 권장된다.	없음	없음
2. EAU 2016	In patients with pT3, N0M0 prostate cancer and an undetectable PSA following RP, discuss adjuvant EBRT because it improves at least biochemical-free survival.	A	1a
5. NCCN 2016	Indications for adjuvant RT include pT3 disease, positive margin(s), Gleason score 8-10, or seminal vesicle involvement. Adjuvant RT is usually given within 1 year after RP and once any operative side effects have improved/stabilized. Patients with positive surgical margins may benefit the most.	없음	없음
6. NICE 2014	Do not offer immediate postoperative radiotherapy after radical prostatectomy, even to men with margin-positive disease, other than in the context of a clinical trial. There are two randomised trials which have not shown any improvement in survival from immediate postoperative radiotherapy.	없음	없음
9. CCAACN 2010	It is recommended that patients with extracapsular extension, seminal vesicle involvement or positive surgical margins receive postoperative EBRT within four months of surgery. The role of active surveillance and early salvage radiotherapy has not been defined.	B	II

KUOS (the Korean Urological Oncology Society), 2015 KUOS guideline; EAU (European Association of Urology), 2016 EAU prostate cancer guideline; NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2016 NCCN Prostate cancer guideline; NICE (the National Institute for Health and Care Excellence), 2014 NICE Prostate cancer guideline; CCAACN (Cancer Council Australia/Australian Cancer Network), 2010 CCAACN guideline.

PSA: prostate-specific antigen, RT: radiation therapy, RP: radical prostatectomy, EBRT: external beam radiotherapy.

남성호르몬 차단요법은 전체 생존에서의 이점은 없었다.³⁸ 국내에서 위험도에 따른 분류 없이 근치적 전립선절제술 후 림프절 전이가 진단된 40명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 보조 남성호르몬 박탈요법은 환자의 생존율과 병의 진행을 호전시키지 못하였다.³⁹

수술 후 림프절 전이가 있는 중간위험 전립선암 환자만을 따로 언급한 기존의 진료지침은 없다. 수술 후 림프절 전이가 확인되면 수술 전 임상적 위험도와 상관없이 병리학적으로 국소진행성암(locally advanced disease)으로 분류하여 언급하고 있다. Table 4에 제시된 EAU guideline과 NCCN guideline, CCAACN guideline에서는 공동으로 하나의 무작위 비교연구 결과를 언급하고 있으나 각각의 권고는 조금씩 다르다. 이들이 공통적으로 언급하고 있는 연구에서는 수술 후 림프절 전이가 발견된 환자에 즉각적인 보조 남성호르몬 박탈요법을 시행한 경우 경과 관찰한 군에 비해 생존을 유의하게 연장함을 보였다.⁴⁰ 하지만 이 연구에서는 대부분의 참여자들이 다량의 결절성질환 및 다중 악성 종양의 특징(high-volume nodal disease and multiple adverse tumour characteristics) 등을 가지고 있었고, 장기 추적 관찰에서 보조 남성호르몬 차단요법의 기간에 따라 부작용도 함께 증가하였다.⁴¹ 따라서 EAU guideline에서는 수술 후 임파

선 전이가 있는 환자에 관한 연구들은 매우 이질적인 환자들에 대한 결과로서 일괄적으로 적용하기는 어렵고, 그러므로 개별화된 치료가 필요하다고 언급하고 있다. NCCN guideline에서는 수술 후 임파선 전이가 있을 때 보조 남성호르몬 차단요법을 반드시 사용하기를 권고하고 있으며 CCAACN guideline에서는 완전하게 제거된 임파선 양성 질환(fully resected node-positive disease)일 경우 생존율에 이점이 있음을 언급하고 있다.⁴⁰ NICE guideline에서는 국소진행성암 환자에서 수술 후 보조 남성호르몬 차단요법은 독성이 증가하고,⁴² 효과에 대한 증거 부족으로 권고하지 않는다. 기존 국내 전립선암 진료지침에서는 수술 후 림프절 전이가 발견된 경우 보조 남성호르몬 박탈요법을 고려할 수 있다고 하였으나, 생존율이나 병의 진행에 도움이 되지는 않았다고 언급하고 있다.^{38,39}

