저위험도 전립선암의 치료

¹동국대학교 일산병원 비뇨의학과, ²국립암센터 비뇨기암센터, ³국립경찰병원 비뇨의학과,
⁴명지병원 비뇨의학과, ⁵한국보건 의료연구원, ⁶인제대학교 서울백병원 비뇨의학과

이정우^{1,*} · 정재영^{2,*} · 조인창³ · 김성한² · 권휘안⁴ · 최미영⁵ · 여정균⁶

The Treatments for Low-Risk Prostate Cancer

Jeong Woo Lee^{1,*}, Jae Young Jeong^{2,*}, In-Chang Cho³, Sung Han Kim²,
Whi-An Kwon⁴, Miyoung Choi⁵, Jeong Kyun Yeo⁶

¹Department of Urology, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University College of Medicine, Goyang, Korea

²Center for Urological Cancer, National Cancer Center, Goyang, Korea

³Department of Urology, National Police Hospital, Seoul, Korea

⁴Department of Urology, Myongji Hospital, Goyang, Korea

⁵National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, Korea

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

Recently, the prevalence of prostate cancer has been increased with the screening of prostate-specific antigen and the increase in the elderly population. In particular, the diagnosis of the low-risk prostate cancer has increased greatly, and social interest for overtreatment has been heightened in Korea. Therefore, this review aimed to provide evidence-based treatment guidelines in low-risk prostate cancer based on Korean population. The literature provides evidence on treatment options, such as watchful waiting, active surveillance, radical prostatectomy, and radiation therapy according to the life expectancy of patients with low-risk prostate cancer. Furthermore, this review provides information on the efficacy of pelvic lymph node dissection and adjuvant radiation therapy during/after radical prostatectomy in low-risk prostate cancer. (Korean J Urol Oncol 2019;17:7-21)

Key Words: Prostatic neoplasms · Treatment-related cancers · Evidence-based medicine

서론

전립선암은 전체 남성 암 중 발생률 및 사망률이 1위이고, 미국의 경우 2015년 한 해 동안 220,800명이 진단되었

Received March 27, 2019, Revised April 6, 2019,
Accepted April 8, 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

*These authors contributed equally to this study and should be
considered co-first authors.

다.¹ 현재 우리나라의 고령화 진행 속도는 세계 최고이고
그로 인한 노인 인구의 질환도 증가하고 있다. 우리나라에
서도 빠른 노령화에 따라 전립선암의 유병률은 급속한 증
가를 보여주고 있으나, 한국인 전립선암의 특성에 따른 전
립선암 진료 권고안의 개발은 제한적으로 이루어졌고 외국
진료 권고안의 번역 수준에 머물렀다. 전립선암은 혈중 전
립선특이항원, 병리학적 특성 등 여러 임상적 인자들에 따
라 다양한 경과를 보여준다.^{2,4} 따라서, National Comprehen-
sive Cancer Network (NCCN) 2016 전립선암 가이드라인에
서는 국소암(clinically localized), 국소진행성암(locally ad-
vanced), 전이암(metastatic)으로 분류하였고, 그 중 국소암은
초저위험도(very low risk), 저위험도(low risk), 중간위험도
(intermediate risk), 고위험도(high risk)로 분류하여 각각에

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.

대한 진료 권고안을 제시하였다 (Table 1).⁵ 이 논문에서는 저위험도 전립선암을 가지고 있는 한국인 환자의 치료에 있어 근거 중심의 진료를 위한 정보를 제공하고자 한다.

권고안 개발 방법

개발 방법에 대한 도움을 위해 임상진료지침 실무를 위한 핸드북 ver 1.0 (한국보건 의료연구원 2015)을 참고로 개발하였다. Population, intervention, comparison, outcome (PICO), 즉 P (population)는 전립선암 혹은 질병의 특이에 관한 사항, I (intervention)는 치료법을 위한 중재, C (comparison)는 특정 중재법과 비교가 되는 비교군, O (outcome)는 치료 결과로 정의되어, 이 원칙하에서 핵심 질문을 도출하였고, 다양한 검색자료원을 활용하여 주제별 혹은 형식별 검색을 통해 15건의 외국 진료 권고안과 1건의 국제 진료

권고안을 검색하였다. 수용개발을 위해 검색 기준에 부합하는 진료 권고안의 질 평가를 위하여 대한의학회 임상진료지침 전문위원회에서 배포한 K-AGREE 2.0 (AGREE 2.0의 한국형 버전) 평가 개발척도를 활용하여 진료 권고안 질 평가를 하였다. 선정된 기존 진료 권고안 이후의 근거 검색을 위한 문헌고찰을 시행하여 추가하였다. 근거 수준은 문헌의 근거 수준을 분류한 후 근거 수준의 평가 기준을 참고하였고, 권고 수준은 Table 2에 따라 세 단계로 정의하였다. 도출된 권고안의 합의 및 채택은 수정 델파이 방법을 따랐다. 외부검토를 받고 대한의학회 인증을 받았다.

Table 1. Risk group stratification of prostate cancer according to the NCCN guideline

Clinically localized				Locally advanced	Metastatic
Very low risk	Low risk	Intermediate risk	High risk	Very high risk	Any T, N1
T1c Gleason score ≤6 PSA <10 ng/mL 생검 결과 3 core 미만에서 악성(+) PSA density <0.15 ng/mL/g	T1-T2a Gleason score ≤6 PSA <10 ng/dL	T2b-T2c or Gleason score 7 or PSA <10-20 ng/dL	T3a or Gleason score 8-10 or PSA >20 ng/dL	T3b-T4 or Primary Gleason score=5 or Gleason score 8-10 score >4	Any T, Any N, M1

NCCN: National Comprehensive Cancer Network, PSA: prostate-specific antigen.

Table 2. 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

1. 기대여명이 10년 미만인 저위험도 전립선암 환자에서 경과 관찰 또는 능동적 감시는 근치적 전립선절제술에 비해 생존률이 낮은가?

권고 사항	권고 수준	근거 수준
기대여명이 10년 미만인 초저위험 및 저위험 전립선암 환자는 경과 관찰을 고려할 수 있다.	A	I

최근 국내에서도 전립선특이항원의 측정이 널리 이용됨에 따라 전립선암의 진단이 증가하고 있으며, 이에 따라 과잉치료를 대한 사회적 관심이 고조되고 있다.^{6,7} 기대여명의 예측은 전립선암의 조기 진단 및 치료의 의사결정에 중요한 정보를 준다. 각각의 그룹의 기대여명의 예측은 가능하지만 개인의 기대여명의 예측은 쉽지 않다. 저위험도 전립선암에 대해서 과거에는 수술, 방사선 치료 등의 근치적 치료를 흔히 적용해 왔으나 경과 관찰을 적용한 임상연구 결과들이 최근 보고되었고 특히 기대여명이 짧은 환자들을 대상으로는 경과 관찰도 하나의 치료 방법으로 제기되었다.⁸⁻¹⁰ 초저위험도 환자이면서 기대여명이 10년에서 20년 사이인 경우 능동적 감시요법의 시행이 추천되고 기대여명이 20년 이상인 초저위험도 환자와 기대여명이 10년 이상인 저위험도 환자의 경우 능동적 감시요법의 시행을 다른 치료법과 같이 고려하도록 한다.^{5,11} 기대여명이 10년 미만인 경우 초저위험도뿐 아니라 저위험도 환자에 있어서도

