

근치적 전립선적출술 후 Gleason 점수가 7인 전립선암 환자군에서 Gleason 점수 3+4인 경우와 4+3인 경우의 임상학적, 병리학적 특성 비교

Comparative Analysis of the Clinicopathological Characteristics of Patients with Prostate Cancer with a Pathological Gleason Score 3+4 versus Gleason Score 4+3

Ji Hyeong Yu, Min Chul Cho¹, In Ho Chang⁴, Jun Hyun Han⁴, Byoung Kyu Han², Seong-Jin Jeong², Sung Kyu Hong², Seok-Soo Byun², Gheeyoung Choe³, Sang Eun Lee²

From the Department of Urology, College of Medicine, Inje University Sanggye Paik Hospital, ¹Seoul National University College of Medicine, Seoul, Departments of ²Urology and ³Pathology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, ⁴KEPCO Medical Foundation Hanil General Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Gleason score (GS) 7 tumors contain patterns 3 and 4 in various proportions. The clinical and pathological characteristics of patients with GS 3+4 and GS 4+3 found during a radical prostatectomy (RP) were retrospectively evaluated.

Materials and Methods: 124 cases of GS 7 prostate cancer were identified between April 2004 and February 2006. None of these patients had received either preoperative hormonal therapy, including 5 α -reductase inhibitors, or radiation therapy. After classifying patients with GS 7 tumors into those with GS 4+3 and GS 3+4 tumors, the two groups were compared according to various clinicopathological parameters.

Results: In total, 84 (67.7%) and 40 (32.3%) of patients had final GS of 3+4 and 4+3, respectively. A final GS of 4+3 was associated with a higher pre-biopsy level of prostate-specific antigen ($p < 0.001$) and a higher biopsy Gleason sum ($p < 0.001$). Also, a higher pathological T stage ($p = 0.005$), tertiary Gleason pattern 5 ($p < 0.001$), seminal vesicle invasion ($p = 0.008$), bladder neck invasion ($p = 0.002$), angiolymphatic invasion ($p = 0.008$), perineural invasion ($p = 0.045$), positive surgical margins ($p = 0.038$) and larger tumor volumes ($p < 0.001$) were associated with GS of 4+3.

Conclusions: Our results demonstrated that the statistically significant differences exist between GS 3+4 and 4+3 prostate cancers. Thus, GS 7 prostate cancers may be considered heterogeneous in their biological behaviors, and GS 7 prostate cancers with a GS of 4+3 may be considered more aggressive tumors compared to those with a GS of 3+4. (Korean J Urol 2007;48:804-808)

Key Words: Prostatic neoplasms, Gleason score, Prostatectomy

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 8 호 2007

인제대학교 의과대학 상계백병원 비뇨기과학교실, ¹서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 ²비뇨기과학교실, ³병리과학교실, ⁴한전의료재단 한일병원 비뇨기과학교실

유지형 · 조민철¹ · 장인호⁴ · 한준현⁴
한병규² · 정성진² · 홍성규²
변석수² · 최기영³ · 이상은²

접수일자 : 2007년 1월 15일
채택일자 : 2007년 6월 14일

교신저자: 이상은
분당서울대학교병원 비뇨기과
경기도 성남시 분당구 구미동
300번지
☎ 705-034
TEL: 031-787-7349
FAX: 031-787-4057
E-mail: selee@snuh.org

서 론

전립선암 환자의 예후를 정확히 결정하는 것은 중요하

다. Gleason score (GS)는 생화학적 재발, 전신적 재발, 환자의 전체 생존율을 결정하는 데 중요한 예후인자이다.¹ 잘 분화된 암 (GS 2-6)을 가진 환자들은 예후가 좋을 것으로 예측되고, 고분화의 암 (GS 7-10)을 가진 환자들은 진행을

더 많이 할 것으로 예측된다.²

GS 7의 전립선암은 Gleason 등급 3과 4를 가진, 조직학적 측면에서 이종적인 암이다. 외국의 여러 연구결과에서 Gleason 등급 4는 등급 3보다 더 높은 비율의 정낭 침습, 림프관 침습, 전립선 피막 외 침습, 양성 수술 절제면과 연관이 있는 것으로 보고되었다.³ GS 7 암의 진행에 관해서는 의견이 분분한데, 어떤 보고에서는 Gleason 등급 4가 질병의 진행에 대해 독립적인 예후인자가 아니라는 보고도 있고,^{4,5} 다른 보고에서는 더 높은 생화학적 재발, 전신적 재발, 종양 특이 사망과 관련이 있는 것으로 보고된 바 있다.⁶ GS 7의 전립선암만 따로 구분하여 Gleason 등급 3과 4에 따라 임상학적, 병리학적 특성을 보고한 국내 보고는 부족한 실정이고 수술 후 outcome에 대한 비교는 더욱 부족한 실정이다. 이에 저자들은 전립선암으로 진단받고 근치적 후치골 전립선적출술 후 Gleason 점수가 7인 전립선암 환자를 3+4군과 4+3군으로 나누어 전립선암의 임상학적, 병리학적 특성을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

