고위험도 전립선암 환자의 치료

¹고려대학교 의과대학 비뇨의학교실, ²가천대학교 의과대학 비뇨의학교실, ³인제대학교 의과대학 비뇨의학교실

김종욱¹ · 김광택² · 박재영¹ · 여정균³

Treatment of Patients With High Risk Prostate Cancer

Jong Wook Kim¹, Kwang Taek Kim², Jae Young Park¹, Jeongkyun Yeo³

¹Department of Urology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Urology, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

³Department of Urology, Inje University Seoul Paik Hospital, Seoul, Korea

The Korean Urological Oncology Society has developed a guideline for treatment of prostate cancer by adapting various prostate cancer guidelines in a systematic manner in order to create a guideline that reflects the real practice in Korea. In this article, 5 key questions for treatment of the patients with high risk prostate cancer were suggested, and the answers were presented. Active surveillance in patients with high risk prostate cancer is not recommended. External radiotherapy combined prolonged androgen deprivation therapy are recommended rather than external radiation therapy alone for them. Extended pelvic lymphadenectomy could be considered since it provides information of accurate staging, however, it is questionable that extended pelvic lymphadenectomy increases the survival rate of high-risk prostate cancer patients. Both postoperative adjuvant radiotherapy and salvage radiotherapy can be considered when adverse pathologic features are found after radical prostatectomy. If lymph node metastasis is confirmed after radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy, adjuvant androgen deprivation therapy is recommended. (Korean J Urol Oncol 2019;17:34-47)

Key Words: Prostatic neoplasms · High risk · Treatment · Guideline

Received February 25, 2019, Revised March 14, 2019,
Accepted March 14, 2019

Corresponding Author: Jae Young Park

Department of Urology, Korea University Ansan Hospital, Korea
University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu,
Ansan 15355, Korea

E-mail: jaeyoungpark@korea.ac.kr

Tel: +82-31-412-7622, Fax: +82-31-412-5194

ORCID code: <https://orcid.org/0000-0002-6664-6846>

Co-corresponding Author: Jeongkyun 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 research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (2017R1A2B400-5876).

서론

전립선암은 중앙암등록본부의 2016년 국가암등록통계사업에 의하면 국내 남성 암 발생 순위 4위이며, 식생활의 서구화와 노령화로 인해 한국인의 전립선암 발생률이 매년 빠르게 증가하고 있다. 국내 현실을 반영한 진료지침을 만들기 위해 대한비뇨기종양학회는 외국의 여러 진료권고안을 분석하고 검증하여 체계적인 방식으로 받아들이는 수용 개작 방법으로 전립선암 치료 진료권고안을 개발하였다.

이 진료권고안은 전립선암의 치료에 대한 포괄적인 내용을 담고서, 실제 임상에서 적용이 가능한 내용 위주의 핵심 질문을 통하여 도움을 주고자 하였다. 근거 수준은 문헌의 근거 수준을 분류한 후 근거 수준 평가기준을 참고로 하여 네 단계로 정의하였고, 권고 수준은 European Association of

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.

Urology (EAU) 전립선암 가이드라인 2016년판¹에 따라 세 단계로 정의하였다(Table 1).

고위험도 전립선암은 임상적 병기 T3a 또는 Gleason 점수 8 이상 또는 전립선특이항원 (prostate-specific antigen, PSA) 이 20 ng/mL를 초과하는 전립선암을 말하며 저위험 혹은

중간위험 전립선암에 비해 나쁜 예후를 보이기 때문에 치료에 신중을 기해야 한다. 이 진료 권고안에서는 고위험도 전립선암의 치료에 있어 5개의 핵심질문을 선정하여 이에 대한 답변을 도출하고자 하였다(Table 2, Fig. 1).

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	non-randomized 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

Table 2. Korean clinical practice guideline for the treatment of high-risk prostate cancer

권고사항	권고 수준	근거 수준
12. 고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법을 병행한 군이 외부 방사선 치료 단독군에 비해 생존율이 높은가? 고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 장기간(2-3년) 남성호르몬 박탈요법을 병행한 군이 외부 방사선 치료 단독군에 비해 생존율이 높으므로, 고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 장기간 남성호르몬 박탈요법을 권고한다.	A	I
13. 고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 시행 시 확장 골반림프절절제술(extended pelvic lymph node dissection)을 시행한 경우는 확장 골반림프절절제술을 시행하지 않은 경우에 비해 생존율이 높은가? 고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술과 함께 시행하는 확장 골반림프절절제술이 환자의 생존율을 높인다고 할 수는 없으나 정확한 병기 결정을 위해서 도움이 되므로 확장 골반림프절절제술 시행을 고려할 수 있다.	C	III
14. 고위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 병리학적으로 불량한 예후를 보였을 때 술 후 보조적 방사선 치료(adjuvant radiotherapy)는 구제 방사선 치료(salvage radiotherapy)보다 생존율이 높은가? 고위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 병리학적으로 불량한 예후를 보였을 때 술 후 보조적 방사선 치료와 구제 방사선 치료를 시행하는 것은 두 가지 치료법 사이에 생존율에 차이가 없으므로 보조적 방사선 치료 및 구제 방사선 치료 모두 고려할 수 있다.	A	I
15. 고위험 전립선암 환자에서 능동적 감시는 근치적 전립선절제술에 비해 생존율이 낮은가? 고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술을 시행하는 것이 능동적 감시보다 생존율을 향상시키므로 근치적 전립선절제술을 시행하는 것을 권고한다.	B	II
16. 고위험 전립선암 환자에서 근치적 절제술 후 림프절 전이가 확인된 경우 남성호르몬 박탈요법을 보조적으로 투여하는 것이 생화학적 재발이 확인된 이후 시작하는 것보다 생존율이 높은가? 고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술과 골반림프절절제술 후 림프절전이가 확인되면 보조적 남성호르몬 박탈요법을 권고한다.	B	II

Fig. 1. The flowchart of the treatments for high risk prostate cancer patients. PSA: prostate-specific antigen.

본 론

1. 고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법을 병행한 군이 외부 방사선 치료 단독군에 비해 생존율이 높은가?

고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 장기간(2-3년) 남성호르몬 박탈요법을 병행한 군이 외부 방사선 치료 단독군에 비해 생존율이 높으므로, 고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 장기간 남성호르몬 박탈요법을 권고한다(권고 수준 A, 근거 수준 I).