경과 관찰을 고려하여야 한다.^{5,11} 능동적 감시요법은 불필요한 치료를 피하고 또는 침습적인 치료를 최대한 연기하여 환자의 삶의 질을 유지하고 전립선암의 치료로 인해 발생할 수 있는 부작용들을 최소화하고 연기하는 것이 목표이며 신중히 경과를 살펴보아(closely follow-up) 암이 진행된다면 즉시 치료하여 완치할 수 있는 기회를 놓치지 않도록 해야 한다.¹² 이에 비해 경과관찰요법은 증상이 발생하거나 전립선암의 급격한 진행 및 악화를 시사하는 검사실 소견의 이상과 전립선특이항원 수치 상승 소견이 보일 경우 전립선암의 진행 상태에 적절한 고식적 치료를 시행할 수 있도록 전립선암의 진행 경과를 관찰하는 것으로 치료를 결정하는 시기가 전립선암의 완치를 기대할 수 있는 시점을 전제로 하지는 않는다는 점이 능동적 감시요법과의 차이가 있다.¹²

Table 3에서 제시된 바와 같이 2015년 대한비뇨기종양학회가 발간한 전립선암 진료지침에 따르면 기대여명이 10년 미만인 경우 초저위험도 전립선암뿐만 아니라 저위험도 전립선암에서도 경과 관찰을 시행할 수 있다고 하였다.¹³⁻¹⁶ 국외에서는 전립선암 치료에 대한 European Association of Urology (EAU) 및 NCCN 가이드라인에서도 기대여명이 10년 미만으로 짧거나 근치적 치료에 적합하지 않은 환자의 경우 경과 관찰을 권유하고 있으며,^{7,17-22} National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 가이드라인에서는 이와 같은 경과 관찰을 시행하는 환자에 있어서 빠르게 전립선특이항원 수치가 상승하거나 뼈 통증 등이 나타나면 근

Table 3. The summary of guidelines on watchful waiting (or active surveillance) and radical prostatectomy in patients (life expectancy <10 years) with low-risk prostate cancer

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	기대여명이 10년 미만인 초저위험도 전립선암과 마찬가지로 경과 관찰을 시행한다.	B	없음
2. EAU 2016	Offer watchful waiting to patients not eligible for local curative treatment and those with a short life expectancy.	A	1b
5. NCCN 2016	Low (T1-T2a, Gleason score ≤6, PSA <10 ng/mL) risk, life expectancy <10 yr인 경우 observation.	2A	Low level
6. NICE 2014	A member of the urological cancer MDT should review men with localized prostate cancer who have chosen a watchful waiting regimen and who have evidence of significant disease progression (that is, rapidly rising PSA level or bone scan) [2008].	없음	In the absence of evidence there was GDG consensus that this recommendation would avoid unnecessary investigations.

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.

PSA: prostate-specific antigen, MDT: multidisciplinary teams, GDG: guideline development group.

치적 치료보다는 다학제적 접근을 통해 삶의 질을 향상시킬 수 있는 각종 치료를 고려할 것을 권하고 있다.⁹

최근 국내 연구에서 근치적 전립선절제술을 시행한 환자의 14% 가량은 임상적으로 중요하지 않은 암으로 조사되었으며 전립선특이항원 검사의 보급이 많이 확대된 상황에서 초저위험도 및 저위험도 전립선암의 진단은 증가할 것으로 예상된다.²³ 통계청의 2015년 생명표에 따르면 60세, 70세, 75세, 80세 남성의 기대여명은 각각 22.2년, 14.3년, 10.8년, 8.0년으로 조사되었다. 기대여명의 예상은 환자의 전반적인 건강상태가 상위 1/4에 속하는 경우 기대여명에 50%를 추가하게 되고 하위 1/4에 속하는 경우 기대여명에서 50%를 제하게 된다. 최근 대규모 연구들에 따르면 전립선암에 대한 각종 근치적 치료는 각 치료별로 특징적인 부작용들을 유발하며 이는 환자의 삶의 질을 저하시킨다.²⁴⁻²⁶ 또한 전립선암에 대한 근치적 치료가 환자의 질병 특이 생존율을 향상시키는가에 대한 논란은 초저위험도뿐만 아니라 저위험도, 중간위험도 전립선암에 대해서까지 확장되어 가고 있으며 근치적 치료를 수년간 늦추어도 생존에는 큰 차이가 없다는 논쟁도 진행 중이다.²⁷⁻²⁹ 25년 동안 추적 관찰한 국외의 연구 결과를 보면 다수의 연구가 진단 후 10년까지는 안정적인 질병특이생존율(82%~87%)을 보였으며,^{7,9,17,20-22} T1/T2 그리고 Gleason 점수 7점 이하의 암의 경우 80%~95% 정도의 질병 특이 생존율을 보고하였다.¹⁰ 15년 이상의 추적이 가능하였던 세 개의 연구에서 15년 질병 특이 생존율은 각각 80%, 79%, 58%였고,^{17,20,21} 20년 추적했던 두 개의 연구에서 20년 질병 특이 생존율은 각각 57%, 32%였다.^{17,20}

분화도가 좋은, 중간, 나쁜 군으로 나누었을 때 10년 질병 특이 생존율은 91%, 90%, 74%였으며,¹⁰ 경과 관찰은 65-75세의 저위험도 환자에서 가장 효과적일 것으로 생각한다.³⁰ 또한 최근에 시행된 대규모 연구들에서 저위험도 전립선암은 증가하는 추세이나 경과 관찰이나 적극적 감시 없이 즉각적으로 이루어지는 근치적 치료는 전립선암의 진행이나 전이를 낮추는 효과는 있었으나 환자의 암 특이 생존율의 향상에 도움을 주지는 못하였다.^{12,31}

따라서 전립선암은 진행 속도가 늦고 종양의 진행과 전이까지 매우 오랜 시간이 소요되는 것을 알 수 있었으며 전립선암 진단 후 15년까지는 연간 사망률 증가에서 특별한 변화가 없었다. 이 기간에는 저위험도 전립선암 환자의 적극적 또는 근치적 치료의 필요성이 적고, 기대여명 15년 이상인 환자에서 적극적 치료가 필요하다고 권고하고 있다.⁸

2. 기대여명이 10년 이상인 저위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 또는 방사선 치료는 능동적 감시에 비해 생존율이 높은가?

권고 사항	권고 수준	근거 수준
기대여명이 10년 이상인 저위험도 전립선암 환자는 능동적 감시, 방사선 치료 혹은 근치적 전립선절제술을 권고한다.	A	II

전립선암은 암 관련 사망 위험도를 기준으로 저위험도(low risk), 중간위험도(intermediate risk), 고위험도(high risk)로 나눈다. 저위험도의 환자의 치료로는 다른 위험군과 마찬가지로 과거에는 완치 목적의 근치적 전립선절제술이나 방사선 치료를 일차 치료로 권고하였다. 하지만 최근 기대여명이 10년을 넘지 않는 환자들을 대상으로 경과 관찰(watchful waiting)³²이나 능동적 감시(active surveillance) 요법의 긍정적 결과들이 보고되면서 경과 관찰이나 능동적 감시도 저위험도 환자의 치료 방법으로 제시되고 있다.^{31,33} 대표적인 저위험도 전립선암 치료 방법 비교 연구들로는 1995년 Iversen 등³³과 2016년에 보고한 Hamdy 등³¹의 연구 결과를 제시할 수 있겠다. Iversen 등³³은 근치적 전립선절제술을 받은 환자들과 prostate-specific antigen (PSA) 검사를 통해 능동적 감시를 한 환자군을 비교했을 때 전체 사망률에 유의한 차이가 없음을 보고하였고, Hamdy 등³¹은 10년간 추적 관찰하면서 방사선 치료 환자, 수술한 환자, 치료하지 않은 환자들을 비교했을 때 암 관련 사망률과 기타 원인 사망률에 차이가 없음을 보고하였다.