위에서 살펴본 바와 같이 중간위험 전립선암 환자 중 수술 후 림프절 전이가 있는 환자에서 보조 남성호르몬 차단요법의 이득에 관한 최근 연구는 없는 실정이다. 기존 진료지침에서 따로 다루고 있지는 않지만, 최근 여러가지 치료 방법들이 개발되고 적용됨에 따라 중간위험 전립선암 환자만을 따로 분류하여 치료할 필요성이 대두되고 있다. 이에 향후 중간위험 환자만을 대상으로 한 잘 계획되고 잘 진행

Table 4. The summary of guidelines on adjuvant androgen deprivation therapy for intermediate-risk prostate cancer patients with lymph node metastasis after radical prostatectomy

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	국내 연구 결과 생존율을 호전시키지 못했다. ³⁹	없음	없음
2. EAU 2016	Upon detection of nodal involvement during RP, offer adjuvant ADT for node-positive (pN+).	A	1b
5. NCCN 2016	Significantly improved PFS with bicalutamide in the overall study population compared to placebo, but no overall survival benefit was seen.	없음	없음
6. NICE 2014	Randomised trials report significant toxicity with adjuvant therapy in addition to radical prostatectomy. ⁴² With the exception of one small trial in node-positive men, ⁴⁰ these trials have not demonstrated significant benefit in overall survival. It is possible that modest survival benefits will emerge with longer follow-up.	없음	없음
9. CCAACN 2010	For node-positive disease ADT should be considered. For patients with fully resected node-positive disease (prostatectomy and lymphadenectomy), it is strongly recommended that patients be counselled on the overall survival benefit of ADT and weighed against the short- and long-term toxicities of androgen deprivation. It is further recommended that patients be counselled on the 'benefit' of improved survival in relation to the 'risk' of therapy – namely the impact of ADT on quality of life.	Grade C	없음

KUOS (the Korean Urological Oncology Society), 2015 KUOS guideline; EAU (European Association of Urology), 2016 EAU prostate cancer guideline; NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2016 NCCN Prostate cancer guideline; NICE (the National Institute for Health and Care Excellence), 2014 NICE Prostate cancer guideline; CCAACN (Cancer Council Australia/Australian Cancer Network), 2010 CCAACN guideline.

RP: radical prostatectomy, ADT: androgen deprivation therapy, PFS: progression free survival.

된 전향적 무작위 비교연구가 반드시 필요하겠다.

4. 기대여명이 10년 이상인 중간위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 시행 시 골반림프절 절제술을 같이 시행하는 경우와 시행하지 않는 경우의 비교

기대여명이 10년 이상인 중간위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 시행 시 림프절 전이의 가능성이 있는 경우 골반림프절 절제술을 권고한다(권고 수준 A, 근거 수준 I).

전립선암 수술에 있어 골반림프절 절제술(pelvic lymph node dissection, PLND)을 시행하는 환자의 선택은 림프절 전이의 가능성을 고려하여 결정되고 있다. 골반림프절 전이의 가능성은, 술 전 전립선특이항원(PSA) 수치, 임상병기 및 조직검사 글리슨 점수를 사용하는 노모그램을 바탕으로 예측한다.⁴³ 그러나 중간위험 전립선암 환자에서 골반 림프절 절제술의 효용성에 있어서는 아직도 논란이 있다.^{44,45} 골반림프절 절제술은 정확한 병기의 설정뿐만 아니라 미세 전이가 있는 일부 환자들에게 완치 기회를 제공할 수 있다는 점에서 효용이 있지만 이 자체가 수술에 따른 morbidity를 높이고 생존율에는 영향을 미치지 않는다는 연구 결과

들도 보고되고 있다.^{44,45} 중간위험 전립선암 환자에서 골반 림프절 절제술을 시행할 때 확대 골반림프절 절제술을 시행함으로써 제한적 골반림프절 절제술보다 2배 정도 전이성 병변을 더 많이 찾아 낼 수 있다.⁴⁶ 확대 골반림프절 절제술의 범위는 전측면으로는 외장골정맥, 외측면으로는 외측 골반벽, 내측면으로는 방광벽, 후측면으로는 골반바닥(floor of pelvis), 근위면으로는 내장골동맥, 원위면으로는 Cooper 인대를 경계로 하고 있다. Choi 등⁴⁷은 제한적 림프절 절제술을 해도 중간위험군 및 고위험군에서 정확한 병기 설정에 도움을 줄 수 있다고 주장하였으며, 개복수술과 로봇수술을 비교한 결과 고위험군에서는 개복수술이 림프절절제술 시행에 더 효과적이었다고 보고하였다.

