

## 높은 PSA수치 (>20ng/ml)를 보이는 국소전립선암의 치료

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 의료기기임상시험센터

채윤병 · 정석현 · 유호송 · 최영득

### Treatment of Localized Prostate Cancer with High PSA (>20ng/ml)

Yunbyung Chae, Seok Hyun Chung, Ho Song Yu, Young Deuk Choi

Department of Urology and Clinical Trial Centers for Medical Devices, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The definition of high risk prostate cancer is unclear. Generally preoperative PSA, Biopsy Gleason score and DRE characteristics are used to describe this group of patients. But until now, there is no consensus for these prostate cancers and many studies report different methods of classification and different treatment options, ranging from hormonal therapy to prostatectomy. Thus, there is a need to clarify the definition and treatment of high risk prostate cancers, especially localized prostate cancer with high PSA. Herein we review the literatures on high risk prostate cancers and their oncologic outcomes. (Korean J Urol Oncol 2010;8:102-108)

**Key Words:** Prostate Cancer, PSA, High risk

### 서 론

일반적으로 서구에서 흔한 암으로 알려진 전립선암은 미국에서 가장 흔하게 진단되는 고형 암이며 암으로 인한 사망 원인 중 두 번째 이유가 되고 있는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 이러한 현상은 현재 우리나라에서도 재현되는 추세에 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>2</sup> 우리나라의 경우, 2010년 발행된 2007년 한국중앙암등록사업 연례보고서에 따르면 남성에게 발생한 총 85,257건의 암 중에 전립선암은 2,813건을 차지해 전체 암 등록건수의 3.3%, 5번째로 호발하는 암으로 1998년 1,015명에 비해 지속적인 증가 추세에 있는 것으로

나타났다.<sup>3</sup> 특히 전립선암의 발생률은 1996-1998년과 1999-2001년 사이에 28.1%까지 증가하였으며, 5년 상대 생존율은 1993년과 2002년 사이에 59.1%에서 70.6%로 증가하였다.<sup>4</sup> 이러한 급격한 발생률과 생존율의 증가는 한국 남성에서 다 빈도로 발생하는 암 중에서도 가장 두드러진 것이다. 전립선암을 둘러싼 이와 같은 현상은 1987년 혈청 전립선 특이항원 (prostate-specific antigen; PSA)을 이용한 선별검사의 도입으로 인한 새로 진단되는 저 위험도의 국소적 전립선암의 급격한 증가로 인한 것으로 생각된다. 우리나라의 경우 Kwon 등<sup>5</sup>은 PSA 도입 이전과 비교 시 PSA 도입 이후, PSA 10ng/ml 이하의 환자의 진단이 많아졌으며, PSA 도입 이후의 전립선암에서 더 낮은 병리학적 등급을 보였다고 보고하고 있다. ERSPC (the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer trial)의 보고에 따르면<sup>6</sup> PSA를 이용한 전립선암의 선별검사는 PSA 도입 이전과 비교 시, 20%가 넘는 전립선암 사망률의 획기적인 감소를 가져온 것으로 나타났다. 하지만 이러한 결과는 임상적으로 발현할 가능성이 낮은 국소 전립선 암 발견의 증가로 인한 병기 이동 현상에 기인하는 것으로 생각된다.<sup>7</sup> 이처럼 새로 진단

논문접수일 : 2010년 10월 21일, 1차 수정일 : 2010년 11월 9일,  
2차 수정일 : 2010년 11월 30일, 채택일 : 2010년 12월 2일  
교신저자 : 최영득, 연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실  
서울시 서대문구 성산로 250, ☎ 120-752  
Tel: 02-2228-2317, Fax: 02-312-2538  
E-mail: youngd74@yuhs.ac

This study was supported by the grant of the Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, Republic of Korea (A084120).