2004년 4월부터 2006년 2월까지 분당서울대학교병원 비뇨기과에 방문하여 임상적으로 국소 전립선암으로 진단되어 근치적 후치골 전립선적출술을 시행받은 환자들 중 외부에서 전립선생검을 시행받았거나, 술 전에 5 알파 환원효소 억제제 치료를 포함한 호르몬 치료를 받은 경우, 술 전에 방사선 치료를 받은 경우, 그리고 외부병원에서 전립선생검을 받은 경우를 배제한 후, Gleason 점수가 7인 124명의 환자를 대상으로 하였다. 모든 종양조직에서 나온 종양조직 편을 한 명의 비뇨병리학자가 환자에 대한 정보를 받지 않은 상태에서 BX40 현미경 (Olympus Optical Corporation, New York, USA)을 이용하여 판별하였다. Gleason 점수는 가장 우세한 양상의 등급 (primary Gleason pattern)에 두 번째로 우세한 양상의 등급 (secondary Gleason pattern)을 합한 값을 Gleason 점수로 하였고, 술 후 Gleason 점수에 따라 3+4군과 4+3군으로 분류하여 여러 가지 임상학적 특성과 근치적 후치골 전립선적출술 후 병리학적 특성을 비교하였다.

비교한 인자로서는 나이, 체질량 지수 (body mass index; BMI), 생검 전 혈청 prostate-specific antigen (PSA), 비정상 직장수지검사, 경직장초음파검사상 전립선용적, 경직장초음파검사상 저반향 영역, 전립선생검 Gleason 점수, 병리학 적 T병기, 다발성 여부 (multicentricity), 전립선 피막 외 침습 여부 (extraprostatic extension), 정낭 침습 여부 (seminal vesicle invasion), 방광경부 침습 여부 (bladder neck invasion), 혈관

림프관 침습 여부 (angiolymphatic invasion), 신경주위 침습 여부 (perineural invasion), 정맥 침습 여부 (venous invasion), 양성 수술절제면 (positive surgical margins), 종양용적 (tumor volume), 3번째 우세한 Gleason등급 5 (tertiary Gleason pattern 5), 전립선 상피내 종양 동반 여부 (prostatic intraepithelial neoplasia; PIN), 그리고 림프관 침습 여부 (lymphnode involvement) 등이 포함되었다.

술 전 혈청 PSA는 radioimmunoassay 방법으로 측정하였고 3ng/ml 이상인 경우와 경직장 전립선초음파에서 비정상 음영이 관찰된 경우에 확진을 위해 경직장 초음파유도하에 18gauge 침으로 경직장 전립선생검을 12부위 시행하였고, 경직장 전립선초음파에서 비정상음영이 관찰된 경우 그 부위에 추가적인 생검을 실시하였다. 수술 전 검사로 직장수지검사, 혈청 PSA, 골반 및 전립선 자기공명영상, 골주사 촬영을 시행하였다.

통계검정은 Student's t-test, Pearson chi-square test를 이용하였고, p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다. 통계프로그램은 윈도우용 SPSS version 12.0k (SPSS Inc., Chicago, USA)를 사용하였다.

결 과

1. 환자 특성과 전립선생검 결과

전체 124명 중 3+4군은 84명 (67.7%)이었고, 4+3군은 40명 (32.3%)이었다. 두 군의 평균 연령은 각각 64.99±6.03세, 66.47±4.83세로 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 평균 체질량 지수도 각각 24.78±2.34kg/m², 24.50±2.63kg/m²로 유의한 차이를 나타내지 않았다 (Table 1). 비정상 직장수지검사, 경직장 전립선초음파상 저반향음영, 그리고 경직장 전립선초음파상 전립선용적도 두 군은 유의한 차이를 나타내지 않았다.

그러나 생검 전 평균 혈청 PSA수치는 각각 8.64±5.77ng/ml, 14.49±12.72ng/ml로 두 군은 차이를 (p<0.001) 나타냈으며, 전립선생검 Gleason 점수도 차이를 (p<0.001) 나타냈다 (Table 2).