고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료의 효과는 이미 잘 확립이 되어 있다. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22863 연구에서는 415명의 전립선암 환자를 외부 방사선 치료 단독군과 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법 병행군으로 무작위 배정한 후 10년 전반생존율(hazard ratio [HR], 0.60; 95% confidence interval [CI], 0.45-0.80, $p=0.0004$), 10년 암 특이 생존율(HR, 0.38; 95% CI, 0.24-0.60, $p<0.0001$)이 모두 병행군에서 우월함을 보고하였다.² 또한 EORTC 22961 연구에서는 970명의 국소적으로 진행된 전립선암 환자에서 6개월간 남성호르몬 박탈요법을 병행한 군과 36개월간 병행한 군을 비교하였을 때, 후자에서 5년 전반 사망률이 낮음을 보고하였다.³

또 다른 대규모 전향적 무작위 연구인 NCIC Clinical Trials Group PR.3/Medical Research Council UK PR07 연구에서는 남성호르몬 박탈요법 단독군과 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법 병행군을 비교하였는데, 전반생존율

(HR, 0.70; 95% CI, 0.57-0.85; $p<0.001$) 및 암 특이 생존율(HR, 0.46; 95% CI, 0.34-0.61, $p<0.001$)로 병행군에서 우월한 것으로 보고하였으며,^{4,5} SPCG-7/SFUO-3 연구에서도 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법 병행군이 남성호르몬 박탈요법 단독군에 비하여 좋은 예후를 보인다고 보고한 바 있다.⁶ 제시된 대부분의 연구에서 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법 병행이 암 특이 생존율이나 전반 생존율에 있어 외부 방사선 치료 혹은 남성호르몬 박탈요법 단일군보다 우월한 것으로 보고되었다.⁷⁻¹⁰ 최근 시행된 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서도 고위험 전립선암 환자에서는 근치적 전립선절제술 혹은 방사선 치료 후 장기간 남성호르몬 박탈요법의 시행이 가장 좋은 종양학적 결과를 보여주는 치료 옵션이라고 하였다.¹¹

Table 3 (KQ12)에서와 같이 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인에서는 고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 장기간(2-3년) 남성호르몬 박탈요법을 병행하는 것을 category 1으로 권고하고 있다.^{4-6,10} EAU 가이드라인에서도 고위험 전립선암 환자에서 76-78 Gy의 외부 방사선 치료와 장기간(2-3년) 남성호르몬 박탈요법이 생존율 향상에 도움이 된다고 권고하고 있다.¹²

고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료를 할 때 적어도 75.6 cGy의 조사량이 필요하며,¹³ 메타 분석에서 외부 방사선 치료와 장기간 남성호르몬 박탈요법을 병행한 군이 호르몬 단독 혹은 근접방사선 치료(brachytherapy)보다 생존율 향상에 도움이 된다고 보고하였다.¹¹ 최근에는 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법이 NOM0 병기뿐만 아니라 N1 병기 환자에서도 이득이 있다는 결과가 보고되었다.^{14,15}

최근 여러 논문에서도 고위험 전립선암 환자에서 외부

Table 3. The summary of guidelines of prostate cancer

KQ 12. 고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법을 병행한 군이 외부 방사선 치료 단독군에 비해 생존율이 높은가?

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	외부 방사선치료를 하는 경우 남성호르몬 박탈요법을 장기간 병행하도록 한다. 고위험 전립선암에서는 치료 전후로 남성호르몬 박탈요법도 동시에 시행하는 것이 치료 효과를 높인다고 알려져 있다. 이 경우 단기간의 사용보다는 장기간 병행하는 것이 더 좋은 결과를 보여주는 경우가 많이 보고된다. EORTC 22961 연구에서는 960명의 국소적으로 진행된 전립선암 환자에서 6개월간 남성호르몬 박탈요법을 병행한 군과 36개월간 병행한 군을 비교하였을 때 후자에서 5년째 전체 생존율이 더 우수하였다.	제시 안 함	1b
2. EAU 2016	고위험 전립선암 환자에서 76-78 Gy의 외부 방사선 치료와 장기간(2-3년) 남성호르몬 박탈요법이 생존율 향상에 도움이 된다.	A	1b
3. AUA 2007	외부 방사선 치료를 고려하는 고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 남성호르몬 박탈요법 병합이 생존율 향상에 도움이 될 수 있다.	제시 안 함	제시 안 함
5. NCCN 2016	외부 방사선치료를 하는 경우 남성호르몬 박탈요법을 장기간 병행하도록 한다. 고위험 전립선암에서는 치료 전후로 남성호르몬 박탈요법도 동시에 시행하는 것이 치료 효과를 높인다고 알려져 있다.		Category 1:

KQ 13. 고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 시행 시 확장 골반림프절절제술을 시행한 경우는 확장 골반림프절절제술을 시행하지 않은 경우에 비해 생존율이 높은가?

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	생존율에 대한 내용 없음. 참고) 골반림프절절제술의 치료 효과에 대해서는 논란이 있으나, 최근 시행된 한 단일기관 전향적 무작위 연구에서 확장 골반림프절절제술을 시행할 시 고위험 전립선암에서 제한 골반림프절절제술을 시행한 것에 비하여 생화학적 재발의 결과가 우수한 것으로 보고되었다. 따라서 고위험 전립선암 환자에서 선별적으로 근치적 전립선절제술을 시행할 시 확장 골반림프절절제술을 시행하여야 한다. 골반림프절절제술의 치료적인 효과에 대해서는 아직 논란이 많은 상황인데, 최근에 중국에서 보고된 무작위 연구에서 중등도 혹은 고위험 전립선암 환자에서는 생화학적 재발을 성적이 제한 골반림프절절제술을 시행한 그룹보다 확장 골반림프절절제술을 시행한 그룹이 더 우수함을 보고하였다.	제시 안 함	제시 안 함
2. EAU 2016	Extended lymph node dissection (LND) should be performed in all high-risk prostate cancer cases, as the estimated risk for positive lymph nodes is 15%-40%. Indication and extent of pelvic lymph node dissection. It is generally accepted that extended pelvic lymph node dissection (PLND) provides important information for prognosis which cannot be matched by any other currently available procedure. In another series, it was demonstrated that a more extensive LND was associated with improvement in cancer-specific survival in patients with lymph node invasion. Retrospective findings suggest, but do not prove that men with nodal metastases may benefit from more extended nodal dissection. 림프절 전이가 있는 전립선암 환자에서 더 광범위한 extended LND를 시행한 경우 종양 특이 생존율이 높았다.	제시 안 함	3
3. AUA 2007	골반림프절절제술은 림프절 전이가 많이 의심되는 경우 근치적 전립선절제술과 동시에 시행되어야 한다.	제시 안 함	제시 안 함
5. NCCN 2016	고위험군에서의 치료 방법 중 하나로 전립선절제술 및 골반림프절절제술을 권고하고 있음. 참고) 확장된 PLND는 제한된 PLND 보다 2 배 정도의 전이를 발견한다. 확장된 PLND는 병기 설정을 보다 정확하게 하고 현미경적 전이가 있는 일부 남성을 치료할 수 있다. 그러므로, PLND 시행 시에는 확장 PLND가 바람직하다. 확장된 림프절절제술을 통한 생존율의 증가가 몇몇 연구에서 관찰되었는데, 기전은 현미경적 전이가 제거됨으로 생각되고 있다.	제시 안 함	제시 안 함
9. CCAACN 2010	국소진행성 전립선암에서 표준 림프절절제술과 광범위 림프절절제술의 효용성을 비교한 무작위 연구는 아직까지 없다.	제시 안 함	2

Table 3. Continued

KQ 14. 고위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 병리학적으로 불량한 예후를 보였을 때 술 후 보조적 방사선 치료는 구제 방사선 치료보다 생존율이 높은가?