되는 많은 전립선암들은 PSA 도입 이전의 시기와 비교해 볼 때, 저 등급, 저 위험도를 나타내는 경우가 증가하고 있으며 근치적 전립선적출술(Radical prostatectomy; RP)과 같은 수술적 치료법은 암의 완전 절제를 통해 전립선암 완치의 길을 열어주기도 하였다.<sup>8,9</sup> 하지만, 아직도 많은 수의 환자에서 전립선암의 진행 혹은 전신 전이의 가능성이 큰 임상적으로 진행된 전립선암 혹은 고 위험도 전립선암으로 진단되는 경우가 많은 것도 사실이다. 임상적인 관점에서 지금까지 PSA, 생검 시 Gleason score 및 임상적 병기 등으로 전립선암의 위험도를 분류하여 환자의 예후 및 치료의 계획을 세워왔지만 아직까지 임상적으로 진행된 전립선암 혹은 고 위험도 전립선암에 대한 정의들이 혼동되어 사용되고 있으며 치료 전 인자들을 통한 예후 예측 및 위험도 분류의 정확성에 대한 의견들은 분분한 상태이다.<sup>10,11</sup> 현재까지의 예측 시스템을 이용, 암의 진행 및 전신전이를 보일 것으로 예측되는 각각의 전립선암에 대한 치료 역시 각 연구들마다 자신들이 선택한 치료법의 성과에 대한 보고가 서로 상이한 상태로<sup>12</sup> 임상적으로 진행된 전립선암 혹은 고 위험도 전립선암에 대해서는 국소 전립선암에서의 RP와 같은 의미를 가지는 확실한 치료법에 대한 혼란도 있는 것이 사실이다. 실제로 이들 고 위험도 전립선암을 구별해내는 방법은 선별검사서에서 확인 가능한 PSA 혹은 Gleason score와 같은 한 두 가지 인자들로 임상적으로 진행된 전립선암 혹은 고 위험도 전립선암을 구별해 내는 실정이다.<sup>13,14</sup>

따라서 이번 연구에서는 국소 전립선암에서 높은 PSA 수치를 보이는 경우에 대한 전반적인 정의, 임상적인 접근 및 치료법의 선택, 그리고 이에 대한 다양한 의견들에 대해서 고찰해 보고자 한다.

**높은 PSA 수치를 보이는 국소 전립선암을 어떻게 보아야 하는가?**

국소 전립선암에서 높은 PSA 수치를 보이는 경우, 정확한 정의 및 다층화된 위험도 예측에 대한 정확한 정립이 필요한 이유는 적절한 치료법의 선택 혹은 예후 예측으로 최적화된 치료법을 선택함과 동시에 전립선 암의 완치를 기대하거나 또는 잘못된 예측으로 인한 과잉치료 혹은 과소치료를 막아 최소한의 삶의 질을 보장하는 데 그 이유가 있다 하겠다. 현재까지 국소 전립선암에서 높은 PSA 수치를 보이는 경우, 고 위험도 전립선암으로 간주하게 된다. 하지만, ‘임상적으로 진행된 (Clinically locally advanced)’ 혹은 ‘고 위험도 전립선암 (High risk prostate cancer)’으로 불리는 전립선 암들은 높은 PSA 수치, 생검 시 높은 Gleason score 와 직장 수지검사 (Digital rectal exam; DRE) 등에 의한 임상