Table 4에서 제시된 바와 같이 2015년 대한비뇨기종양학회가 발간한 전립선암 진료지침에 따르면 저위험도 전립선암 환자에서 기대여명이 10년 이상인 경우 능동적 감시, 방사선 치료 혹은 근치적 전립선절제술 중에서 치료를 권고하고 있다. EAU 2016 전립선암 가이드라인은 질병 진행 위험이 낮은 경우와 기대여명이 10년 이상인 저위험도 전립선암 환자에서는 능동적 감시를 권유하고, 저위험도와 중간위험도 전립선암 환자에서 기대여명이 10년 이상인 경우 근치적 전립선절제술을 권유하고 있다. 즉 10년 이상의 기대여명을 가진 저위험도 전립선암 환자에서는 근치적 전립선절제술이나 능동적 감시를 권유하지만 10년 미만의 기대여명을 가지거나 국소 완치 치료를 받을 수 없는 경우에는 경과 관찰을 제시하고 있다. American Urological Association (AUA) 2007 전립선암 가이드라인은 저위험도 국소 전립선암 환자에서는 근치적 전립선절제술이 단일 치료로는 적절하지만 능동적 감시, 간질성 전립선 근접치료(interstitial

Table 4. The summary of guidelines on radical prostatectomy (or radiation therapy) and active surveillance in patients (life expectancy ≥ 10 years) with low-risk prostate cancer

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	저위험도 전립선암 환자에서 기대여명이 10년 이상인 경우 능동적 감시, 방사선 치료 혹은 근치전립선절제술 중에서 치료를 결정하며 수술 후 수술가장자리 양성, 정낭침범, 전립선피막침범, 수술 후 전립선특이항원 상승 등의 소견이 보이는 경우 추가적인 방사선 치료를 고려하며 림프절 전이가 확인될 경우에는 남성호르몬 박탈요법(category 1)을 시행하고 추가적인 방사선 치료(category 2B)를 고려한다.	A	2a
2. EAU 2016	1. Offer watchful waiting to patients not eligible for local curative treatment and those with a short life expectancy. 2. Offer active surveillance to patients with the low risk of cancer progression: >10 years life expectancy, Offer RP to patients with low- and intermediate-risk PCa and a life expectancy >10 years.	A/A	2a/1b
3. AUA 2007	Option: Active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, external beam radiotherapy, and radical prostatectomy are appropriate monotherapy treatment options for the patient with low-risk localized prostate cancer.	Standard	Grade A high quality (2013 AUA CRPC 권고기준을 따르며)
5. NCCN 2016	Low (T1-T2a, Gleason score ≤ 6 , PSA <10 ng/mL) risk, life expectancy <10 yr인 경우 observation	없음	2A
6. NICE 2014	Offer active surveillance as an option to men with low-risk localized prostate cancer for whom radical prostatectomy or radical radiotherapy is suitable.	없음	Very low quality

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; NICE (the National Institute for Health and Care Excellence), 2014 NICE Prostate cancer guideline.

RP: radical prostatectomy, PCa: prostate cancer, CRPC: castration-resistant prostate cancer, PSA: prostate-specific antigen.

prostate brachytherapy), 외부방사선 요법(external beam radiotherapy), 그리고 근치적 전립선절제술 같은 모든 치료가 적절한 치료 방법임을 제시하고 있다. NCCN 2016 가이드라인의 경우는 T1-T2a병기, PSA 10 미만, Gleason 점수 6 이하인 환자들의 생존 기간이 10년 미만인 경우 관찰할 것을 권고하였다. NICE 2014 전립선암 가이드라인은 수술과 방사선 치료가 적합한 저위험도 국소 전립선암 환자들에서 능동적 감시가 하나의 치료 방법으로 택할 수 있다고 권고하고 있다.

2017년 Wilt 등^{34,35}은 Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT)의 20년 추적 관찰 결과를 발표하였다. 국소 전립선암 환자들에서 수술을 받은 364명 중 223명(61.3%)이 사망하였고 경과 관찰을 받은 367명 중 245명(66.8%)가 사망하여, 두 군 간의 절대적 사망 위험차는 5.5였다. 하지만 수술을 받은 환자들과 경과 관찰을 한 환자들 사이에서 전립선암 관련 사망률과 기타 원인 사망률은 두 군 간 차이가 없었다. PIVOT 하위그룹 분석에서 저위험도 환자들에서 근치적 전립선절제술은 10년의 추적 기간 동안

전체 사망률(hazard ratio [HR], 1.15; 95% confidence interval [CI], 0.80-1.66)과 암 특이 사망률(relative risk [RR], 0.54; 95% CI, 0.26-1.13)을 낮추지 못하였다. 하지만 수술 환자군은 경과 관찰군에 비해 26.2%의 큰 차이를 보이면서 질병진행이 늦었으나, 성기능장애와 요실금 발생은 더 높게 발생하였다.

SPCG-4 study¹⁹에서 695명의 환자를 23.2년 동안 추적 관찰한 결과 347명의 수술 환자군에서 200명이 사망하였고, 경과 관찰한 348명 중 247명이 사망하였다. 상대적 사망 위험(relative risk of death)은 0.56, 절대적 퍼센트 차이(the percentage of absolute difference)는 11%로 수술 환자군에서 낮은 사망률이 관찰되었다. 저위험도 환자들에서 근치적 전립선절제술이 유의하게 전체 사망률(RR, 0.57; 95% CI, 0.48-0.81)과 전이 발생(RR, 0.40; 95% CI, 0.21-0.73)을 낮춘다는 것을 보여주었지만($p < 0.05$) 암 특이 생존률은 유의한 우수성을 보여주지 못했다($p > 0.05$).

2016년 *New England Journal of Medicine*에 보고한 82,429명의 국소 전립선암 환자들의 10년 추적 관찰 연구는 수술

과 방사선 치료가 질병의 진행 및 전이에 있어서 능동적 감시보다 우수하지만 수술, 방사선 치료, 능동적 감시 등 어느 치료를 해도 전립선암으로 인한 사망과는 관련성이 낮다고 하였다.³¹ 이들 전체 환자들 중 능동적 감시군은 8명, 수술 환자군은 5명, 방사선 치료군은 4명에서 전립선암 관련 사망이 관찰되어 각 환자군들의 전립선암으로 인한 사망률의 차이는 없다고 하였다.

ERSPC (the Rotterdam and Helsinki arms of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)^{36,37} 연구를 보면 509명의 국소 전립선암 환자의 관찰 연구에서 7.4년 동안 381명의 저위험도 환자들을 관찰했을 때 10년 동안 전립선암 특이 생존율은 99.1%로 관찰되고 전체 생존율은 79%로 관찰되어 근치적 수술 등의 치료를 미뤘던 환자들의 관찰 결과 근치적 치료의 부작용을 피하면서 긍정적인 결과를 얻은 것을 보고 저위험 전립선암 환자의 긍정적인 능동적 감시 임상적 효과를 제시하였다.

Aizer 등³⁸의 2013년 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data를 이용한 연구에서는 PIVOT과는 다르게 더 많은 샘플을 가지고 저위험도 전립선암에서 전립선암 특이 사망률에 대해 알아보았고 경과관찰군과 능동적 감시군 같은 비치료 환자군과 수술, 방사선 등의 치료군을 나눠 2.75년 기간 동안 비교 관찰했을 때 저위험도 환자군에서 비치료군도 좋은 치료 효과를 보이지만 65세 이상의 환자인 비치료군에서 전립선암 특이 사망률이 좀 더 유의한 차이를 보였다고 보고하였다.

기타 문헌들을 고찰해 보면 능동적 감시와 경과 관찰은 2004-2007년도에는 전립선암이 많은 서구국가들에서 많이 행해지지 않는 치료 방침이었다. 이들 치료 방침이 전립선암에서 인정을 받기 시작한 시점은 2004년 이후로 저위험도 전립선암에 대한 정보들이 증가하면서 2010년도에 NCCN 가이드라인에 제시되고 2013년 미국방사선종양학회에서 권고 치료 방침으로 제시되면서부터다.³⁹ 이 가이드라인에서는 저위험도 환자에 한해서는 항상 능동적 감시를 환자와 상의하도록 권고하기 시작하였다. 이후로 Weiner 등⁴⁰의 SEER data 분석 보고에서 능동적 치료가 21%에서 32%로 상승하고, National Cancer Data Base에서 13%에서 20%로 능동적 치료가 증가하였다고 보고하였다. 또한 Tward와 Shrieve⁴¹의 2011년 방사선 치료 현황 보고서에서 2004년도에는 34%를 차지했던 방사선 치료가 28%로 감소하였다고 보고하였다.