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	수술 후 불량한 병리학적 결과가 보고되었을 때(정낭침범, 피막외확대침범, 수술가장 자리양성등) 수술 후 보조방사선치료를 시행하여 전반적인 종양학적 결과를 향상시킬 수 있다.	제시 안 함	1b
2. EAU 2016	In patients with pT3N0M0 PCa and an undetectable prostate-specific antigen (PSA) following radical prostatectomy (RP), discuss adjuvant external-beam radiation therapy (EBRT) because it improves at least biochemical-free survival.	A	1a
6. NICE 2014	Do not offer immediate postoperative radiotherapy after RP, even to men with margin-positive disease, other than in the context of a clinical trial.	제시 안 함	제시 안 함
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 progression.	B	II

KQ 15. 고위험 전립선암 환자에서 능동적 감시는 근치적 전립선절제술에 비해 생존율이 낮은가?

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	고위험도군 이상의 전립선암 환자에서도 선택적으로 근치적 전립선절제술이 유용할 수 있는데, 혈청전립선특이항원 10 ng/mL 이상, 임상적 병기T2b 이상, Gleason score 9 이상, 고위험 등급 암의 코어 수가 더 많음, 또는 코어의 50% 이상 암이 침범함 등의 인자를 고려하여 근치적 전립선절제술 시행을 결정할 수 있다.	제시 안 함	2b
2. EAU 2016	High risk localised: Offer watchful waiting to patients not eligible for local curative treatment and those with a short life expectancy.	제시 안 함	제시 안 함
3. AUA 2007	High-risk patients who are considering specific treatment options should be informed of findings of recent high-quality clinical trials, including that: When compared with watchful waiting, RP may lower the risk of cancer recurrence and improve survival; and for those considering external beam radiotherapy, use of hormonal therapy combined with conventional radiotherapy may prolong survival.	Standard	제시 안 함
6. NICE 2014	Do not offer active surveillance to men with high-risk localised prostate cancer.	제시 안 함	제시 안 함

KQ 16. 고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 림프절 전이가 확인된 경우 남성호르몬 박탈요법을 보조적으로 투여하는 것이 생화학적 재발이 확인된 이후 시작하는 것보다 생존율이 높은가?

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	골반림프절절제술 후 림프절 전이가 확인된 경우 남성호르몬 박탈요법을 시작한다. 하지만, 경우에 따라 술 후 PSA 감시를 통하여 재발이 확인된 이후 치료를 시작할 수도 있다.	A	1b
2. EAU 2016	Upon detection of nodal involvement during RP: • Offer adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) for node-positive (pN+); 1b A • Discuss adjuvant ADT with additional radiotherapy; 2b A • Offer observation (expectant management) to a patient after eLND and <2 nodes show microscopic involvement with a PSA<0.1 ng/mL and absence of extranodal extension. 2b B	A	1b (LN pathology 결과에 따라 설명하고 있음)

Table 3. Continued

KQ 16. 고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 림프절 전이가 확인된 경우 남성호르몬 박탈요법을 보조적으로 투여하는 것이 생화학적 재발이 확인된 이후 시작하는 것보다 생존율이 높은가?

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
5. NCCN 2016	Lymph node metastasis: ADT (category 1)±EBRT (category 2B) or observation	A	표시는 없지만 randomized clinical trial 바탕으로 guideline 작성됨
6. NICE 2014	Do not offer adjuvant hormonal therapy in addition to RP, even to men with margin-positive disease, other than in the context of a clinical trial.	A	Ib
9. CCAACN 2010	For locally advanced prostate cancer (pT3 or higher), anti-androgens as an adjuvant monotherapy to RP are not recommended.	B	II

KUOS (the Korean Urological Oncology Society), 2015 KUOS guideline. 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. CCAACN (Cancer Council Australia/Australian Cancer Network), 2010 CCAACN prostate cancer guideline. NICE (the National Institute for Health and Care Excellence), 2014 NICE Prostate cancer guideline.

방사선 치료와 2-3년 동안의 남성호르몬 박탈요법을 병행한 군이 외부 방사선 치료 및 남성호르몬 박탈요법 단독군에 비해 생존율이 높으므로,^{4,16-18} 고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 장기간 남성호르몬 박탈요법이 권고된다.

상기 연구결과들을 토대로^{1,12,19} “고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 2-3년 동안의 남성호르몬 박탈요법을 병행한 군이 외부 방사선 치료 단독군에 비해 생존율이 높으므로, 고위험 전립선암 환자에서 외부 방사선 치료와 장기간 남성호르몬 박탈요법이 권고된다.”라고 추천한다.

2. 고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 시행 시 확장 골반림프절절제술(extended pelvic lymph node dissection)을 시행한 경우는 확장 골반림프절절제술을 시행하지 않은 경우에 비해 생존율이 높은가?

고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술과 함께 시행하는 확장 골반림프절절제술(extended pelvic lymph node dissection)이 생존율을 높인다고 할 수는 없으나 정확한 병기 결정을 위해서 도움이 되므로 확장 골반림프절절제술 시행을 고려할 수 있다(권고 수준 C, 근거 수준 III).

고위험 전립선암 환자들은 PSA 실패나 이차 치료의 필요, 질병의 진행 또는 전이 및 전립선암으로 인한 사망의

가능성이 높은 환자군이다. 모든 고위험 전립선암 환자들 이 다 좋지 않은 경과를 보이는 것은 아니지만, 보존적 방법으로 질환을 치료할 경우 이 환자들의 10년 및 15년 전립선암 특이 사망률은 각각 28.8% 및 35.5%였다.²⁰ 고위험 전립선암에 대해 정해진 표준 치료법은 없지만, 한 연구에서는 림프절 전이의 확률이 15%-40%인 경우 확장 골반림프절절제술을 시행해야 한다고 주장한 바 있다.²¹

확장 골반림프절절제술의 범위는 외장골동/정맥, 폐쇄 신경 주위, 내장골동맥의 내/외측을 포함하는데, 이 부위 외에 총장골 및 천골 앞 부위까지 포함하여 림프절을 제거해야 더 완전한 림프절절제술이라는 의견도 있다. EAU 전립선암 가이드라인 2016년 판에서는 각각의 부위를 별도의 통에 담아 병리과로 보내는 것을 권고하고 있다.

확장 골반림프절절제술을 시행하면 제한 골반림프절절제술을 시행하는 것에 비해 약 2배 정도 림프절 전이를 더 잘 발견할 수 있어, 정확한 병기 결정이 가능하다고 하였다.^{22,23} 또한, 확장된 림프절절제술을 통한 생존율의 증가가 몇몇 후향적 연구에서 관찰되었는데, 그 이유는 현미경적 전이가 제거되었기 때문으로 생각된다.^{24,25}

이러한 연구 결과들에 의거하여, 국내 2015 Korean Urological Oncology Society (KUOS) 전립선암 진료지침에서는 고위험 전립선암 환자군에서 확장 골반림프절절제술을 시행할 것을 권고하고 있다. EAU 전립선암 가이드라인

2016년 판에서는 Briganti, MSKCC, 또는 Roach 노모그램(nomogram)에서 림프절 전이의 가능성이 5% 이상일 경우 확장 골반림프절절제술을 시행해야 한다고 권고하였다. NCCN 2016 전립선암 가이드라인에서는 고위험군에서의 치료 방법 중 하나로 전립선절제술 및 골반림프절절제술을 권고하고 있으나, American Urological Association (AUA) 2007 전립선암 가이드라인에서는 고위험군 전립선암에 대한 기술이 별도로 없다. Cancer Council Australia/Australian Cancer Network (CCAACN) 2010 국소 진행성 전립선암 가이드라인에서는 표준 골반림프절절제술과 확장 골반림프절절제술의 효용성을 비교한 무작위 연구는 아직까지 없다고 기술하고 있다. 요약하면, 고위험 전립선암 환자군에서 확장 골반림프절절제술을 시행하는 것이 생존율을 높인다고 할 수는 없으나 정확한 병기 결정을 위해서 도움이 되므로, 이러한 환자군에 대해 확장 골반림프절절제술 시행을 고려할 수 있다(Table 3 - KQ13).