적 병기 혹은 T3 병기의 전립선암 등을 아우르는 의미로 혼용되어 쓰이고 있다. 그러나 높은 PSA 수치, 높은 Gleason score 및 cT3 병기 각각 이 조건에 필요 조건은 아니며 또한, 모든 임상적으로 진행된 전립선암이 전부 고 위험도 전립선암은 아니라는 문제가 있다. 따라서 아직까지 이에 대한 명확한 개념 합의가 이루어지지 않은 상태이다.<sup>15</sup> 또한, 정의에 대한 합의와 마찬가지로 절대적인 예측 모델이 존재하지 않고 있으며, 여러 예측 모델들이 혼용되거나 여러 인자들 중 PSA 혹은 생검 시 Gleason score가 사용되고 있고, 비교적 많이 사용되는 예측 모델의 경우에도 수술적으로 완전 절제를 하지 않은 이상, 이들 변수 혹은 변수들의 조합조차도 임상적으로 진행된 전립선암 혹은 고 위험도 전립선암을 예측하는데 정확도가 의심받는 현실이라는 점에서 예측 모델의 개발에 더 많은 심혈을 기울여야 하는 이유가 되고 있다.<sup>16,17</sup> 지금까지 보편적으로 임상적으로 진행된 전립선암 혹은 고 위험도 전립선암을 예측하는 데 쓰이는 D’Amico 등<sup>18</sup>에 의한 예측 모델에서는 치료 전 PSA 수치, 조직 검사 상 Gleason score, DRE 등을 통한 임상적 병기를 인자들로 활용하고 있으며 국소 전립선암에서 20ng/ml를 초과하는 PSA 수치를 보일 경우에는 고 위험도 전립선암으로 분류되게 된다. 하지만, 치료 전 PSA 수치는 미분화된 전립선 암보다는 전립선 비대증의 정도를 더 잘 반영한다는 단점이 존재하며<sup>19</sup> 조직검사 상 Gleason score는 이를 판단하는 병리학자들의 개인차가 존재한다는 단점,<sup>10,20</sup> DRE 혹은 영상학적 근거를 기반으로 하는 임상적 병기 결정 역시 경직장초음파 (Transrectal ultrasonography; TRUS), 전산화 단층촬영 (Computed tomography), 자기공명영상 (Magnetic resonance imaging)의 신뢰도에 대한 논란이 존재하고 있으며 영상의학자들의 개인차에 따른 차이 못지않게 TRUS 혹은 DRE를 시행하는 비뇨기과 의사들 사이에서의 개인차 역시 무시할 수 없는 수준이라는 한계가 있다.<sup>21</sup> 실제로 cT2 국소 전립선암으로 예측된 것 중 43-75% 가량의 전립선암이 사실은 pT3 전립선암이며, cT3 전립선암의 경우, 이미 30% 가량에서는 전이의 소견을 나타내는 경우가 있고 반대로, 임상적으로 진행된 전립선암으로 RP를 시행한 경우 17-30% 가량에서는 국소 전립선암으로 밝혀지는 경우도 있다.<sup>22</sup>

**1. 정의**

이처럼 임상적으로 진행된 전립선암 혹은 고 위험도 전립선암을 확인하거나 그 예후를 예측하는 방법은 생각처럼 그리 쉬운 일은 아니다. 앞서 언급했듯이 ‘임상적으로 진행된’ 혹은 ‘고 위험도 전립선암’으로 불리는 전립선암은 PSA, 생검 시 Gleason score, DRE 등에 의한 임상적 병기