Klotz와 Emberton⁴²도 능동적 감시의 중요 적응증 중에 하나로 저위험도 전립선암을 제시하였고, Loeb 등⁴³의 13년간 관찰한 스웨덴 인구 통계를 이용한 57,713명의 전립선암의 연구에서도 46%인 13,272명의 저위험도 전립선암 환자에

서 나이, 교육 수준, 결혼 여부, 기저질환의 유무에 따라 41%의 환자들이 능동적 감시 치료를 받고 치료의 긍정적인 결과를 보고하였다. Kim 등⁴⁴의 보고에 의하면 저위험도 전립선암 치료를 받은 비뇨기과의사와 방사선 종양학자들을 대상으로 한 연구에서 1,366명 중 52.5%인 717명의 응답자 중 71.9%가 능동적 감시가 효과가 있고 아직도 미국에서 80%가 치료로서 덜 사용되고 있다고 느낀다고 하였다. 그 이유는 의사들이 저위험도 환자들에게 수술과 방사선 치료를 더 권장하기 때문이라고 하였다.

하지만 저위험도 전립선암의 능동적 감시에 대해 일부 문헌들은 치료적 예후의 긍정적인 면을 보고하면서 이 치료의 주의점과 추가 치료 가능한 환자들의 선별의 중요성을 보고하고 있다. Tosoian 등⁴⁵은 7,486명의 능동적 감시의 대상인 환자들이 수술을 받았을 때 그들이 조직검사를 검토해 본 결과 Gleason 점수가 상승하는 환자들이 저위험도 전립선암에서 21.8%가 관찰되었고 85%가 국한된 암(nonorgan confined cancer)이 아니었다고 보고하여 저위험도 환자에서 환자들을 좀 더 세분하여 능동적 감시와 수술적 치료의 적응 환자들을 나눠야 됨을 강조하였다. Herden과 Weissbach⁴⁶은 468명의 능동적 감시와 126명의 경과 관찰 환자들을 전향적으로 5년간 관찰하였을 때 더 젊고 더 저위험군이 많은 능동적 감시에서 23.9%가 능동적 감시를 중단하고 수술이나 방사선 치료를 선택하였고, 경과관찰군에서는 11.9%가 경과 관찰을 중단하고 12명이 약물이나 방사선 치료를 받았다고 보고하면서 능동적 감시군과 경과 관찰군을 구분할 필요성이 있음을 언급하였다. Sierra 등⁴⁷의 문헌 고찰 리뷰 보고에 의하면 Gleason 점수가 6점이지만 PSA density가 높고, 양측 전립선에 종양이 관찰되고 아프리카계 미국인종, 작은 전립선 용적, 낮은 남성호르몬(testosterone level) 수치를 보이는 경우에는 능동적 감시 환자라도 병의 진행으로 인해 적극적 치료가 필요할 가능성이 높은 예측 노모그램을 소개하였다. 하지만 능동적 치료는 저위험도 환자에서 수술과 방사선 치료만큼 효과적인 치료임을 제시하고 있었다.

추가적으로 수술과 능동적 감시 또는 경과 관찰에 대한 최근의 연구들을 보면 Hussein 등²⁸은 219명의 저위험도 환자의 능동적 감시 방법으로 시행한 추적 조직검사서 중간값 23개월 동안 3+4 또는 4+3 Gleason 점수로 바뀐 150명(68%) 환자들의 예후를 보고하였다. 219명 중 160명(74%)이 능동적 감시 중 치료를 받았고 69%의 환자들이 수술을 선택하였다. 5년간 무치료 생존율(5-year treatment free survival rate)은 3+4 환자군이 22%, 4+3 환자군이 10%였고 치료로 수술을 선택한 환자에서 34%는 Gleason 점수가 낮아졌고 오직 6%만이 Gleason 점수가 올라갔다. 수술로 치료

방법을 바꾼 능동적 치료 환자군에서 Gleason 점수가 상향된 시점에서 차지하는 종양 크기가 환자의 불량한 병리 결과와 연관됨을 제시하였다.

Basu와 Gore⁴⁸가 1996-2002년까지의 SEER 환자 데이터 정보를 가지고 11년간의 모든 사망 원인과 전립선암 사망 원인에 대한 분석 연구 결과를 수술환자군과 경과관찰군으로 나눠 발표하였다. 전체 11,036명 중 8,462명(77%)이 전립선 제거 수술을 받았고 수술이 경과 관찰보다 좋은 평균 시간은 전체 생존 1.1개월(95% CI, -25 to 28; p=0.94)과 암 특이 생존 1.7개월(95% CI, -25 to 29; p=0.90)로 통계학적 차이가 없었다. 아주 소수의 1% 환자들만이 수술의 혜택을 보았고 기저질환이 수술의 긍정적 효과를 보는데 중요하다고 언급하였다.

이처럼 기존 가이드라인에서 방사선 치료, 수술적 치료가 유의한 사망률에 있어 차이가 없고 ProtecT-trial^{31,49}을 포함한 기타 연구에서 방사선 치료, 수술적 치료, 치료하지 않은(능동적 감시) 군에서의 암 관련 사망률의 차이가 없음이 기존 권고안에 반영되어 있다. 그러므로 능동적 감시도 수술적 치료나 방사선 치료에 준해 저위험도 전립선암 환자에서 권고할 수 있는 치료적 방안이다.

3. 저위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술은 방사선 치료에 비해 생존율이 높은가?

권고 사항	권고 수준	근거 수준
저위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술과 방사선 치료는 생존율에 있어 유의한 차이가 없으므로, 근치적 전립선절제술 또는 방사선 치료를 모두 권고할 수 있다.	A	I

국소 또는 저위험도 전립선암으로 진단받은 환자는 치료 후 다른 암종에 비해 비교적 장기간 생존한다.^{8,50} 이러한 현실을 감안할 때, 저위험도 전립선암 환자와 그 임상적의 여러 치료의 장기적인 종양학적 결과를 이해하는 것이 중요하다. 임상적으로 저위험도 국소 전립선암 환자의 주된 치료 방법은 근치적 전립선절제술, 방사선 치료, 능동적 감시 등이 있다. 그러나 이러한 치료법에 대한 직접적인 비교가 과거에는 거의 없었기 때문에 이러한 저위험도 국소 전립선암의 여러 치료 방법들의 상대적인 효과에 대해서는 불일치와 불확실성이 계속되었다.^{51,52}

그러나 최근 들어 이에 관한 연구들이 활발해져서 몇몇 연구들에서는 해부학적인 질환의 범위와 기타 예후 인자에 대해 방사선 치료의 결과는 근치적 전립선절제술의 결과와 유사하다고 보고되고 있다.^{53,54} 또한 다른 주요 연구 결과들

을 살펴보면 15만명이 넘는 환자를 대상으로 하는 전립선암에 대한 메타분석 연구에서 저위험도 전립선암 환자에게 근치적 전립선절제술과 방사선 치료의 결과를 비교한 무작위 연구는 없으며 T stage, Gleason score, PSA 값의 위험 그룹 비교는 방사선 치료와 수술군 간에 유사한 결과를 보고했다.⁵⁵ 그리고 또 다른 연구에서는 근접치료와 근치적 전립선절제술의 저위험도 및 중간위험도 전립선암의 치료 성공률을 후향적으로 비교한 결과 전립선암 특이 사망률은 0.5%로 비슷하였다.⁵⁶

무작위 3상 ProtecT 임상 시험에서 저위험도 환자에서 방사선 치료의 유효성을 수술 및 적극적인 모니터링과 비교한 결과 10년 전체 생존율과 전립선암 특이 생존율은 치료군 간의 차이가 없었다.³¹ 또한 임상적 진행 및 전이성질환의 발생률은 수술과 방사선 치료군 간의 차이가 없었다.