Abdollah 등²⁶은 315명의 림프절 전이가 있는 전립선암 환자에게 대해 전립선절제술 및 확장 림프절절제술을 시행한 후 제거된 림프절의 수와 질병 특이생존율과의 관계를 분석한 후향적 연구 결과를 2015년 발표하였다. 그들의 연구 결과에 의하면, 중간 추적 기간 54개월 하에서 10년 질병 특이생존율은 제거된 림프절 개수가 8개일 때 75%였으나 45개였을 때 98%로 림프절 제거를 많이 할수록 질병 특이생존율이 증가함을 보고하였고, 제거된 림프절 개수가 질병 특이생존율을 낮추는 유의한 인자임을 보고하였다. Ledezma 등²⁷이 수행한 로봇 전립선절제술 및 확장 림프절절제술에 대한 다기관 연구에서 림프절 전이가 있는 환자들의 경우 1년 생화학적 무재발 생존율이 42%, 3년 생화학적 무재발 생존율이 28%라고 하였고, 림프절 전이가 2개 이하 및 Gleason 점수 7점 이하인 경우 보조적 치료 없이 생화학적 재발에 대한 성적이 좋음을 보고하였다. 림프절 전이가 있는 전립선암에 대해 전립선절제술과 확장 골반림프절절제술을 시행한 결과를 보고한 또 다른 후향적 연구에서, 평균 추적 기간 5.3년 기간 동안 질병 특이생존율은 8.8년, 질병 특이사망률 13.6%로, 확장 골반림프절절제술이 이러한 환자군에서의 적절한 치료법이 될 수 있음을 시사하였다.²⁸ 1,586명의 국소 진행성 병기 이상의 전립선암 환자들에서의 전립선절제술과 확장 골반림프절절제술의 효용성을 분석한 Moschini 등²⁹의 연구에서 제거된 림프절의 개수 및 보조 방사선 치료 시행 여부가 질병 특이 사망률을 낮추어 주는 유의한 인자들이라고 하였다. Narita 등³⁰은 확장 골반림프절절제술과 신보조 치료(남성호르몬 차단 요법 및 estramustine 투여) 및 제한 골반림프절절제술과의 종양학적 결과를 분석한 비 무작위 후향적 연구 결과를 보고하였는

데, 5년 생화학적 무재발 생존율이 각각 55%, 85%로 신보조 치료 및 제한 골반림프절절제술의 성적이 유의하게 더 좋음을 보고하였다. 또한, 확장 골반림프절절제술이 제한 골반림프절절제술에 비해 더 많은 림프절 절제가 가능하고 림프절 전이 여부에 대해 더 정확하게 알 수 있다는 것이 2017년 체계적인 문헌 고찰을 통해 밝혀졌다.³¹

림프절 전이가 있는 전립선암의 경우 림프절 전이 개수가 많은 경우 치료 예후가 안 좋고, 림프절 제거를 많이 할수록 질병 특이 생존율이 증가한다는 연구 결과는 앞에서 언급한 것처럼 많이 보고되었지만, 제한 골반림프절절제술과 비교하여 확장 골반림프절절제술의 생존율의 향상에 대한 전향적 연구가 없었기 때문에 확장 골반림프절절제술이 생존율을 높인다고 단언할 수는 없겠다. 하지만 확장 골반림프절절제술 시행은 정확한 병기 결정에 도움이 되고 이로 인해 치료 예후 및 방법을 결정하는데 도움이 될 수 있으므로, 고위험 전립선암 환자에 대해 근치적 전립선절제술 시행 시 확장 골반림프절절제술 시행을 고려할 수 있을 것이다.

3. 고위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 병리학적으로 불량한 예후를 보였을 때 술 후 보조적 방사선 치료(adjunct radiotherapy)는 구제 방사선 치료(salvage radiotherapy)보다 생존율이 높은가?

고위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 병리학적으로 불량한 예후를 보였을 때 술 후 보조적 방사선 치료와 구제 방사선 치료를 시행하는 것은 두 가지 치료법 사이에 생존율에 차이가 없으므로, 이와 같은 상황에서 보조적 방사선 치료 및 구제 방사선 치료 모두 고려할 수 있다(권고 수준 A, 근거 수준 I).

근치적 전립선절제술은 국소 전립선암의 표준적인 치료 중 하나로서 훌륭한 장기 추적 결과를 보여준다. 그러나 정낭침범, 피막외확대 침범, 임파선 전이 등의 불량한 병리학적 결과를 보이는 환자들은 수술적 치료 단독요법으로는 장기간 추적 관찰 시 재발의 가능성이 높아지고 생존율이 저하될 수 있다. 따라서 방사선 치료를 포함한 여러 추가 방법을 고려해야 한다. 보조적 방사선 치료는 재발의 증거가 없는 상태에서 수술 후 1-6개월 사이에 시행하는 방사선 치료로서, 전립선와(prostate bed)를 기본으로 정낭와(seminal vesicle bed)나 골반 임파선을 포함하기도 한다.³²⁻³⁵

고위험도 전립선암 환자에 대한 세 가지 전향적 무작위 연구에서 보조적 방사선 치료가 관찰군에 비해 생화학 재발률(biochemical recurrence)을 낮춘다고 보고되었다. 먼저 EORTC trial 22911³²에서는 pT2-3N0R1 환자 1,005명을 관찰

군(wait-and-see policy; n=503)과 보조방사선치료군(postoperative irradiation, 60 Gy; n=502)으로 무작위 배정 후 중간 추적 기간 10.6년(2개월-16.6년)동안 추적하였다. 70세 이하 환자들에서 보조방사선치료군 502명 중 198명(39.4%)가 생화학적/임상적 재발 또는 사망이 발생한 반면 관찰군 503명 중 311명(61.8%)에서 생화학적/임상적 재발 또는 사망이 발생하여, 보조방사선치료는 10년 생화학적 무진행 생존율(biochemical progression-free survival)을 유의하게 낮추었다(HR, 0.49; 95% CI, 0.41-0.59; $p < 0.0001$). 국소 재발 또한 보조적 방사선 치료군이 관찰군보다 더 우수하였다. 그러나 전체 생존율(overall survival)은 보조적 방사선 치료군에서 관찰군보다 유의한 증가를 보여주지 못했다. Grade 4 독성(toxicity)은 두 군에서 관찰되지 않았으며, 후기 부작용은 보조적 방사선 치료군에서 더 빈번하였다(10년 누적 발생률: 70.8% vs. 59.7%, $p = 0.001$). ARO trial³⁵는 pT3N0이고 수술 후 PSA < 0.1 ng/mL에 도달한 환자 385명을 관찰군(중간 추적 기간 113개월)과 보조방사선치료군(60 Gy, 중간 추적 기간 111개월)으로 무작위 배정하여 진행한 연구이다. 10년 무진행 생존율(progression-free survival)은 보조방사선치료군 56%, 관찰군 35%였으며($p < 0.0001$), 특히 관찰군 중 pT3b와 절제면 양성 환자들의 무진행 생존율은 각각 28%와 27%로 더욱 감소하였다. 그러나 무전이 생존율(metastasis-free survival)이나 전체 생존율은 보조적 방사선 치료군에서 관찰군보다 유의한 증가를 보여주지 못했다. SWOG 8794 trial³⁴에서는 pT3N0M0 431명의 환자를 보조방사선치료군(60-64 Gy; n=214)과 관찰군(n=211)으로 무작위 배정하였다. 보조방사선치료는 10년 무전이 생존율을 유의하게 증가시켰고(보조방사선치료군 71% vs. 관찰군 61%, 중간 생존 연장기간 1.8년; $p = 0.016$), 10년 전체생존율 또한 보조적 방사선 치료군에서 유의하게 증가하였다(보조방사선치료군 74% vs. 관찰군 66%, 중간 생존 연장기간 1.9년; $p = 0.023$).