Table 5에서 제시된 바와 같이 미국의 NCCN 진료지침의 저자들은 골반림프절 전이의 가능성이 2%보다 높은 경우 골반림프절 절제술을 시행할 것을 권고하고 있으며, 이러한 기준을 적용하면 47.7%의 불필요한 골반림프절 절제술을 줄일 수 있는 반면, 양성림프절을 놓치게 될 가능성은 12.1% 정도로 낮음을 근거로 하고 있다.⁴⁸ NCCN 패널들은 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)에서 제시하는 기준을 권장하고 있다.⁴⁸ 이 경우 골반림프절 절제술은 광범위 골반림프절 절제술(extended PLND) 방식으로 시행

Table 5. The summary of guidelines on lymph node dissection during radical prostatectomy for intermediate-risk prostate cancer patients with life expectancy ≥ 10 years

Guideline	Recommendation	Level of recom- men- dation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	근치적 전립선절제술 시행 시에 림프절 전이의 가능성이 2% 이상인 경우 골반림프절 절제술을 포함하여 시행한다.	없음	없음
2. EAU 2016	An eLND should be performed in intermediate-risk Prostate cancer if the estimated risk for pN+ exceeds 5%	B	2b
3. NCCN 2016	RP+PLND if predicted probability of lymph node metastasis $\geq 2\%$	없음	없음

KUOS (the Korean Urological Oncology Society), 2015 KUOS guideline; EAU (European Association of Urology), 2016 EAU prostate cancer guideline; NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2016 NCCN Prostate cancer guideline.

RP: radical prostatectomy, eLND: extended lymph node dissection, PLND: pelvic lymph node dissection.

하는 것이 추천된다.^{49,50} 이는 절제 림프절의 수가 증가할수록 림프절전이를 진단하게 될 가능성이 높아져, 보다 정확한 병기를 설정할 수 있다는 데 근거한다.⁵¹⁻⁵³ NCCN에서는 골반림프절 절제술을 시행하는 것이 생존율에 이득을 준다는 보고들을 제시하고 있으며, 이는 미세전이 림프절을 제거할 수 있기 때문인 것으로 해석하고 있다.^{52,54-56} NCCN에서는 골반림프절 절제술은 관혈적접근법, 복강경이나 로봇 보조 접근법을 통한 근치전립선절제술 시행 시 모두에서 비교적 안전하게 시행할 수 있고 세 접근법 모두 골반림프절 절제술로 인한 합병증의 발생률은 유사하다고 제시하였다. EAU 가이드라인 역시 광범위 골반림프절 절제술을 통해 예후에 대한 중요한 정보를 제공받을 수 있음을 강조하며, 중간위험도 전립선암 환자에서 골반림프절 전이의 가능성이 5%보다 높은 경우 골반림프절 절제술을 시행하는 것을 권고하고 있다. 이때 Briganti nomogram^{57,58} 혹은 MSKCC 노모그램을 이용하여 림프절 전이 가능성을 예측할 것을 권장한다.⁵⁹ 또한 American Urological Association (AUA) 가이드라인(2017)에서는 unfavorable 중간 위험도 전립선암 (Gleason grade group 3) 환자에서 골반림프절 절제술을 시행할 것을 권고하고 있다. 기존의 국내 전립선암 진료지침과 EAU 및 NCCN guideline에서는 골반림프절 전이의 가능성이 2% (혹은 5%)보다 높은 경우 골반림프절 절제술을 시행하는 것을 권고하고 있다. 상기 연구 결과들을 토대로 “기대여명이 10년 이상인 중간위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 시행 시 림프절 전이의 가능성이 있는 경우 골반림프절 절제술을 권고한다.”라고 추천하고 있다.