혹은 T3 병기의 전립선암 등을 아우르는 의미로 쓰이고 있으나 아직까지 이에 대한 명확한 개념 정의에 대한 합의가 이루어지지 않은 상태이다.<sup>15</sup> 이를 구분하기 위한 위험도 예측 모델 중 가장 널리 쓰이는 D'Amico 분류<sup>18</sup> 혹은 Partin 등<sup>23,24</sup>은 치료 전 인자들의 조합으로 RP 후, 생화학적 재발은 물론, 전립선암의 진행 및 생존율 및 위험도를 계층화하여 고 위험도 환자를 분류하는 지표로 이용되고 있다. D'Amico 분류<sup>18</sup>에 따르면 고 위험도 전립선암이란 cT2c와 동일한 혹은 그 이상의 병기일 경우, 그리고 치료 전 PSA 수치가 20ng/ml 초과일 경우, 조직 검사 상 Gleason score의 합이 8점에서 10점 사이에 속하는 경우를 의미한다. 임상적인 상황에서는 전립선 생검 혹은 치료 전 전립선암 환자의 위험도에 따른 분류를 주어진 몇 가지의 단서들로 추측하게 되는데, 대개 PSA 혹은 생검 시 Gleason score 수치로 예후를 예측하게 된다. 더군다나 치료 전 PSA 수치는 직접적으로 병리학적인 병기, 종양의 등급 및 국소적 전립선암의 확률과 연관되어 있다는 연구들이 있고,<sup>23-27</sup> PSA가 20ng/ml 초과인 경우, 20ng/ml 미만인 경우보다 정년 전이의 가능성이 네 배 정도 높다는 연구<sup>24</sup>가 있어 예측 모델에서 필요한 모든 인자들에 대한 정보가 부족하거나 여의치 않은 경우, 높은 PSA 수치 (대개 >20ng/ml) 혹은 높은 Gleason score (대개 8점에서 10점 사이)은 임상적으로 진행된 전립선암 혹은 고 위험도 전립선암을 시사하는 것으로 판단하여 치료에 임하게 된다. 그러나 이들을 이용한 예후 예측에서 D'Amico 분류의 각 변수들은 독립적으로 위험도를 가지기 때문에, Gleason score 및 임상 병기가 국소 전립선암을 시사하는 소견을 보인다 할지라도 PSA 수치가 20ng/ml를 초과하게 되면 임상적으로 진행된 전립선암으로 분류되어 과잉 치료를 받게 될 가능성이 증가한다는 문제점이 존재하며 마찬가지로 각 인자들이 정확히 전립선암의 위험도를 반영하지 못하는 경우, 즉, 낮은 PSA 수치를 보이는 cT3 전립선암의 경우에는 과소 치료를 받게 될 가능성 역시 존재한다.<sup>12</sup> 더군다나 각 인자들 중 PSA만 상승되어 있는 경우에는 국소 전립선암의 확률 또한 무시할 수만은 없는 정도라고 보고되고 있고,<sup>28</sup> 위험 예측 인자인 PSA, 임상적 병기, Gleason score 및 PSA velocity 중 인자들의 수에 따른 생존율 분석에서는 위험 인자의 수에 따라 생존율에 차이가 있는 것으로 나타나기도 하였다.<sup>29</sup> 따라서 전립선암의 위험도 예측에 있어 PSA 단독으로 환자 개개인의 위험도 평가 및 치료 계획을 수립하기에는 부족한 점이 많은 것이 사실이다.<sup>30</sup>

## 2. 치료

국소 전립선 암에 경우에는 RP라는 확실한 수술적 방법

이 보편적으로 적용되고 있는 치료법이지만<sup>31</sup> 아직까지 높은 PSA 수치만을 보이는 국소 전립선암에 대한 효과적인 치료법이 대두되고 있지 않은 실정이며 각 연구마다 적절한 치료법에 대한 의견이 분분한 상태이다.<sup>11,32-34</sup> 이러한 이유는 전립선암의 자연경과가 일률적이지 않고, 저 위험도 전립선암과 고 위험도 전립선암을 정확히 분류하는 일도 쉽지 않기 때문일 것이다.<sup>15</sup> 현재까지 많은 기관에서 시행하고 있는 고 위험도 전립선암의 치료법으로는 전신적 항암 요법만을 시행하거나 전신적 항암 요법 내지는 방사선 요법과 같은 국소적 항암 요법을 병용하여 시행 혹은 RP를 병용하여 시행하고 있는 추세이다. 미국에서는 전립선 피막을 넘는 전립선암의 경우, RP가 방사선 요법 및 호르몬 요법 다음으로 고려되는 경향으로, 1995년에서부터 2001년 사이에 T3 전립선 암 환자에 있어 방사선 요법 및 호르몬 요법이 증가 추세를 보이는 것과는 달리 RP의 적용이 50% 가까이 감소하는 추세로 이는 Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 결과로 확인할 수 있다.<sup>15,35</sup> 그러나 최근에는 임상적으로 진행되어 있거나 전이가 동반되어 있는 고 위험도의 전립선암의 경우에도 RP의 적용이 좋은 결과를 보인다는 보고들이 많이 있는데<sup>11,36-38</sup> 고 위험도의 전립선암에서 RP의 적용이 생각보다 많지 않은 이유는 보통 고 위험도의 전립선암은 완치가 불가능하여 호르몬 요법과 같은 전신 요법이나 방사선 요법과 같은 국소 요법으로 생존율의 향상을 도모하는 것이 수술적 처치의 위험성이나 합병증의 위험성에 비해 더 큰 이익이 있을 것이라는 막연한 기대에 기인하는 바가 클 것이라고 보고 있다.<sup>39</sup>