최근 발표된 무작위 비교연구(CHHiP, RTOG 04-15)의 5년 결과는 저위험도 또는 중간위험도 전립선암 환자에서 중등도 저분축 방사선 치료(modestly hypofractionated radiation therapy)가 통상적으로 분획화된 방사선 치료(conventionally fractionated)보다 열등하지 않음을 보여주어 참고할 만하다.^{57,58}

Table 5에서 제시된 바와 같이 EAU 2017 가이드라인¹¹에 따르면 기대 수명이 10년 이상인 환자나 PSA 수치, Gleason score, clinical T stage (임상병기), biopsy (조직검사) 결과에 따라 저위험도 또는 중간위험도 환자군에서 근치적 수술 또는 방사선 치료를 권고 등급 A, 근거 수준 1호 시행할 것을 권고하고 있다. AUA 2007 전립선암 가이드라인³⁹에서는 저위험도 환자군에서 능동적 감시, 간질성전립선 근접치료, 외부방사선 요법, 근치적 전립선절제술 중 한가지를 치료 방법으로 제시하고 있다. NCCN 2016,⁵ NICE 2014 가이드라인⁶⁰에서도 방사선 치료와 근치적 전립선절제술을 모두 치료법으로 제시하고 있다. 요약하면 국외 가이드라인에 따르면 저위험도 전립선암의 치료에 있어 근치적 전립선절제술과 방사선 치료는 생존율에 있어 유의한 차이가 없으므로 근치적 전립선절제술 또는 방사선 치료를 모두 권고할 수 있다.

2016년 *New England Journal of Medicine*에 발표된 Hamdy 등³¹의 연구 결과는 Protec trial⁶¹의 10년간의 추적 관찰 결과를 보여주었다. 이에 따르면 수술적 치료와 방사선 치료가 국소 전립선암 환자들 사이에서는 전립선암 관련 사망률과 기타 원인 사망률 사이에 유의한 통계학적 차이가 없음을 보고하였다. Protec trial의 하위그룹들 분석에서도 저위험도 환자들에서 근치적 전립선절제술(13 men; 2.4 per 1000 person-year; 95% CI, 1.4-4.2)과 방사선 치료(16 men; 3.0 per 1,000 person-years; 95% CI, 1.9-4.9)의 전이 발생에 있어서도

Table 5. The summary of guidelines on radical prostatectomy and radiation therapy in patients with low-risk prostate cancer

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
2. EAU 2016	Offer both radical prostatectomy and radiotherapy in patients with low- and intermediate-risk PCa and a life expectancy >10 years.	A	1b
3. AUA 2007	Among the treatment options for low-risk PCa, active surveillance, interstitial prostate brachytherapy, external beam radiotherapy, and radical prostatectomy are all options for treatment of the low-risk patient. Study outcomes data do not provide clear-cut evidence for the superiority of any one treatment.	없음	없음
5. NCCN 2016	EBRT is one of the principal treatment options for clinically localized prostate cancer. The NCCN Guidelines Panel consensus was that modern EBRT and surgical series show similar progression-free survival in patients with low-risk disease treated with radical prostatectomy or EBRT.	없음	없음
6. NICE 2014	There is no strong evidence for the benefit of one treatment over another.	없음	없음

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.

PCa: prostate cancer, EBRT: external beam radiation therapy.

통계적 차이가 없었다. 또한 2010년 *JAMA*에 발표된 Hayes 등⁶²의 연구에 따르면 총 309개의 논문들을 취합하여 저위험도 전립선암 환자들의 질 보정 생존년(quality-adjusted life year, QALY)을 보고하였다. 방사선 치료군은 10.51 QALYs를 보였고 근치적 전립선절제술군은 10.23 QALYs를 보여 유사한 결과를 보여주었다. 2015년 Roach 등⁶³은 10년 전립선암 특이 생존율에서 방사선 치료와 수술군 간의 차이가 1% 이하라 하였고, Schreiber 등⁶⁴도 유사한 결과를 발표했다.

2015년 Wolff 등²⁴의 메타분석연구에 따르면 방사선 치료와 수술군 간의 효과에 차이가 없었고, 2017년 Jayadevappa 등²⁵은 메타분석으로 대기요법에 비교한 생존 이득이 전립선절제술군(all-cause HR, 0.63; 95% CI, 0.45-0.87; disease-specific HR, 0.48; 95% CI=0.40-0.58)과 방사선 치료군(all-cause HR, 0.65; 95% CI, 0.57-0.74; disease specific HR, 0.51; 95% CI, 0.40-0.65)에서 유사함을 보여주었다.

또한 기존 가이드라인에서 방사선 치료, 수술적 치료가 유의한 사망률에 있어 차이가 없고 기타 연구에서 방사선 치료, 수술적 치료, 치료하지 않은(능동적 감시) 군에서의 암 관련 사망률의 차이가 없음이 기존 권고안에 반영되어 있다. 그러므로 저위험도 전립선암에서 수술적 치료와 방사선 치료는 모두 권고할 수 있는 치료적 방안이다.

4. 저위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 병리학적 불량 예후 인자를 보이는 경우 보조 방사선 치료를 시행하는 경우 시행하지 않는 경우에 비해 생존율에 도움을 주는가?

권고 사항	권고 수준	근거 수준
기대여명 10년 이상인 저위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 후 병리학적 불량 예후 인자를 보이거나 수술 후 전립선특이항원 상승을 보이는 경우 보조 방사선 치료 또는 구제 방사선 치료를 권고한다.	A	I

국소 전립선암으로 진단받은 남성에서 근치적 전립선절제술은 우수한 국소 조절 및 장기간 생존율을 보여준다.⁶⁵ 그러나 암이 전립선 피막을 벗어나거나 정낭을 침범한 경우(pT3) 국소 재발의 위험률은 10%에서 50%로 다양하다.⁶⁶⁻⁶⁸ 술 전 PSA와 더불어 근치적 전립선절제술 후 Gleason score, 절제면 양성, 정낭침범은 생화학적 재발의 독립적 인자들이다.^{69,70} 즉, 근치적 전립선절제술 후 병리학적 불량 예후 인자는 절제면 양성(R1), 정낭침범 및 전립선 피막 침범 등으로 이는 재발의 위험 인자이다. 10년 이상 추적한 두 무작위 대조 연구들(European Organization for the Research and Treatment of Cancer [EORTC] trial 22911, Southwest Oncology Group [SWOG] 8794 trial)에서 근치적 전립선절제술 후 불량한 병리학적 소견을 보인 환자들은

60% 이상 추적 기간 중 생화학적 재발, 임상적 진행 또는 사망하였다.^{71,72}

근치적 전립선절제술 후 절제면 양성(R1) 또는 pT3 환자들에서 관찰군(wait-and-see policy)과 보조방사선 치료군을 비교한 무작위 대조군 연구들에서는 보조 방사선 치료군이 암의 국소 조절(local control)과 생화학적 무진행 생존율(biochemia progression-free survival)이 더 우수하였다.^{71,73,74} EORTC trial 22911의 장기 추적(중간 추적 기간 10.6년)결과에서는 절제면 양성인 70세 미만의 환자에서 보조 방사선 치료가 임상적 무진행 생존율(clinical progression-free survival)을 향상시켰으나 70세 이상 환자들에서는 오히려 방사선 치료와 관련한 해로운 영향을 미칠 수 있다고 하였다.⁷¹ pT3N0M0 환자들에서 비교한 SWOG 8794 trial의 장기 추적(중간 추적 기간 12.5년) 결과에서는 생존율을 유의하게 증가시켰다.⁷²