불량한 병리학적 결과를 보인 환자 중 추가 치료를 시행하지 않은 환자의 50%에서 재발이 관찰되지 않았다는 보고도 있다.^{36,37} 이런 환자들에게 보조적 방사선 치료를 시행하는 것은 단기간 및 장기간 부작용, 방사선 치료 비용, 치료 기간 등을 고려할 때 과잉치료일 수 있으므로 미국에서는 보조적 방사선 치료가 약 20% 미만의 환자에게만 시행되고 있다.³⁸ pT3N0 R0/R1 환자들을 대상으로 보조 방사선 치료와 조기 구제 방사선 치료의 효과를 비교한 가장 대규모의 후향적 연구에서, 2년 생화학적 무재발 생존율이 보조 방사선 치료군에서 91%, 5년 생화학적 무재발 생존율이 78%였고, 구제 방사선 치료군에서 2년 생화학적 무재발 생존율이 93%, 5년 생화학적 무재발 생존율이 82%로 두 군 간 차이

를 보이지 않았다. 이러한 결과로 저자들은 구제 방사선 치료가 과다치료를 줄이면서도 종양학적 성적을 유지할 수 있는 방법이라고 결론 내렸다.³⁹ 그러므로 고위험도 전립선암 환자에서 수술적 치료 후 즉각적인 보조적 방사선 치료를 시행하지 않고 생화학적 재발이 확인되었을 시에 시행하는 구제 방사선 치료가 무작위 전향적 연구 결과가 빈약함에도 불구하고 옵션이 될 수 있다.³⁸

이러한 연구 결과들을 토대로, 2015년 대한 비뇨기종양학회 전립선암 진료지침에서는 불량한 병리학적 결과 즉 pT3, 수술절제면 양성, Gleason 점수 8-10, 정낭침범 등이 보조 방사선 치료의 적응증이 될 수 있으며 전반적인 종양학적 결과를 향상시킬 수 있다고 기술하였다(근거 수준: 1b). 또한 2016 유럽비뇨기과학회 가이드라인에서는 PSA가 측정되지 않을 정도로 감소한 pT3N0M0 환자에서도 최소한 생화학적 재발률은 낮출 수 있으므로 보조적 방사선 치료 요법을 환자에게 설명하라고 권고하였다(근거 수준: 1a). 한편 2014 National Collaborating Centre for Cancer (NICE) 전립선암 가이드라인에서는 절제면 양성 환자에서 보조적 방사선 치료가 생화학적 재발률은 낮추지만 전반적인 생존율(overall survival) 및 질환 특이생존율(disease specific survival)은 낮추지 못하기 때문에^{36,37} 방사선 치료의 부작용을 고려하여 보조적 방사선 치료를 실시하지 말라는 의견도 제시했다(Table 3 - KQ14).

고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 절제면 양성, 전립선 피막 침범(extraprostatic extension, pT3) 및 정낭침범 등 병리학적 불량 예후 인자가 있는 경우 보조적 방사선치료는 생존율 향상에 도움이 되는지 여부는 논란이 있지만 관찰군과 비교해 볼 때 생화학적 재발률을 낮추는 것은 확실하다.^{32,34,35} 반면, 재발이 의심될 때 시행하는 구제 방사선 치료 또한 종양 치료 효용이 후향적 연구에서 보고되었다.³⁹ Hsu 등⁴⁰은 보조적 방사선 치료와 구제 방사선 치료의 효과를 74개월 동안 추적 관찰한 연구에서 PSA가 1.0 ng/mL 미만인 경우 조기 구제 방사선 치료는 보조적 방사선 치료와 무전이 생존/전반적 생존에서 비슷한 치료 효과를 보이나, PSA가 1.0 ng/mL 초과인 경우 지연 구제 방사선 치료는 그 성적이 그리 좋지 않음을 보고하였다. 고위험 환자에서 수술 후 보조적 방사선치료와 구제 방사선치료의 효과를 비교한 전향적 연구는 현재까지 보고되지 않은 상태이나 후향적 연구에서 전이 및 전반적 생존에 대한 두 가지 방법의 치료 효과는 큰 차이가 없는 것으로 나왔고,^{38,41,42} 현재 다양한 무작위 연구가 진행 중이다.⁴³⁻⁴⁵ 이 연구 결과들이 나오면 고위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 병리학적으로 불량한 예후를 보였을 때 수술 후 보조적 방사선 치료와 구제 방사선 치료 중 어떠한

치료법이 생존율을 높일 수 있을 지 확실해 질 수 있을 것이다.^{46,47}

술 후 즉각적인 보조 방사선 요법과 관련하여 방사선 요법의 단기(15%-35%) 및 장기적인 부작용(2%-8%)도 반드시 고려해야 한다.^{38,48} 술 후 보조적 방사선 치료와 구제 방사선 치료 방침을 정할 때 개별 환자의 임상적, 병리학적 특징을 고려한 정확한 환자 선택이 매우 중요하다.^{46,47}

4. 고위험 전립선암 환자에서 능동적 감시는 근치적 전립선절제술에 비해 생존율이 낮은가?

고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술을 시행하는 것이 능동적 감시보다 생존율을 향상시키므로 근치적 전립선절제술을 시행하는 것을 권고한다(권고 수준 B, 근거 수준 II).