**1) 호르몬 요법:** 호르몬 요법을 이용하여 고 위험도의 전립선암에서의 효과를 파악하기 위한 초기 연구에서는 종양의 크기를 줄이는 효과에 대한 가능성을 보여주기는 하였지만 Neoadjuvant 호르몬 요법에 있어 무 진행 생존율의 향상을 가져오지는 못하고 있는 상황이며 지금까지 생존율의 향상을 보고하는 연구가 많지 않은 실정이다.<sup>40</sup>

**2) 방사선 요법:** cT3 혹은 양성 절제면을 보이는 RP 환자를 대상으로 한 adjuvant 방사선 요법에서 Morgan 등<sup>41</sup>은 대조군과 비교하였을 때, 진행을 53%가량 낮출 수 있어 adjuvant 방사선 요법이 생화학적 재발을 보이지 않는 무 진행 상태를 유지시킬 수 있다고 보고하였다. 또한 Thomson 등<sup>42</sup>은 cT2 환자를 대상으로 RP 후, pT3를 보이는 환자의 경우에 adjuvant 방사선 요법으로 무 전이 생존율과 전체 생존율을 각각 25%와 20%의 향상을 도모할 수 있다고 보고하기도 하였다.

**3) 호르몬 요법과 방사선 요법의 병용:** 높은 PSA 수치로 인해 고 위험도로 분류된 전립선 암에 대한 명확히 정립된 치료법이 존재하지 않은 상태이므로 많은 연구들에서 이러

한 종류의 전립선 암에 대해 외부 방사선요법과 동시에 neoadjuvant 혹은 adjuvant로 호르몬 요법과 더불어 시행하고 있으며, 필요 시 RP를 병용하는 식의 다 병용 요법이 시행되고 있다. 이들 연구들 중에서 3-8개월간의 neoadjuvant 혹은 adjuvant 호르몬 요법과 방사선 요법을 병용하는 경우, 전체 생존율과는 무관하나 생화학적 무재발 생존 기간을 늘리며<sup>19,43,44</sup> 호르몬 요법의 기간을 8개월까지 증가시키면 전립선암 특이 생존율에도 영향을 끼친다는 보고가 있다.<sup>45</sup> 또한 호르몬 요법과 동시에 방사선 요법의 시행으로 생화학적 무재발 생존율과 무재발 생존율의 향상을 도모할 수 있다는 보고도 있다. Bolla 등<sup>46</sup>은 호르몬 요법과 방사선 요법의 병용 요법으로 임상적으로 진행된 전립선 암 환자에 있어 5년 무재발 생존율에 있어 40%에서 73%로, 5년 전체 생존율에서 62%에서 78%로 향상이 있었다고 보고하고 있다. 하지만 RP와 함께 호르몬 요법을 시행하는 경우에 대한 보고는 그다지 많지 않은데, RP 후, 호르몬 요법의 시행 시 전체 생존율의 향상이 있다는 보고도 있으며<sup>47</sup> 무재발 생존율의 향상만을 보고하는 연구도 있다.<sup>48</sup>