Table 6에서 제시된 바와 같이 2015년 대한비뇨기종양학회가 발간한 전립선암 진료지침에 따르면 기대여명 10년 이상인 경우 능동적 감시, 방사선 치료 혹은 근치적 전립선절제술 중에서 치료를 결정하며 수술 후 수술가장자리 양성, 정낭침범, 전립선피막침범, 수술 후 전립선특이항원 상승 등의 소견이 보이는 경우에는 추가적인 방사선 치료를

고려하며 림프절 전이가 확인될 경우에는 남성호르몬 박탈요법을 시행하고 추가적인 방사선 치료를 고려할 것을 권고하고 있다(권고 등급 A). EAU 2016년 전립선암 가이드라인에서는 근치적 전립선절제술 후 탐지불가능한(undetectable) PSA이며 pT3N0M0인 환자에서는 생화학적 무재발 생존율(biochemical-free survival) 향상 때문에 보조방사선요법을 권유하고 있으며(권고 등급 A, 근거 수준 1a),^{71,72,75,76} NCCN 2016 전립선암 가이드라인에서는 보조 방사선 치료의 적응증은 pT3, 수술 절제면 양성, 글리슨 점수 8-10 또는 정낭침범이며, 수술의 부작용이 회복되었다면 수술 후 1년 내에 보조방사선요법을 시행할 것을 권고하였다(권고 등급 2A).⁵ AUA/American Society for Radiation Oncology 2013년 전립선암 가이드라인에서는 정낭 침범, 수술 절제면 양성 또는 전립선 피막침범 등 병리학적 불량한 예후 인자를 보이는 환자들에게 생화학적 재발, 국소 재발 및 임상적 진행(clinical progression)의 감소를 위해 보조 방사선 치료를 권고하고 있다(근거 수준 A).^{71-74,77}

다음은 근치적 전립선절제술 후 병리학적 불량 예후 인자(수술 절제면 양성[R1], 전립선 피막 침범, 정낭침범[pT3])를 보인 환자들에서 관찰군과 보조 방사선 치료군으로 무작위 배정하여 10년 이상 추적한 연구들이다.

Table 6. The summary of guidelines on adjuvant radiation therapy in patients with low-risk prostate cancer who have pathologic poor prognostic factors after radical prostatectomy

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	기대여명 10년 이상인 경우 능동적 감시, 방사선 치료 혹은 근치적 전립선절제술 주에서 치료를 결정하며, 수술 후 수술 가장자리 양성, 정낭침범, 전립선 막침범, 수술 후 전립선 특이항원 상승 등의 소견이 보이는 경우 추가적인 방사선 치료를 고려하며, 림프절 전이가 확인될 경우에는 남성호르몬 박탈요법을 시행하고 추가적인 방사선 치료를 고려한다.	A	없음
2. EAU 2016	In patients with pT3N0M0 PCa and an undetectable PSA following RP, discuss adjuvant EBRT because it improved at least biochemical-free survival.	A	1a
5. NCCN 2016	Indication 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.	2A	없음
6. AUA/ASTRO 2013	Physicians should offer adjuvant radiotherapy to patients with adverse pathologic findings at prostatectomy including seminal vesicle invasion, positive surgical margin, or extraprostatic extension because of demonstrated reductions in biochemical recurrence, local recurrence, and clinical progression.	없음	A

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; AUA/ASTRO (American Urological Association and American Society for Radiation Oncology), 2013 AUA/ASTRO prostate cancer guideline.

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

1) EORTC trial 22911⁷¹

pT2-3N0R1 환자 1,005명을 관찰군(wait-and-see policy; n=503)과 보조 방사선 치료군(postoperative irradiation, 60 Gy; n=502)으로 무작위 배정 후 중간 추적 기간 10.6년(2개월-16.6년)동안 추적하였다. 보조 방사선 치료는 10년 생화학적 무진행 생존율을 유의하게 향상시켰다(198 [39.4%] of 502 patients in postoperative irradiation group vs. 311 [61.8%] of 503 patients in wait-and-see group had biochemical or clinical progression or died; HR 0.49 [95% CI, 0.41-0.59]; $p < 0.0001$). 국소 재발 또한 보조 방사선 치료군이 관찰군보다 더 우수하였다. 그러나 보조 방사선 치료는 임상적 무진행 생존율 향상시키지 못했다. 수술 절제면 양성인 70세 미만의 환자에서 보조 방사선 치료가 임상적 무진행 생존율을 향상시켰으나 70세 이상 환자들에서는 오히려 방사선 치료와 관련한 해로운 영향을 미칠 수 있다고 하였다. Grade 4 독성(toxicity)은 두 군에서 관찰되지 않았으며 후기 부작용은 보조 방사선 치료군에서 더 빈번하였다(10년 누적 발생률 70.8% vs. 59.7%, $p=0.001$).

2) SWLG 8794 trial⁷²

pT3N0M0 431명의 환자를 보조 방사선 치료군(60-64 Gy; 중간 추적 기간 12.5년; n=214)과 관찰군(중간 추적 기간 12.7년; n=211)으로 무작위 배정하여 추적하였다. 보조 방사선 치료는 10년 무전이 생존율(metastasis-free survival)을 유의하게 증가시켰다(보조 방사선 치료군 71% vs. 관찰군 61%, 중간 생존 연장 기간 1.8년; $p=0.016$). 10년 전체 생존율 또한 보조 방사선 치료군에서 유의하게 증가하였다(보조 방사선 치료군 74% vs. 관찰군 66%, 중간 생존 연장 기간 1.9년; $p=0.023$). 요약하면 pT3N0M0 환자들에서 근치적 전립선절제술 후 18주 내 보조 방사선 치료는 PSA 재발, 전이, 호르몬 치료의 필요성을 감소시키고 생존율을 유의하게 증가시킨다.

3) ARO trial⁷⁵

pT3N0이고 수술 후 PSA < 0.1 ng/mL에 도달한 환자 385명을 관찰군(중간 추적 기간 113개월)과 보조 방사선 치료군(60 Gy, 중간 추적 기간 111개월)으로 무작위 배정하였다. 보조 방사선 치료는 근치적 전립선절제술 후 6-12주에 60 Gy (30 fractions) 시행하였다. 10년 무진행 생존율(progression-free survival)은 보조 방사선 치료군 56%, 관찰군 35%였으며($p < 0.0001$) 특히 관찰군 중 pT3b와 R1 환자들의 무진행 생존율은 각각 28%와 27%로 더욱 감소하였다. 그러나 무전이 생존율(metastasis-free survival)이나 전체 생존율

은 보조 방사선 치료군에서 관찰군보다 유의한 증가를 보여주지 못했다. 요약하면 pT3 환자에서 근치적 전립선절제술 후 보조 방사선 치료는 생화학적 무진행 생존율을 향상시키나 방사선 치료 관련 부작용은 드물고 대부분 경하였다. 특히 수술 절제면 양성인 환자에서 보조 방사선 치료의 이득이 가장 크다.

근치적 전립선절제술 후 병리학적 불량 예후 인자(수술 절제면 양성[R1], 전립선 피막 침범, 정낭침범[pT3])는 생화학적 재발 및 임상적 진행의 위험 인자 이므로 적극적 추가 치료를 고려할 수 있다고 생각한다.⁶⁶⁻⁷² 보조 방사선 치료는 생화학적 무진행 생존율과 국소 조절에 효과적이며⁷¹⁻⁷⁵ 특히 70세 미만의 환자들에서는 임상적 무진행 생존율의 유의한 증가를 보여주었다.⁷¹ 또한 이러한 수술 후 병리학적 불량 예후 인자를 보이는 환자에 대해서 보조 방사선 치료의 시기와 관련해서는 조기 보조 방사선 치료, 지연 보조 방사선 치료에 대해서는 이견이 있으며 특히 근접 관찰 후 PSA 등의 생화학적 재발이 확인되는 경우 방사선 치료를 시행하는 구체 방사선 치료 사이의 우선 적용에 대해서는 이견이 있는 상황이다.