따라서 이러한 환자에서 근치적 전립선절제술 시행 시 림프절 전이의 가능성이 있는 경우 골반림프절 절제술을 권고할 수 있다. 그러나 중간위험 그룹 중에서 소위 “low

intermediate-risk” (글리슨 점수 ≤ 6 , 임상병기 $\leq 2b$, 전립선특이항원 10-20 ng/mL) 환자들의 경우 실제 림프절 전이가 3% 정도로 매우 낮게 보고된다. 이러한 환자군은 노모그램을 그대로 적용하여 골반임파선 절제술을 시행하는 것에 신중을 기하는 것이 좋다.^{60,61}

5. 중간 위험 전립선암 환자에서 신경보존 술식의 시행이 기능적 성적(발기부전, 요실금)에 미치는 영향

중간위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술을 할 때 신경 보존 술식을 시행하는 것이 기능적 성적이 우수하므로 신경보존 술식을 권고한다(권고 수준 A, 근거 수준 I).

중간 위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술은 표준적 치료로 받아들여지고 있다. 근치적 전립선절제술의 종양학적 성적은 좋으나 수술 후 생길 수 있는 발기부전과 요실금이 환자의 삶의 질을 떨어뜨리는 주요한 원인이 된다.⁶² 근치적 전립선절제술을 시행하면서 신경보존 술식을 시행하는 것은 기능성 성적(발기부전, 요실금)이 우수한 것으로 이미 알려져 있다. 신경보존 술식을 시행한 경우에 그렇지 않은 경우보다 국제전립선증상점수(International Prostate Symptom Score)가 8.4점 높은 것으로 조사되었고⁶² 요실금 회복에서 좋은 경과를 보였다.⁶³ 또한 광범위 전립선절제술을 시행한 환자보다 신경보존 술식을 시행한 환자에서 초기 요실금 회복에 유리함이 있었다.^{64,65} 1,249명을 대상으로 한 대규모 연구에서 신경보존 술식을 시행한 경우 그렇지 않은 경우보다 수술 후 2년 뒤 1.8배 요자제능이 높은 것으로 나타났다.⁶⁵ 근치적 전립선절제술 이후 발기능 회복과의 연관성에 대해서 메타분석을 시행한 결과 연령, 술전 발기능, 기타 기저질환과 더불어 신경보존 술식이 중요한 인자로 분석되었다.⁶⁶ 술전 발기능이 정상이었다던 환자군에

Table 6. The summary of guidelines on functional outcomes and neurovascular bundle saving during radical prostatectomy for intermediate-risk prostate cancer patients

Guideline	Recommendation	Level of recom- men- dation	Level of evidence
1. EAU 2016	Offer a nerve-sparing surgery in preoperatively potent patients with low risk of extracapsular disease (T1c, GS<7 and PSA<10 ng/mL, or refer to Partin tables/nomograms).	B	없음
2. AUA 2007	Depending on tumor characteristics and the patient's sexual function, either nerve-sparing (to preserve erectile function) or non-nerve-sparing radical prostatectomy is commonly performed.	없음	없음
3. NCCN 2016	1. Recovery of erectile function is related directly to the degree of preservation of the cavernous nerve, age at surgery, and preoperative erectile function. Improvement in urinary function was reported with nerve sparing techniques. 2. Nerve-sparing procedures appear to result in preserved function for many men, though selection factors may bias the results of some of the early studies of this technique as erectile dysfunction rates were reported for only preoperatively potent men.	없음	없음
6. NICE 2014	In a systematic review of 14 observational studies ⁶⁷ between 64% and 100% of men were potent before RP. The reported rates of postoperative potency were 18% to 76% for bilateral nerve-sparing RP, 13% to 56% for unilateral nerve-sparing RP and 0% to 34% for non-nerve-sparing RP.	A	I

EAU (European Association of Urology), 2016 EAU prostate cancer guideline; AUA (American Urological Association), 2007 AUA Prostate cancer guideline; NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2016 NCCN Prostate cancer guideline; NICE (the National Institute for Health and Care Excellence), 2014 NICE Prostate cancer guideline.

PSA: prostate-specific antigen, RP: radical prostatectomy.