**4) 수술적 요법:** 최근 수술에 따른 사망률 및 합병증의 감소와 병용요법에 따른 고 위험도 전립선암 치료의 좋은 결과로 인해 전이가 동반되어 있는 경우에도 공격적인 처치로서의 수술의 역할에 대한 새로운 시각들이 보고되고 있다.<sup>11,36-38</sup> 기존에 고 위험도 전립선암에서의 수술적 치료는 수술의 난이도, 합병증의 우려, 양성 절제면 등의 문제로 기피되어 왔던 것이 사실이다.<sup>39</sup> 하지만 수술술기의 발달에 힘입어 몇몇 기관에서는 근치적 절제와 함께 호르몬 및 방사선 요법의 병용으로 좋은 결과를 보였다고 보고하고 있다.<sup>11</sup> 이러한 고 위험도 전립선암의 치료에 있어 수술적 요법을 선택사항이 아닌 필수 사항으로 인식하게 된 근거로술 전 cT3로 파악되었던 환자들 중 많은 수가 술 후 병리학적 결과 상 pT2 전립선암으로 나타날 만큼 임상적으로 진행된 전립선 암 혹은 고 위험도 전립선암으로 분류된 전립선암에서의 병리학적 병기 하강 현상이 두드러졌다는 데 있다.<sup>11,36,37</sup> 이렇듯 많은 연구들에서 고 위험도 전립선암에서 적극적 수술적 요법의 효용에 대한 보고들이 많이 있다.<sup>11,33,34,37,49</sup> 고 위험도 전립선암에서 적극적 수술적 요법의 효용을 주장하는 많은 연구자들이 언급하는 수술적 요법의 장점들은 첫째, 임상적으로 진행된 전립선암 혹은 고 위험도 전립선암으로 분류된 많은 수의 전립선암들은 실제로 국소 전립선암으로, 수술 후 병리학적 결과를 통한 병기 하강 현상을 관찰할 수 있고, 동반하여 시행하는 임파절 절제술 그 자체로 존재할 수 있는 임파절로의 미세전이에 대한 치료가 될 수 있으므로 생존율 향상을 도모할 수 있다는 점,<sup>32</sup> 둘째 앞서 언급했던 전립선암 환자의 위험도 분류 자

체가 정확한 예측 모델이 아니므로 정확한 T 병기 및 N 병기를 확인할 수 있어 RP 후, 병리학적 병기 하강 혹은 병기 상승을 확인하여 adjuvant 요법의 필요성을 확인하여 적절히 시행할 수 있다는 점,<sup>15</sup> 셋째, RP로 인한 종양의 크기 감소 효과로 인한 adjuvant 요법의 감수성을 증대시킬 수 있다는 점,<sup>50,51</sup> 넷째 방광출구폐색을 동반한 임상적으로 진행된 전립선암의 경우에는 RP로 하부요로증상의 개선을 도모할 수 있다는 점<sup>52</sup> 등이 있다. 실제로 Gleason score 8점에서 10점 사이로 고 위험도 전립선암을 시사하는 술 전 인자를 보이는 환자에서 시행한 RP 결과, 26-31%의 환자에서 pT2를 확인 할 수 있었다는 보고도 있으며,<sup>20,53</sup> 50-70%의 환자에서는 정낭의 침범이나 절제면 양성을 보이지 않았으며 고 위험도 전립선암 환자군과 국소 전립선암 환자 군과 비교 시, 다른 추가적인 치료 없이도 5년 무재발 생존율이 각각 46-71%와 45-82%를 보였다고 보고하고 있다.<sup>54,55</sup> 우리나라의 경우, Ham 등<sup>56</sup>의 보고에 의하면 임상적으로 진행된 전립선암 혹은 고 위험도 전립선암에 대한 수술적 치료 시, 수술 절제면 양성 비율이 국소 전립선암과 거의 비슷한 것으로 보고하고 있다. 최근에 보고되고 있는 고 위험도 전립선암에 대한 수술적 요법의 효과를 볼 때, 수술적 요법이 호르몬 요법 혹은 방사선 요법이 선행된 후 선택 가능한 하나의 선택사항이라기 보다는 적극적으로 고려할 만한 가치가 있는 치료 방법이 되어 가는 것으로 생각할 수 있을 것이다.