5. 저위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 시행 시 골반림프절 절제를 같이 시행하는 것이 골반림프절 절제를 같이 시행하지 않는 것에 비해 생존율이 우수한가?

권고 사항	권고 수준	근거 수준
저위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 시행 시 골반림프절 절제술을 같이 시행하는 것이 생존율을 향상시키지 못하므로 골반림프절 절제술을 생략할 수 있다.	A	II

현재의 많은 임상진료지침에서 저위험도 전립선암에서 골반 림프절절제술은 추천되지 않고 있다.^{5,11,59} 또한 저위험도 전립선암에서 불필요한 골반림프절 절제술로 인한 비용의 증가나, 합병증을 유발하는 경우가 적지 않다는 보고도 있다.⁷⁸ 임상지침에 따르면 골반 림프절절제술은 근치적 전립선절제술과 함께 시행함이 추천된다. 미국비뇨기과학회 진료지침에는 림프절 전이 가능성이 높은 경우 림프절절제술이 추천되고 있다.⁵⁹ NCCN 진료지침에 따르면 림프절 전이 가능성이 2% 이상인 경우 골반림프절 절제술이 권고되고 있고,⁵ 유럽비뇨기과학회의 경우 5% 이상에서 권고되고 있다.⁷⁹ 이러한 권고 사항에 약간의 차이는 있지만 대부분의 진료 지침에서 저위험도 전립선암에서 골반림프절 절제술은 제안되지 않고 있다.

Schiffmann 등⁸⁰은 SEER data를 이용한 보고에서 비록 대

Table 7. The summary of guidelines on pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer

Guideline	Recommendation	Level of recommendation	Level of evidence
1. 2015 KUOS	림프절 전이 가능성이 2%를 넘을 경우 골반림프절 절제를 하는 것이 좋다.	A	없음
2. EAU 2016	림프절절제가 필요 없다(림프절 전이 가능성 5% 이상만 eLND를 시행해라).	A	2b
5. NCCN 2016	2% 이상 임파선 전이가 의심될 경우 림프절절제술이 필요하다. 이것은 12.1% positive pelvic LN를 놓칠 수 있지만, 47.7%의 필요 없는 PLND를 피할 수 있다. ⁸³	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.

부분의 진료지침에서 저위험도 전립선암에서 골반림프절 절제술이 추천되지 않고 있지만 여전히 30%~46%에서 림프절 절제술이 시행되고 있음을 보고하였다. 하지만 이렇게 시행되고 있는 저위험도 전립선암에서 림프절 절제술은 제거하는 림프절 개수나 범위 측면에서 충분히 시행되지 않는 경우가 많다.^{78,81} 즉 특별한 이득 없이 합병증의 가능성만 높이는 과정일 뿐이라는 측면이 있다. 물론 이렇게 제한적으로 시행되는 림프절 절제술은 합병증이 낮다.⁸² 하지만 불필요한 과정을 진료 지침에 반하여 시행할 이유는 없다는 관점이 많다.

Table 7에서 제시된 바와 같이 미국의 NCCN 진료지침의 저자들은 골반림프절 절제술 시행 시 확장성 골반림프절 절제술이 일반적으로 행해지는 제한적 골반림프절 절제술에 비해 두배 가량 림프절 전이 진단율이 높다고 제시하였다.⁵ 따라서 확장성 골반림프절 절제술은 더 정확한 병기 설정이 가능하므로 골반림프절 절제술을 시행한다면 확장성으로 시행하는 것을 추천하였다.^{5,59} 또한 이러한 골반림프절 절제술은 림프절 전이 가능성이 2% 이상인 경우 시행을 권고하였다. 이러한 기준을 통해 12.1%의 양성 림프절 전이를 놓칠 수 있지만 47.7%의 불필요한 골반림프절 절제술을 피할 수 있기 때문이다.⁸³ 골반림프절 절제술 방법에 대해서는 개복은 물론 복강경이나 로봇으로 시행해도 비교적 안전하게 시행할 수 있고 합병증의 발생률은 유사하다고 제시하였다.⁸⁰ EAU 진료지침에서도 확장성으로 시행하는 골반림프절 절제술을 통해 예후에 대한 중요한 정보를 제공받을 수 있다고 제시하면서 림프절전이 가능성이 5%보다 높은 경우에만 시행하는 것을 권고하였다.⁷⁹ 기존의 국내 전립선암 진료지침에서는 골반림프절 전이 가능성이 2%보다 높은 경우 골반림프절 절제술을 시행하는 것을 제시하였다. 이와 같은 내용을 바탕으로 “저위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 시행 시 골반림프절 절제술을 같이 시행하는 것이 생존율을 향상시키지 못하므로 골

반림프절 절제술을 권고하지 않는다.”라고 추천한다.

따라서 저위험도 전립선암 환자에서 근치적 전립선절제술 시행 시 골반림프절 절제술을 같이 시행하는 것은 생존율을 향상시키지 못한다.^{5,59} 최근 연구에 의하면 골반림프절 절제술을 시행했을 때 저위험도 전립선암 환자에서는 림프절 전이가 확인된 환자가 없었다고 보고된 바 있다.⁸⁴ 더 나아가 림프절 양성인 경우라도 그 숫자가 적으면 예후에 큰 영향을 주지 않는다는 보고도 있다.^{84,85} 오히려 골반림프절 절제술 시행으로 인한 합병증의 발생 및 입원 기간 증가로, 비용의 상승을 가져올 수 있다.⁸² 최근의 발표에 의하면 이러한 근거들을 바탕으로 예후에 큰 영향을 주지 않으면서 부작용만 초래할 가능성이 큰 저위험도 전립선암 환자에서는 골반림프절 절제술은 권장되지 않는다고 할 수 있다.

결론

최근 전립선특이항원 측정의 보편화와 매우 빠른 고령화로 인해 우리나라 전립선암의 진단이 증가하였다. 특히 저위험도 전립선암 진단이 매우 증가하였고, 이에 따라 과잉진료에 대한 사회적 관심이 고조되었다. 따라서 이 논문에서는 저위험도 전립선암의 적절한 치료에 있어 근거 중심의 진료를 위한 정보를 제공하고자 하였다. 저위험도 전립선암의 치료 방법으로 환자의 기대여명에 따라 경과 관찰, 능동적 감시, 근치적 전립선절제술 및 방사선 치료에 대한 정보를 제공하였고, 적절한 치료방법 선택을 위한 근거를 제시하였다. 그리고 근치적 전립선절제술 시행 시 골반림프절 절제의 효용성과 병리학적 불량 예후 인자 소견을 보이는 경우 보조 방사선 치료의 효용성에 대해서 구체적인 치료방침을 제시하였다.

이 논문의 기대 성과를 통해 향후 우리나라 전립선암 치료에 있어 근거기반 치료를 확산시키는데 있어 일차적 도구로 활용되었으면 한다.