서 신경보존 술식을 시행하였을 때 31%~68%에서 발기능이 보존되었다고 보고하였다.⁶⁷

기존 가이드라인을 요약한 Table 6에서 보는 바와 같이 NCCN, AUA, NICE 가이드라인에서는 신경보존 술식이 발기 부전이나 배뇨 기능을 개선시킨다고 보고하고 있으며^{62,68,69} 특히 Dubbelman 등⁶⁷은 수술 전에 발기부전이 없던 환자들에서 양측 신경 보존 술식을 시행했을 경우 성기능은 18%~76%까지, 단측 신경 보존술식을 시행했을 경우 13%~56%의 수술 후 성기능이 보존될 수 있음을 보고하였다. EAU guideline에 따르면 수술 전 성기능이 유지되어 있고 전립선암의 피막침범 가능성이 낮은 경우(T1c, GS<7 and PSA<10 ng/mL) 신경보존 술식이 시행되어야 한다고 권고하고 있다. 또한 NCCN guideline에서도 수술 후 기능성 성적에 있어서 여러 가지 요인이 관여하지만 신경보존 술식이 중요한 인자라고 판단하고 있다. 따라서 기존의 EAU, AUA, NCCN, NICE 가이드라인을 근거로 하여 중간위험 전립선암 환자에서 신경보존 술식을 시행하는 것은 기능성 성적(발기부전, 요실금)이 우수하므로 신경보존 술식이 가능한 병기라면 시행하는 것이 바람직하다.

CEASAR (Comparative Effectiveness Analysis of Surgery and Radiation) 연구에 따르면⁷⁰ 양측 신경 보존 술식을 시행한 75명의 환자에서, 단측 신경보존 술식을 시행하거나 신

경보존 술식을 시행하지 않은 환자 군보다 3년 후 성기능이 더 우수하였다. Tsikis 등⁷¹은 수술 후 발기 부전이 생긴 환자들에서 요실금이 발생 빈도가 더 높아 수술 후 발기부전이 요실금의 위험 인자가 될 수 있다는 가설을 제기하였으며 신경 보존 술식을 시행할 때 정낭을 보존하는 것은 수술 후 요실금이나 발기부전 회복에 도움이 되지 않는다는 보고가 있다.⁷² 또한 신경보존 술식을 시행할 때 전립선 침범을 주의하여 세밀하게 박리하는 것이 요실금 회복에 도움이 된다는 보고도 있다.⁷³ 근치적 전립선절제술을 시행함에 있어서 신경보존 술식은 이미 널리 행해지고 있는 술기이며 이에 따른 기능성 성적이 우수함은 여러 메타 분석 논문^{74,75}과 최신 가이드라인을 통해 권고되는 사항이다.

결론

전립선암 환자를 위험도에 따라 분류하는 것은 특정 환자의 질병의 예후를 비롯한 위험도를 특성화하고 적절한 권장되는 치료를 안내하는 데 도움이 된다. 그러나 환자를 제시된 위험도 분류 시스템으로 분류해서 같은 그룹으로 분류되었다고 하더라도 일률적인 방법이 아닌 개인 맞춤형 치료를 하는 것이 보다 더 도움이 될 수 있고 이는 중간 위험도 전립선암 환자에서 특히 그렇다고 할 수 있다.

다소 이질적인 환자가 포함되어 있는 중간 위험도 전립선암 환자에서는 각 개인의 환자가 직면한 상태에 대한 적절한 치료가 반드시 필요하고 이를 위해서는 특히 국내 환자에게 맞는 구체적인 치료지침이 필요하다. 따라서 이 논문에서는 이를 마련하고자 하였고 특히 중간위험도 전립선암 환자에서 방사선 치료를 할 때 보조 호르몬요법 병용의 효용성, 근치적 전립선절제술 후 병리학적 불량 예후 인자를 보일 경우 시행할 수 있는 추가적인 방사선 치료의 효용성, 림프절 전이가 있는 경우 보조 남성호르몬 차단요법의 효과, 근치적 전립선절제술 시행 시 시행하는 골반림프절 절제술 및 신경보존 술식의 시행에 대해서 구체적인 치료 방침을 제시하였다.