**결 론**

지난 20여 년 동안 전립선암을 조기에 발견하여 위험도 분류를 통해 완치에 이르게 하는 노력들이 있어왔다. PSA를 이용한 선별 검사로 얻어진 이러한 성과들의 이면에는 아직도 많은 수의 전립선암 환자들이 명확한 개념도 치료법도 정해지지 않은 임상적으로 진행된 혹은 고 위험도 전립선암으로 진단받게 되는 것도 사실이다. 더군다나 이러한 불완전한 분류체계를 이용해 전립선 암 환자의 진단 및 치료 계획을 수립한다는 것은 환자는 물론 의사에게 있어서도 서로 바람직한 상황은 아닐 것이다. 그러므로 정확한 정의, 진단 및 분류 체계를 수립하는 노력이 선행되어야 할 것이며 최근 수술적 요법의 효용성이 부각되고 있는 현실을 감안하여 수술적 요법은 물론, 호르몬 요법 및 방사선 요법을 포함한 적용 가능한 모든 요법에 대한 연구가 시급한 실정이다. 임상적으로 진행된 혹은 고 위험도 전립선암에 대한 연구는 특히 높은 PSA 수치만을 보이는 전립선암 처럼 한 두 가지 인자들로 인해 임상적으로 진행된 혹은 고 위험도 전립선암으로 분류되는 환자들에 대한 진단 및

치료방침을 바꾸게 될 것이며 이들을 소극적인 치료의 대상으로 남겨두는 경우를 줄어둘게 할 것이다.

REFERENCES

1. Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96
2. Sim HG, Cheng CW. Changing demography of prostate cancer in Asia. *Eur J Cancer* 2005;41:834-45
3. Cancer Registration and Biostatistics Branch: Cancer Statistics in Korea. National Cancer Center, 2010
4. Jung KW, Yim SH, Kong HJ, Hwang SY, Won YJ, Lee JK et al. Cancer survival in Korea 1993-2002: a population-based study. *J Korean Med Sci* 2007;22(Suppl):S5-10.
5. Kwon JK, Chang IH, Kim TH, Myung SC. Change in prostate cancer pattern according to prostate-specific antigen screening test. *Korean J Urol* 2009;50:439-44
6. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8
7. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095-101
8. Ung JO, Richie JP, Chen MH, Renshaw AA, D'Amico AV. Evolution of the presentation and pathologic and biochemical outcomes after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer diagnosed during the PSA era. *Urology* 2002;60:458-63
9. Okihara K, Nakanishi H, Nakamura T, Mizutani Y, Kawauchi A, Miki T. Clinical characteristics of prostate cancer in Japanese men in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *Int J Urol* 2005;12:662-7
10. Donohue JF, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K, Vickers AJ, Wheeler TM, Scardino PT, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol* 2006;176:991-5
11. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95:751-6
12. Chughtai B, Mian BM. High risk prostate cancer: evolving definition and approach to management. *Can J Urol* 2008;15: 4375-80
13. Lodde, M, Harel F, Lacombe L, Fradet Y. Substratification of high-risk localized prostate cancer treated by radical prostatectomy. *World J Urol* 2008;26:225-9
14. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS, et al. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003;170:S26-7
15. Stratton KL, Chang SS. Locally advanced prostate cancer: the role of surgical management. *BJU Int* 2009;104:449-54
16. Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Mehta SS, Kane CJ, et al. Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *J Urol* 2005;173:1126-31
17. Yossepowitch O, Eggener 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; discussion 499
18. 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
19. Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004;171:1137-40
20. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Ross JS, et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology* 2006;67:379-83
21. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Li YP, Lubeck DP, Flanders SC, et al. Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database. *J Urol* 2001;165:851-6
22. van den Ouden D, Schroder FH. Management of locally advanced prostate cancer. 1. Staging, natural history, and results of radical surgery. *World J Urol* 2000;18:194-203
23. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-4
24. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445-51
25. Feneley MR, Partin AW. Indicators of pathologic stage of prostate cancer and their use in clinical practice. *Urol Clin North Am* 2001;28:443-58
26. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141:873-9
27. Blackwell KL, Bostwick DG, Myers RP, Zincke H, Oesterling JE. Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density. *J Urol* 1994; 151:1565-70
28. Spahn M, Joniau S, Gontero P, Fieuws S, Marchioro G, Tombal B, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy

- in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a european multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010;58:1-7; discussion 10-1
29. Nguyen PL, Chen MH, Catalona WJ, Moul JW, Sun L, D'Amico AV. Predicting prostate cancer mortality among men with intermediate to high-risk disease and multiple unfavorable risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:659-64
  30. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004;172:1297-301
  31. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Actas Urol Esp* 2009;33:113-26
  32. Mearini L, Zucchi A, Costantini E, Bini V, Nunzi E, Porena M. Outcomes of Radical Prostatectomy in Clinically Locally Advanced N0M0 Prostate Cancer. *Urol Int* 2010;85:166-72
  33. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, Zaramella S, Sogni F, Kocjancic E, et al. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol* 2007;51:922-9; discussion 929-30
  34. Xylinas E, Drouin SJ, Comperat E, Vaessen C, Renard-Penna R, Misrai V, et al. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int* 2009;103:1173-8; discussion 1178
  35. Denberg TD, Glode LM, Steiner JF, Crawford ED, Hoffman RM. Trends and predictors of aggressive therapy for clinical locally advanced prostate carcinoma. *BJU Int* 2006;98:335-40
  36. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109:1273-8
  37. Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006;176:564-8
  38. Montie JE. Initial therapy with radical prostatectomy for high risk localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:S27-9; discussion S25-6
  39. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmler HG, Scardino PT, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32:385-90
  40. Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, Warner J, Saad F, Klotz LH, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166:500-6; discussion 506-7
  41. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2008; 88:1-9
  42. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62
  43. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:841-50
  44. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-52
  45. Crook J, Ludgate C, Malone S, Lim J, Perry G, Eapen L, et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:15-23
  46. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-6
  47. 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
  48. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median follow up of 5.4 years. *J Urol* 2004;172:1865-70
  49. De la Riva S IM, Lopez BT, Dominiquez MR, Cruz AE, Blanco SP. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years' follow-up. *Arch Esp Urol* 2004;57:679-92
  50. Swanson G, Thompson I, Basler J, Crawford ED. Metastatic prostate cancer--does treatment of the primary tumor matter? *J Urol* 2006;176:1292-8
  51. 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
  52. Kumar V, Toussi H, Marr C, Hough C, Javle P. The benefits of radical prostatectomy beyond cancer control in symptomatic men with prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:507-9
  53. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater

- prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. J Urol 2002;167:117-22
54. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Banerjee M, Sakr W, Grignon D, et al. Role of radical prostatectomy in patients with prostate cancer of high Gleason score. Prostate 1999;39:60-6
55. Oefelein MG, Smith ND, Grayhack JT, Schaeffer AJ, McVary KT. Long-term results of radical retropubic prostatectomy in men with high grade carcinoma of the prostate. J Urol 1997; 158:1460-5
56. Ham WS, Park SY, Rha KH, Choi YD. Outcomes of robotic prostatectomy for treating clinically advanced prostate cancer. Korean J Urol 2008;49:325-9