능동적 감시는 전립선암의 경과를 적극적으로 추적 관찰하면서, 적절한 시기에 전립선 절제술이나 방사선 치료 등 근치적인 치료를 시행하는 것이다.¹² 일부의 전립선암은 환자의 기대여명에 영향을 끼치지 않으며, 치료로 인한 합병증 및 사회적인 치료 비용의 증가도 문제가 되고 있다. 따라서 능동적 감시는 전립선암의 과다 치료에 의한 의료비용의 감소 또는 환자의 삶의 질을 보존하기 위해 시행되며, 이를 위해 추적 관찰 중 적절한 시점에 적극적 치료로 변경하는 것이 필요하다. 또한 능동적 감시는 신중하게 선택된 저위험군 환자들에게만 적용되어야 한다.¹

현재로서는 고위험군의 전립선암 환자에서 능동적 감시와 근치적 절제술을 시행한 결과를 직접적으로 비교한 연구는 그리 많지 않은 상황이다. Bill-Axelsson 등⁴⁹은 전립선암 환자를 근치적 절제술군과 감시 관찰군으로 무작위 배정하여 18년간 관찰한 전향적 연구를 보고하였다. 이 중 고위험군 환자의 경우 근치적 전립선절제술을 시행하여도, 감시 관찰을 시행한 고위험 환자군에 비해 전체 사망률, 암 특이 사망률, 원격 전이의 위험을 감소시키지 못하는 것으로 나타나 고위험 환자군에서도 능동적 감시가 유효할 것을 시사하였다.⁴⁹

하지만 이에 반대되는 연구들이 보고되어 있는데 미국의 Tewari 등⁵⁰은 고위험도 전립선암 환자 453명을 대상으로 보존적 치료, 근치적 방사선 치료, 근치적 전립선절제술을 시행하고 관찰한 연구 결과를 발표하였다. 이 연구에서 전체 생존 기간의 중앙값은 5.2, 6.7, 9.7년으로 보존적 치료에서 가장 낮았고, 근치적 전립선절제술 시행군에서 가장 높았다. 암 특이 생존기간의 중앙값도 보존적 치료에서는 7.8년으로 낮았으며, 방사선 치료와 근치적 전립선절제술 군에서 14년 이상으로 더욱 좋은 결과를 보였다.⁵⁰

또한 2012년에 Wilt 등⁵¹이 발표한 PIVOT 연구에서는 전립선암 환자를 무작위로 감시 관찰군과 근치적 전립선절제술 두 군으로 나누어 10년 이상 관찰한 결과를 발표하였다. 이 연구에서 고위험도 전립선 환자군에서는 근치적 전립선절제술을 시행할 경우 감시 관찰하는 경우보다 전체 사망률이 6.7% 감소되는 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 못하였지만, 근치적 전립선절제술을 시행한 PSA 10 ng/mL 초과 또는 중간위험도 이상의 환자에서 암 특이 사망률이 감시 관찰 시행군에 비해 9%-11% 유의하게 감소하는 결과가 나타나 고위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 시행이 종양학적 성적을 높일 수 있음을 보였다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 기존의 국내 및 해외 가이드라인에서 고위험 전립선암 환자에 대해 능동적 감시를 권고하지 않고 있다.

Table 3 (KQ15)에서와 같이 2015 KUOS 전립선암 진료지침에서는 고위험군 이상의 전립선암 환자에서 선택적으로 근치적 전립선절제술이 유용할 수 있다고 하였고, 2007년 AUA 진료지침에서는 근치적 전립선절제술은 전립선암의 재발율을 낮추고 생존율을 향상시킨다고 하였다. 2014년 NICE 진료지침에서는 고위험 국소 전립선암 환자들에게 능동적 감시를 시행하지 말 것을 권고하고 있다. 2016년 EAU 진료지침에서는 기대여명이 10명 초과인 고위험/국소 진행성 전립선암 환자들에게 전립선절제술을 비롯한 복합 치료를 시행할 것을 권고하는 반면, 수술이나 방사선 치료 등을 시행할 수 없는 환자나 기대 여명이 짧은 고위험 국소 전립선암 환자들에게는 주의 깊은 관찰을 시행하는 것을 권고하고 있다. 요약하면, 고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술을 시행하는 것이 능동적 감시보다 재발의 위험을 낮추고 생존율을 향상시키므로 근치적 전립선절제술을 시행하는 것을 권고한다(Table 3 - KQ15).

2015년에 Lei 등¹¹은 고위험 전립선암 환자에서의 첫번째 치료 옵션에 대한 체계적 문헌고찰을 시행하여 근치적 전립선절제술, 방사선 치료, 근접 치료, 호르몬 치료, 관찰 요법 등의 장기간 생존 성적을 비교하였다. 치료 성적은 근치적 전립선절제술과 남성호르몬 억제 요법을 동반한 방사선 치료가 가장 좋은 것으로 밝혀졌고, 방사선 치료 단독 요법, 남성호르몬 억제 요법 및 관찰의 순서로 치료 성적이 좋았다. 전체생존율은 근치적 전립선절제술군에서 의미 있게 높았으며, 암 특이 사망률은 가장 낮았다. 관찰 요법은 가장 나쁜 결과를 보여주었다.¹¹

Johnston 등⁵²은 2017년에 European urology에 ProtecT 연구에서 탈락한, 임상병기 T3-4 또는 PSA >20 이상의 국소 진행성이거나 국소/원격 전이 전립선암 환자를 대상으로 중앙값 7.4년간 추적 관찰한 연구 결과를 발표하였다. 이 연

구에서 능동적 감시 또는 대기관찰을 시행한 환자군과의 단독 비교는 이루어지지 않았으나, 일차적 호르몬 치료를 받았거나 완화 항암화학요법, 관찰 등을 시행한 환자들을 비근치적 치료군으로 묶어 근치적 전립선절제술 및 근치적 방사선 치료군과 결과를 비교하였다. 근치적 전립선절제술 시행군은 근치적 방사선 치료군에 비해 유의하지는 않지만 전체 생존율과 암 특이 생존율이 높았고, 비근치적 치료 시행군보다 유의하게 전체 생존율과 암 특이 생존율이 높았다.

기존의 가이드라인에 이미 고위험 환자군에서 능동적 감시가 적절하지 않음이 반영되어 있고,⁵¹ 고위험 환자군에서 일차치료로 근치적 전립선절제술이나 근치적 방사선 치료가 보존적 치료나 능동적 감시보다 우월함을 암시하는 증거들이 추가되고 있다. 이를 바탕으로 고위험 전립선암 환자에 대해서는 능동적 감시보다 근치적 치료를 시행하는 것이 필요할 것으로 보인다.

5. 고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 림프절 전이가 확인된 경우 남성호르몬 박탈요법을 보조적으로 투여하는 것이 생화학적 재발이 확인된 이후 시작하는 것보다 생존율이 높은가?

고위험 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술과 골반림프절절제술 후 림프절 전이가 확인되면 보조적 남성호르몬 요법을 권고한다(권고 수준 B, 근거 수준 II).

고위험 전립선암 환자에서는 근치적 전립선절제술을 시행한 후에도 생화학적 재발이나 임상적 전이로 인하여 추가적인 치료가 필요한 경우가 많으며,⁵³ 특히 근치적 전립선절제술 및 골반림프절절제술을 시행 받은 후 림프절 전이가 확인된 환자들은 예후가 좋지 않다.^{54,55} 따라서 근치적 전립선절제술 후 림프절 전이가 확인된 경우에는 추가적으로 체외방사선요법을 시행하거나,⁵⁶ 남성호르몬 박탈요법을 시행할 수가 있는데 추가 치료의 적절한 시기와 방법에 대해서는 아직 논란이 존재한다.