Table 1. Characteristics of patient group

| Variables | 3+4 | 4+3 | p-value |
|-------------------------------|------------|------------|---------|
| No. of patients (%) | 84 (67.7%) | 40 (32.3%) | |
| Mean age (years) | 64.99±6.03 | 66.47±4.83 | 0.364 |
| Mean BMI (kg/m ²) | 24.78±2.34 | 24.50±2.63 | 0.139 |

BMI: body mass index

Table 2. Clinical characteristics and biopsy results between Gleason scores 3+4 vs. 4+3

| Variables | 3+4 | 4+3 | p-value |
|--------------------------|-----------|-------------|----------------------|
| DRE (%) | 21 (55.3) | 17 (44.7) | 0.102 |
| Hypoechoic lesion (%) | 41 (49.4) | 23 (57.5) | 0.399 |
| Prebiopsy PSA (ng/ml) | 8.64±5.77 | 14.49±12.72 | <0.001* |
| Biopsy Gleason score (%) | | | <0.001* [†] |
| 6 | 37 (44.0) | 3 (7.5) | |
| 7 | 46 (54.8) | 25 (62.5) | |
| 8 | 1 (1.2) | 9 (22.5) | |
| 9 | 0 (0.0) | 3 (7.5) | |

PSA: prostate-specific antigen, DRE: digital rectal examination, *: $p < 0.05$, [†]: linear by linear association

2. 근치적 후치골 전립선적출술 결과

병리학적 결과를 살펴보면, 4+3군은 3+4군에 비해 더 높은 병리학적 T병기 ($p=0.002$)를 나타냈으며, 더 많은 3번째 우세한 Gleason등급 5 ($p < 0.001$), 더 많은 정낭 침습 ($p=0.008$), 더 많은 방광경부 침습 ($p=0.002$), 더 많은 혈관림프관 침습 ($p=0.008$), 더 많은 신경주위 침습 ($p=0.045$), 더 많은 양성 수술절제면 ($p=0.038$), 그리고 더 많은 중앙용적 ($p < 0.001$)을 나타냈다 (Table 3).

다발성 여부, 정맥 침습 여부, 그리고 전립선 상피내 중앙 동반 여부는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 전립선 피막 외 침습 여부와 림프절 전이 여부는 유의한 차이를 나타내지 않았지만 어느 정도의 경향을 보였다 (각각 $p=0.058$, $p=0.098$, Table 3).

고 찰

1966년 Gleason에 의해 처음 제안된 Gleason 등급체계는 종양의 성장양식에 기초를 두고 있다.⁷ 이 체계에 따르면, 종양의 성장에 따른 구조적 조직양상은 5개의 등급으로 나뉘고 각 등급은 연속선상에 놓여 있으며 각 등급은 점진적으로 변하기 때문에 각 등급 간의 급작스런 차이는 찾을 수 없는 것으로 보고되었다.

1960년부터 1975년까지 4,000례 이상을 대상으로 한 미국 Veterans administration cooperative urological research group (VACURG)의 연구결과를 토대로 만들어진 Gleason 등급체계는 가장 ‘나쁜’ 등급이 아니라 ‘평균’ 등급에 따라 종양의 생물학적 행동이 결정된다는 사실에 근거하여 GS가 개발되었다.⁸ 현재 가장 널리 사용되고 있는 Gleason 점수는 가장 우세한 양상의 등급 (primary Gleason pattern)에 두 번째로 우세한 양상의 등급 (secondary Gleason pattern)을

Table 3. Pathological characteristics between Gleason scores 3+4 and 4+3

| Variables | 3+4 | 4+3 | p-value |
|-----------------------------------|-----------|-----------|---------------------|
| Pathologic stage (%) | | | 0.005* [†] |
| T2 | 66 (79.5) | 24 (66.7) | |
| T3 | 15 (18.1) | 5 (13.9) | |
| T4 | 2 (2.4) | 7 (19.4) | |
| Tertiary Gleason pattern 5 (%) | 2 (2.4) | 10 (25.0) | <0.001* |
| Seminal vesicle invasion (%) | 3 (3.6) | 7 (17.5) | 0.008* |
| Bladder neck invasion (%) | 2 (2.4) | 7 (17.5) | 0.002* |
| Angiolymphatic invasion (%) | 12 (14.3) | 14 (35.0) | 0.008* |
| Perineural invasion (%) | 45 (53.6) | 29 (72.5) | 0.045* |
| Positive surgical margin (%) | 12 (14.3) | 12 (30.0) | 0.038* |
| Tumor volume (cc) | 6.51±5.10 | 8.90±8.37 | <0.001* |
| Multicentricity (%) | 70 (83.3) | 36 (90.0) | 0.419 [†] |
| Venous invasion (%) | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 1.000 [†] |
| Association of high grade PIN (%) | 62 (95.4) | 25 (92.6) | 0.628 [†] |
| Capsular penetration (%) | 18 (21.4) | 15 (37.5) | 0.058 |
| Lymphnode invasion (%) | 0 (0.0) | 2 (5.4) | 0.098 [†] |