이 논문의 성과를 바탕으로 향후 보다 더 다양한 경우에 있어서의 구체적인 치료 방침이 마련되어서 환자 맞춤형 치료에 보다 더 다가가야 할 것이다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results. Fast stats [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2016 [cited 2016 Jan 20]. Available from: <http://seer.cancer.gov/faststats>.
2. 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.
3. Raldow AC, Presley CJ, Yu JB, Sharma R, Cramer LD, Soulos PR, et al. The relationship between clinical benefit and receipt of curative therapy for prostate cancer. *Arch Intern Med* 2012;172:362-3.
4. Swisher-McClure S, Pollack CE, Christodouleas JP, Guzzo TJ, Haas NB, Vapiwala N, et al. Variation in use of androgen suppression with external-beam radiotherapy for nonmetastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:8-15.
5. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, Bahnson RR, Cohen M, D'Amico AV, et al. Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:686-718.
6. Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995;45:616-23.
7. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585-91.
8. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghani H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:841-50.
9. Krauss D, Kestin L, Ye H, Brabbins D, Ghilezan M, Gustafson G, et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1064-71.
10. Chang AR, Park W. Radiotherapy in prostate cancer treatment: results of the patterns of care study in Korea. *Radiat Oncol J* 2017;35:25-31.
11. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-18.
12. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-95.
13. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol* 2015;33:332-9.
14. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:451-9.
15. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:16-22.
16. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:980-8.
17. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:464-73.
18. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74.
19. Beckendorf V, Guerif S, Le Pris E, Cosset JM, Bournoux

- A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056-63.
20. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM, et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol* 2016;34:1748-56.
21. Castle KO, Hoffman KE, Levy LB, Lee AK, Choi S, Nguyen QN, et al. Is androgen deprivation therapy necessary in all intermediate-risk prostate cancer patients treated in the dose escalation era? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:693-9.
22. Edelman S, Liauw SL, Rossi PJ, Cooper S, Jani AB. High-dose radiotherapy with or without androgen deprivation therapy for intermediate-risk prostate cancer: cancer control and toxicity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1473-9.
23. Bian SX, Kuban DA, Levy LB, Oh J, Castle KO, Pugh TJ, et al. Addition of short-term androgen deprivation therapy to dose-escalated radiation therapy improves failure-free survival for select men with intermediate-risk prostate cancer. *Ann Oncol* 2012;23:2346-52.
24. Amini A, Rusthoven CG, Jones BL, Armstrong H, Raben D, Kavanagh BD. Survival outcomes of radiotherapy with or without androgen-deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer using the National Cancer Data Base. *Urol Oncol* 2016;34:165.e1-9.
25. Pickles T, Tyldesley S, Hamm J, Virani SA, Morris WJ, Keyes M. Brachytherapy for intermediate-risk prostate cancer, androgen deprivation, and the risk of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:45-52.
26. Lester-Coll NH, Johnson S, Magnuson WJ, Goldhaber SZ, Sher DJ, D'Amico AV, et al. Weighing risk of cardiovascular mortality against potential benefit of hormonal therapy in intermediate-risk prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016 Dec 31;109(6). <https://doi.org/10.1093/jnci/djw281>.
27. Bian SX, Kuban DA, Levy LB, Oh J, Choi S, McGuire SE, et al. The influence of age and comorbidity on the benefit of adding androgen deprivation to dose-escalated radiation in men with intermediate-risk prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2016;39:368-73.
28. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0-M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62.
29. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007;25:4178-86.
30. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27:2924-30.
31. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-27.
32. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243-50.
33. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-35.
34. Fossati N, Karnes RJ, Boorjian SA, Moschini M, Morlacco A, Bossi A, et al. Long-term impact of adjuvant versus early salvage radiation therapy in pT3N0 prostate cancer patients treated with radical prostatectomy: results from a multi-institutional series. *Eur Urol* 2017;71:886-93.
35. Buscariollo DL, Drumm M, Niemierko A, Clayman RH, Galland-Girodet S, Rodin D, et al. Long-term results of adjuvant versus early salvage postprostatectomy radiation: a large single-institutional experience. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:e125-33.
36. Hwang WL, Tendulkar RD, Niemierko A, Agrawal S, Stephans KL, Spratt DE, et al. Comparison between adjuvant and early-salvage postprostatectomy radiotherapy for prostate cancer with adverse pathological features. *JAMA Oncol* 2018;4:e175230.
37. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97:247-54.
38. Wong YN, Freedland S, Eggleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:100-5.
39. Park S, Kim SC, Kim W, Song C, Ahn H. Impact of adjuvant androgen-deprivation therapy on disease progression in patients with node-positive prostate cancer. *Korean J Urol* 2011;52:741-5.
40. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-8.
41. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy.