Messing 등⁵⁷은 Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial에서 98명의 근치적 전립선 절제술 후 림프절 전이가 있는 환자들을 대상으로 남성호르몬 박탈요법을 즉시 시행한 군과 생화학적 재발 때까지 기다린 후 시행한 군을 비교한 후 즉각적인 남성호르몬 박탈 요법이 생존율을 향상시킨다는 연구 결과를 발표하였다. 47명의 남성호르몬 치료군과 51명의 대조군을 비교하여 분석하였으며, 즉각적인 남성호르몬 박탈요법을 시행한 군에서 전체 생존율이 유의하게 높았음을 확인하였다(HR, 1.84; 95% CI, 1.01-3.35, $p=0.04$). 하지만 등록된 환자 수가 적고 연구 디자인

에 한계점이 발견되어 신뢰성은 떨어지는 것으로 알려져 있다. Boorjian 등⁵⁸은 2007년 507명의 근치적 전립선절제술 후 림프절 전이가 있는 환자들을 대상으로 즉각적인 남성호르몬 박탈요법 여부에 따라 생존율을 비교 분석하였다. 총 455명(89.7%)이 수술 후 즉각적인 남성호르몬 박탈요법을 시행 받았으며, 이는 생화학적 재발의 위험과($p<0.001$) 국소 재발의 위험을 유의하게 낮추었다($p=0.004$). 하지만 암의 전신으로의 진행과 질병 특이 생존율에는 영향을 주지 못하였다($p=0.4$).⁵⁸

또한 2007년 업데이트된 American Society of Clinical Oncology 가이드라인에선 기존의 임상 연구와 논문들을 메타 분석하여, 전이성 또는 진행성전립선암 환자에서 즉각적인 남성호르몬 박탈요법은 질병 특이사망률에 대한 상대적 위험도를 17% 감소시키나 질병 비특이사망률에 대한 상대적 위험도는 15% 증가시켜 전체 생존율에는 영향을 주지 않는 것으로 보고하였다.^{59,63} 이후 Wong 등⁶⁴에 의한 연구에서도 731명의 림프절 전이가 있는 환자 중에 209명이 120일 이내의 호르몬 박탈요법을 받았으나 전체 생존율은 증가시키지 못한 것으로 발표되었다(HR, 0.97; 95% CI, 0.71-1.27). 또한 질병 특이 생존율에도 유의한 차이가 없었다 (HR, 0.97; 95% CI, 0.56-1.68)]. 국내에서도 Park 등⁶⁵이 근치적 전립선절제술 후 림프절 전이가 있는 40명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 즉각적인 남성호르몬 박탈요법을 시행 받은 군과($n=18$) 대조군($n=22$)을 비교하였으며, 5년 무진행 생존율, 질병 특이 생존율, 전체 생존율은 남성호르몬 치료군에서 각각 72.2%, 83.3%, 72.2%, 그리고 대조군에서는 각각 77.2%, 86.4%, 72.8%로 차이가 없음을 발표하였다.

따라서 현재까지의 발표된 논문 및 가이드라인에서는 즉각적인 남성호르몬 박탈요법이 전체 생존율 향상에 기여한다는 확실한 근거는 없으므로 의사의 판단이 가장 중요하며, 즉각적인 남성호르몬 박탈요법을 강하게 권고하지 않고 있다.

Table 3 (KQ16)에서와 같이 2015년 대한비뇨기종양학회가 발간한 전립선진료지침에 따르면 골반림프절절제술 후 림프절 전이가 확인된 경우 남성호르몬 박탈요법을 시작하는 것을 권고하고 있으나,⁵⁷ 경우에 따라 수술 후 PSA 감시를 통하여 재발이 확인된 이후 치료를 시작할 수도 있다고 기술되어 있다.^{60,64} 2016년 EAU 가이드라인에서는 골반림프절절제술 후 림프절 전이가 확인된 경우 남성호르몬 박탈요법을 시작하는 것을 권고하고는 있으나, 광범위림프절절제술 후 림프절 전이가 2개 이하이면서 PSA <0.1 ng/mL, 전이 림프절의 피막외침범이 없을 경우에는 경과 관찰을 할 수 있다고 기술하고 있다.^{57,66} 2016년 NCCN 가이드라인에서는 즉각적인 남성호르몬 박탈요법을 시작하거나(category 1), 경과 관

찰 후 증상의 발현이나 PSA 상승이 있을 경우 시작할 수 있다고 기술하고 있다.^{57,60,64} 그러나 2014년 NICE 및 2010년 CCAACN 가이드라인에서는 2006년 발표된 Cochrane database of systematic review에서 5년 전체 생존율에 차이가 없는 것을 인용하여($p=0.2$) 골반림프절절제술 후 림프절 전이가 확인되더라도 즉각적인 남성호르몬 박탈요법을 시작하는 것은 권고하지 않고 있다(Table 3 - KQ16).^{57,67}

근치적 전립선절제술 후 림프절 전이가 있는 환자에서 즉각적인 남성호르몬 박탈요법을 시행하는 것이 생존율 향상에 이점이 있는지에 대해서는 대규모 무작위 대조군 시험이 부족한 관계로 아직 논란이 존재한다. 하지만 2017년도 발표된 대규모 다 기관 연구에서, Touijer 등⁶⁸은 1,338명의 근치적 전립선절제술 후 림프절 전이가 있는 환자들을 경과 관찰군(28%), 남성호르몬 박탈요법 시행군(49%), 남성호르몬 박탈요법과 체외방사선요법을 같이 시행한 군(23%)으로 나누어 생존율을 비교한 결과, 즉각적인 남성호르몬 박탈요법을 시행한 군이 생화학적 재발 때까지 경과 관찰한 군에 비해 질병 특이생존율은 유의하게 향상시켰으나(HR, 0.64; 95% CI, 0.43-0.95; $p=0.027$), 전체 생존율에는 영향을 미치지 못했다고 보고하였다(HR, 0.9; 95% CI, 0.65-1.25; $p=0.5$).

이러한 결과는 남성호르몬 박탈요법으로 인한 종양학적 생존율 증가가 질병 비특이적 사망률 증가로 인해 상쇄되고 있음을 의미한다. 앞선 연구들에서도 수술 후 남성호르몬 박탈요법은 전체 생존율은 증가시키지 못했으나 질병 특이사망률에 대한 위험은 감소시키며, 생화학적 재발과 국소 재발의 위험을 낮춘다는 결과는 보고되어 왔다.^{58,60} 하지만 수술 후 남성호르몬 박탈요법의 명확한 시작 시기에 대해서는, 2018년 업데이트된 NCCN 가이드라인에서도 여전히 경과 관찰 후 증상의 발현이나 PSA 상승이 있을 경우 시작할 수 있다고 기술하고 있어, 반드시 즉각적으로 치료를 시작하도록 권고하기는 어렵다.