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. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for patients: prostate cancer. ver 3. Fort Wathington (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2016.
6. Jung KW, Won YJ, Oh CM, Kong HJ, Lee DH, Lee KH. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2017. *Cancer Res Treat* 2017;49:306-12.
7. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-8.
8. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-101.
9. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.
10. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302:1202-9.
11. 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.
12. Moschini M, Carroll PR, Eggener SE, Epstein JI, Graefen M, Montironi R, et al. Low-risk prostate cancer: identification, management, and outcomes. *Eur Urol* 2017;72:238-49.
13. Chung JS, Choi HY, Song HR, Byun SS, Seo SI, Song C, et al. Nomogram to predict insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in Korean men: a multi-center study. *Yonsei Med J* 2011;52:74-80.
14. Ha JY, Kim BH, Park CH, Kim CI. Early experience with active surveillance in low-risk prostate cancer treated. *Korean J Urol* 2014;55:167-71.
15. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-9.
16. Yeom CD, Lee SH, Park KK, Park SU, Chung BH. Are clinically insignificant prostate cancers really insignificant among Korean men? *Yonsei Med J* 2012;53:358-62.
17. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol* 2007;52:1028-35.
18. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1144-54.
19. Bill-Axelsson 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.
20. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989;1:799-803.
21. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, Benediktsdottir KR, Tryggvadottir L, Hrafnkelsson J, et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:265-71.
22. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2000;56:442-7.
23. Kim TH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, et al. Development of a new nomogram to predict insignificant prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *Scand J Urol* 2017;51:27-32.
24. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, Briganti A, Crook J, Henry A, et al. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2345-67.
25. Jayadevappa R, Chhatre S, Wong YN, Wittink MN, Cook R, Morales KH, et al. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments for patient-centered outcomes: a systematic review and meta-analysis (PRISMA Compliant). *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6790.
26. Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, Koyama T, Hoffman

- KE, Tyson MD, et al. Association between radiation therapy, surgery, or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years. *JAMA* 2017;317:1126-40.
27. Dalela D, Karabon P, Sammon J, Sood A, Løppenber B, Trinh QD, et al. Generalizability of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) Results to Contemporary North American Men with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71:511-4.
28. Hussein AA, Welty CJ, Ameli N, Cowan JE, Leapman M, Porten SP, et al. Untreated Gleason grade progression on serial biopsies during prostate cancer active surveillance: clinical course and pathological outcomes. *J Urol* 2015;194:85-90.
29. Kweldam CF, Wildhagen MF, Bangma CH, van Leenders GJ. Disease-specific death and metastasis do not occur in patients with Gleason score ≤ 6 at radical prostatectomy. *BJU Int* 2015;116:230-5.
30. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:853-60.
31. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-24.
32. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008;102:10-4.
33. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;172:65-72.
34. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:132-42.
35. Wilt TJ. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012;2012:184-90.
36. Bul M, van den Bergh RC, Zhu X, Rannikko A, Vasarainen H, Bangma CH, et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:1672-7.
37. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981-90.
38. Aizer AA, Chen MH, Hattangadi J, D'Amico AV. Initial management of prostate-specific antigen-detected, low-risk prostate cancer and the risk of death from prostate cancer. *BJU Int* 2014;113:43-50.
39. Haffty BG, Lawton CA, Sandler H. Watchful waiting-active surveillance in low-risk prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1:688-9.
40. Weiner AB, Patel SG, Etzioni R, Eggener SE. National trends in the management of low and intermediate risk prostate cancer in the United States. *J Urol* 2015;193:95-102.
41. Tward BL, Shrieve D. Definitive treatment of localized prostate cancer: time and geographic trends-2015 Genitourinary Cancers Symposium. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 7):abstr 132.
42. Klotz L, Emberton M. Management of low risk prostate cancer: active surveillance and focal therapy. *Curr Opin Urol* 2014;24:270-9.
43. Loeb S, Berglund A, Stattin P. Population based study of use and determinants of active surveillance and watchful waiting for low and intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190:1742-9.
44. Kim SP, Gross CP, Nguyen PL, Smaldone MC, Shah ND, Karnes RJ, et al. Perceptions of active surveillance and treatment recommendations for low-risk prostate cancer: results from a national survey of radiation oncologists and urologists. *Med Care* 2014;52:579-85.
45. Tosoian JJ, John Bull E, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Partin AW, et al. Pathological outcomes in men with low risk and very low risk prostate cancer: implications on the practice of active surveillance. *J Urol* 2013;190:1218-22.
46. Herden J, Weissbach L. Utilization of active surveillance and watchful waiting for localized prostate cancer in the daily practice. *World J Urol* 2018;36:383-91.
47. Sierra PS, Damodaran S, Jarrard D. Clinical and pathologic factors predicting reclassification in active surveillance cohorts. *Int Braz J Urol* 2018;44:440-51.
48. Basu A, Gore JL. Are elderly patients with clinically localized prostate cancer overtreated? Exploring heterogeneity in survival effects. *Med Care* 2015;53:79-86.
49. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1425-37.
50. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997;349:906-10.
51. Fowler FJ Jr, McNaughton Collins M, Albertsen PC, Zietman A, Elliott DB, Barry MJ. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000;283:3217-22.
52. Moul JW. Radical prostatectomy versus radiation therapy for clinically localized prostate carcinoma: the butcher and the baker selling their wares. *Cancer* 2002;95:211-4.
53. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.

- JAMA 1998;280:969-74.
54. Gretzer MB, Trock BJ, Han M, Walsh PC. A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology criteria. J Urol 2002;168(4 Pt 1): 1419-22.
55. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol 2004; 43:316-81.
56. Arvold ND, Chen MH, Moul JW, Moran BJ, Dosoretz DE, Bañez LL, et al. Risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy or brachytherapy in men with low or intermediate risk disease. J Urol 2011;186:91-6.
57. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol 2016;17:1047-60.
58. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized phase iii noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. J Clin Oncol 2016;34: 2325-32.
59. 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.
60. Graham J, Kirkbride P, Cann K, Hasler E, Prettyjohns M. Prostate cancer: summary of updated NICE guidance. BMJ 2014;348:f7524.
61. Lane JA, Donovan JL, Davis M, Walsh E, Dedman D, Down L, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1109-18.
62. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Stewart ST, et al. Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: a decision analysis. JAMA 2010;304:2373-80.
63. Roach M 3rd, Ceron Lizarraga TL, Lazar AA. Radical prostatectomy versus radiation and androgen deprivation therapy for clinically localized prostate cancer: how good is the evidence? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:1064-70.
64. Schreiber D, Rineer J, Weiss JP, Safdieh J, Weiner J, Rotman M, et al. Clinical and biochemical outcomes of men undergoing radical prostatectomy or radiation therapy for localized prostate cancer. Radiat Oncol J 2015;33:21-8.
65. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. NCI Monogr 1988;(7):3-6.
66. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. J Urol 1993;149:1478-81.
67. Myers RP, Fleming TR. Course of localized adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy. Prostate 1983; 4:461-72.
68. Karl A, Buchner A, Tymnner C, Kirchner T, Ganswindt U, Belka C, et al. The natural course of pT2 prostate cancer with positive surgical margin: predicting biochemical recurrence. World J Urol 2015;33:973-9.
69. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:1043-52.
70. Collette L, van Poppel H, Bolla M, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911). Eur J Cancer 2005;41:2662-72.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol 2017;71:618-29.
77. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. J Urol 2013;190:441-9.
78. Masterson TA, Bianco FJ Jr, Vickers AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, et al. The association between total and pos-

- itive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;175:1320-4.
79. 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.
 80. Schiffmann J, Larcher A, Sun M, Tian Z, Berdugo J, Leva I, et al. Suboptimal use of pelvic lymph node dissection: Differences in guideline adherence between robot-assisted and open radical prostatectomy. *Can Urol Assoc J* 2016;10:269-76.
 81. Kluth LA, Xylinas E, Rieken M, Chun FK, Fajkovic H, Becker A, et al. Does increasing the nodal yield improve outcomes in contemporary patients without nodal metastasis undergoing radical prostatectomy? *Urol Oncol* 2014;32:47.e1-8.
 82. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50:1006-13.
 83. 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.
 84. Ledezma RA, Negron E, Razmaria AA, Dangle P, Eggener 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.
 85. 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.