- Lancet Oncol 2006;7:472-9.
42. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006019.
43. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER Jr, Wells N, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:145-7.
44. Briganti A, Giannarini G, Karnes RJ, Gandaglia G, Ficarra V, Montorsi F. What evidence do we need to support the use of extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer? *Eur Urol* 2015;67:597-8.
45. Briganti A, Abdollah F, Nini A, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, et al. Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2012;61:1132-8.
46. Kim KH, Lim SK, Kim HY, Shin TY, Lee JY, Choi YD, et al. Extended vs standard lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy for intermediate- or high-risk prostate cancer: a propensity-score-matching analysis. *BJU Int* 2013;112:216-23.
47. Choi D, Kim D, Kyung YS, Lim JH, Song SH, You D, et al. Clinical experience with limited lymph node dissection for prostate cancer in Korea: single center comparison of 247 open and 354 robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy series. *Korean J Urol* 2012;53:755-60.
48. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798-803.
49. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1251-65.
50. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29-37.
51. Masterson TA, Bianco FJ Jr, Vickers AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;175:1320-4.
52. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1840-4.
53. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68:121-5.
54. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003;169:849-54.
55. Wagner M, Sokoloff M, Daneshmand S. The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer--therapeutic? *J Urol* 2008;179:408-13.
56. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2252-5.
57. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480-7.
58. Dell'Oglio P, Abdollah F, Suardi N, Gallina A, Cucchiara V, Vizziello D, et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2014;28:416-23.
59. Hinev AI, Anakievski D, Kolev NH, Hadjiev VI. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int* 2014;92:300-5.
60. Mandel P, Kriegmair MC, Veleva V, Salomon G, Graefen M, Huland H, et al. The role of pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in patients with Gleason 6 intermediate-risk prostate cancer. *Urology* 2016;93:141-6.
61. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017;72:84-109.
62. Abel EJ, Masterson TA, Warner JN, Valentine K, Dechet C. Nerve-sparing prostatectomy and urinary function: a prospective analysis using validated quality-of-life measures. *Urology* 2009;73:1336-40.
63. Kaye DR, Hyndman ME, Segal RL, Mettee LZ, Trock BJ, Feng Z, et al. Urinary outcomes are significantly affected by nerve sparing quality during radical prostatectomy. *Urology* 2013;82:1348-53.
64. Yang DY, Monn MF, Kaimakliotis HZ, Cary KC, Cheng L, Koch MO. Oncologic and quality-of-life outcomes with wide resection in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2015;33:70.e9-14.
65. Suardi N, Moschini M, Gallina A, Gandaglia G, Abdollah F, Capitanio U, et al. Nerve-sparing approach during radical prostatectomy is strongly associated with the rate of post-operative urinary continence recovery. *BJU Int* 2013;111:717-22.
66. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:418-30.

67. Dubbelman YD, Dohle GR, Schröder FH. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: a systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur Urol* 2006;50:711-8.
68. Walsh PC. Patient-reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. *J Urol* 1998;159:308-9.
69. Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2004;172:1036-41.
70. Avulova S, Zhao Z, Lee D, Huang LC, Koyama T, Hoffman KE, et al. The effect of nerve sparing status on sexual and urinary function: 3-year results from the CEASAR study. *J Urol* 2018;199:1202-9.
71. Tsikis ST, Nottingham CU, Faris SF. The relationship between incontinence and erectile dysfunction after robotic prostatectomy: are they mutually exclusive? *J Sex Med* 2017;14: 1241-7.
72. Gilbert SM, Dunn RL, Miller DC, Montgomery JS, Skolarus TA, Weizer AZ, et al. Functional outcomes following nerve sparing prostatectomy augmented with seminal vesicle sparing compared to standard nerve sparing prostatectomy: results from a randomized controlled trial. *J Urol* 2017;198:600-7.
73. Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, Mandel P, Oh SJ, Ahyai S, et al. Nerve-sparing surgery technique, not the preservation of the neurovascular bundles, leads to improved long-term continence rates after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016; 69:584-9.
74. Reeves F, Preece P, Kapoor J, Everaerts W, Murphy DG, Corcoran NM, et al. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:692-704.
75. Nguyen LN, Head L, Witiuk K, Punjani N, Mallick R, Cnossen S, et al. The risks and benefits of cavernous neurovascular bundle sparing during radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;198:760-9.