결 론

고위험 전립선암 환자에서 능동적 감시는 권고되지 않는다. 외부 방사선 단독 치료보다는 외부 방사선 치료와 장기간 남성호르몬 박탈요법의 병행이 권고된다. 확장 골반림프절절제술은 환자의 생존율을 높인다고 할 수는 없으나 정확한 병기 결정을 위해서 도움이 되므로 고려할 수 있다. 근치적 전립선절제술 후 병리학적으로 불량한 예후를 보였을 때 수술 후 보조적 방사선 치료와 구제 방사선 치료 모두 고려할 수 있다. 근치적 전립선절제술과 골반림프절절제술 후 림프절 전이가 확인되면 보조적 남성호르몬 박탈요법을 권고한다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71:618-29.
2. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-73.
3. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-27.
4. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final report of the inter-group randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:2143-50.
5. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2104-11.
6. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
7. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-504.
8. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1285-90.
9. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27:2137-43.
10. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodríguez MA, et al. High-dose ra-

- diotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:320-7.
11. Lei JH, Liu LR, Wei Q, Yan SB, Song TR, Lin FS, et al. Systematic review and meta-analysis of the survival outcomes of first-line treatment options in high-risk prostate cancer. *Sci Rep* 2015;5:7713.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients: Prostate Cancer. ver 3. Fort Wathington (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2016.
13. Mohiuddin JJ, Baker BR, Chen RC. Radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2015;12:145-54.
14. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, et al. Failure-free survival and radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer: data from patients in the control arm of the STAMPEDE trial. *JAMA Oncol* 2016;2:348-57.
15. Wong AT, Schwartz D, Osborn V, Safdieh J, Weiner J, Schreiber D, et al. Adjuvant radiation with hormonal therapy is associated with improved survival in men with pathologically involved lymph nodes after radical surgery for prostate cancer. *Urol Oncol* 2016;34:529.e15-529.e20.
16. Kasuya G, Ishikawa H, Tsuji H, Haruyama Y, Kobashi G, Ebner DK, et al. Cancer-specific mortality of high-risk prostate cancer after carbon-ion radiotherapy plus long-term androgen deprivation therapy. *Cancer Sci* 2017;108:2422-9.
17. Rose BS, Chen MH, Wu J, Braccioforte MH, Moran BJ, Doseretz DE, et al. Androgen deprivation therapy use in the setting of high-dose radiation therapy and the risk of prostate cancer-specific mortality stratified by the extent of competing mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:778-84.
18. Royce TJ, Chen MH, Wu J, Loffredo M, Renshaw AA, Kantoff PW, et al. Surrogate end points for all-cause mortality in men with localized unfavorable-risk prostate cancer treated with radiation therapy vs radiation therapy plus androgen deprivation therapy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:652-8.
19. 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.
20. Rider JR, Sandin F, Andrén O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013;63:88-96.
21. 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.
22. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-6.
23. 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.
24. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;68:121-5.
25. Wagner M, Sokoloff M, Daneshmand S. The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer--therapeutic? *J Urol* 2008;179:408-13.
26. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67:212-9.
27. Ledezma RA, Negron E, Razmaria AA, Dangle P, Eggenger SE, Shalhav AL, et al. Robotic-assisted pelvic lymph node dissection for prostate cancer: frequency of nodal metastases and oncological outcomes. *World J Urol* 2015;33:1689-94.
28. Muck A, Langesberg C, Mugler M, Rahnenführer J, Wullich B, Schafhauser W. Clinical outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer following radical prostatectomy and extended sentinel lymph node dissection. *Urol Int* 2015;94:296-306.
29. Moschini M, Fossati N, Abdollah F, Gandaglia G, Cucchiarra V, Dell'Oglio P, et al. Determinants of long-term survival of patients with locally advanced prostate cancer: the role of extensive pelvic lymph node dissection. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19:63-7.
30. Narita T, Koie T, Ookubo T, Mitsuzuka K, Narita S, Yamamoto H, et al. The impact of extended lymph node dissection versus neoadjuvant therapy with limited lymph node dissection on biochemical recurrence in high-risk prostate cancer patients treated with radical prostatectomy: a multi-institutional analysis. *Med Oncol* 2017;34:1.
31. 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.
32. 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.
33. Gandaglia G, Cozzarini C, Motttrie A, Bossi A, Fossati N, Montorsi F, et al. The role of radiotherapy after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2015;17:53.
34. 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.
35. 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.
 36. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-8.
 37. 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.
 38. Mishra MV, Scher ED, Andrel J, Margules AC, Hegarty SE, Trabulsi EJ, et al. Adjuvant versus salvage radiation therapy for prostate cancer patients with adverse pathologic features: comparative analysis of long-term outcomes. *Am J Clin Oncol* 2015;38:55-60.
 39. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, Cozzarini C, Bianchi M, Sun M, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2012;62:472-87.
 40. Hsu CC, Pacionek AT, Cooperberg MR, Roach M 3rd, Hsu IC, Carroll PR. Postoperative radiation therapy for patients at high-risk of recurrence after radical prostatectomy: does timing matter? *BJU Int* 2015;116:713-20.
 41. 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.
 42. Chen BH, Cha TL, Kao CC, Tsao CW, Tang SH, Meng E, et al. Results of early or delayed adjuvant radiotherapy for prostate cancer with adverse pathological tumor characteristics: A single-institute experience. *Urol Sci* 2015;26:235-7.
 43. Parker C, Clarke N, Logue J, Payne H, Catton C, Kynaston H, et al. RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery). *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:167-71.
 44. Parker C, Sydes MR, Catton C, Kynaston H, Logue J, Murphy C, et al. Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS): a new Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007;99:1376-9.
 45. Pearse M, Fraser-Browne C, Davis ID, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, et al. A Phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the Radiotherapy -- Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *BJU Int* 2014; 113 Suppl 2:7-12.
 46. Gandaglia G, Briganti A, Clarke N, Karnes RJ, Graefen M, Ost P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2017;72: 689-709.
 47. van der Poel H, van Stam MA. Early or delayed radiotherapy after prostatectomy-who really benefits? *Transl Androl Urol* 2017;6:593-4.
 48. Hegarty SE, Hyslop T, Dicker AP, Showalter TN. Radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: evaluation of complications and influence of radiation timing on outcomes in a large, population-based cohort. *PLoS One* 2015; 10:e0118430.
 49. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-42.
 50. Tewari A, Divine G, Chang P, Shemtov MM, Milowsky M, Nanus D, et al. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy--a propensity scoring approach. *J Urol* 2007;177:911-5.
 51. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
 52. Johnston TJ, Shaw GL, Lamb AD, Parashar D, Greenberg D, Xiong T, et al. Mortality among men with advanced prostate cancer excluded from the ProtecT trial. *Eur Urol* 2017;71:381-8.
 53. Yossepowitch O, Eggeger SE, Bianco FJ Jr, Carver BS, Serio A, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178:493-9.
 54. 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.
 55. Zwergel U, Lehmann J, Wullich B, Schreier U, Remberger K, Zwergel T, et al. Lymph node positive prostate cancer: long-term survival data after radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171:1128-31.
 56. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3939-47.
 57. 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.
 58. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S,

- Bergstralh EJ, Karnes RJ, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007;178(3 Pt 1):864-70.
59. Kirk D. Timing and choice of androgen ablation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:217-22.
60. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-605.
61. 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.
62. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506.
63. Schröder FH, Kurth KH, Fosså SD, Hoekstra W, Karthaus PP, Debois M, et al. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846--a phase III study. *J Urol* 2004;172:923-7.
64. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:100-5.
65. 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.
66. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999;161:1223-7.
67. 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.
68. Touijer KA, Karnes RJ, Passoni N, Sjoberg DD, Assel M, Fossati N, et al. Survival outcomes of men with lymph node-positive prostate cancer after radical prostatectomy: a comparative analysis of different postoperative management strategies. *Eur Urol* 2018;73:890-6.