PIN: prostatic intraepithelial neoplasia. *: $p < 0.05$, [†]: linear by linear association, [‡]: Fisher's exact test

합한 값이다. 전립선암에서 만약 하나의 조직양상만을 보이면 해당 등급을 더한 값을 보고하고 있다.⁹ Gleason 점수 체계는 전립선암의 등급과 근치적 후치골 전립선적출술 후 진행과 생존의 예후인자로 가장 흔히 사용되는 등급체계이다.¹⁰

Gleason 점수 6과는 달리 Gleason 점수 7인 종양은 Gleason 등급 3과 4를 포함하는 이질적인 종양인데, 이들이 과연 같은 예후를 가지는지, 같은 Gleason 점수 7로 분류가 가능한지에 대해서는 현재 많은 연구가 진행 중이다.

술 전 인자들에 대해서는 대부분의 보고에서 두 군 간에 큰 차이가 있음을 보고하고 있다. Sakr 등¹¹은 술 전 PSA를 10 이상인 군과 10 이하인 군으로 나누었을 때 3+4군과 4+3군, 두 군 간에 유의한 차이가 있음을 보고하고 있고, Vira 등¹²도 평균 술 전 PSA가 9.2±7.3ng/ml, 13.7±11.5ng/ml로 두 군 간에 유의한 차이가 있다고 보고하고 있으며, Lau 등⁵의 연구에서도 13.6±14.0ng/ml, 23.7±31.7ng/ml로 두 군 간에 유의한 차이를 나타냈다. 저자들의 연구에서도 생검 전 평균 혈청 PSA수치가 각각 8.64±5.77ng/ml, 14.49±12.72ng/ml로 두 군은 유의한 차이를 ($p < 0.001$) 나타냈는데, 이는 기존의 보고내용과 크게 다르지 않다.

그러나 저자들의 연구에서는 두 군 사이에 술 전 PSA치가 통계적으로 유의하게 차이가 나므로 가장 우세한 Gleason 등급차이에 의하여 두 군 간에 조직학적 결과가 유

의하게 차이가 날 수도 있지만 술 전 PSA의 차이에 의해서도 조직학적 결과가 유의하게 차이가 날 수도 있음을 간과할 수는 없을 것이다.

가장 우세한 Gleason 등급의 차이에 따라 Gleason score 7 전립선암을 나누고자 하는 연구는 이미 많이 발표되었다. 생화학적 재발, 진행률, 무진행 생존율에 대한 결과를 살펴보면 가장 우세한 Gleason 등급이 예후인자인지의 여부에 대해서는 많은 논란이 있다. 먼저 가장 우세한 Gleason 등급이 독립적인 예후인자가 아니라는 연구보고를 살펴보면, 다음과 같다. Herman 등⁴에 의하면, 4+3군과 3+4군의 비교에서 술 후 질병 재발에서 큰 차이를 보였으나, 여러 인자들을 함께 다변량 분석하였을 때 가장 우세한 Gleason 등급은 생화학적 재발에 있어서 독립적인 예후인자가 아니었다. Lau 등⁵도 4+3군과 3+4군의 비교 시 여러 가지 임상학적, 병리학적 특성에서 유의한 차이를 나타냈으나, 무진행 생존율에 대한 다변량 분석에서 가장 우세한 Gleason 등급은 유의한 독립적인 예후인자가 아니었고, Vira 등¹²도 4+3군과 3+4군의 비교 시 생화학적 무진행 생존율에 대한 다변량 분석에서 가장 우세한 Gleason 등급은 독립적인 예후인자가 아니었다.

그러나 가장 우세한 Gleason 등급이 다변량 분석에서 독립적인 예후인자임을 보고하는 결과들도 많은데, 이를 살펴보면, Sakr 등¹¹은 4+3군과 3+4군의 비교 시 PSA가 10 이하인 경우에 생화학적 재발에 대한 다변량 분석에서 가장 우세한 Gleason 등급은 유의한 독립인자였다고 보고하였다. Chan 등¹³에 의하면, 5년 질병 진행률에 대한 비교에서 가장 우세한 Gleason 등급 4가 질병진행의 독립적인 예후인자였으며, 4+3군과 3+4군 간에는 5년 질병 진행률과 진행까지의 시간, 질병 전이에 있어서도 유의한 차이를 나타냈다. Tollefson 등⁶에 의하면 10년간의 장기추적결과, 생화학적 무재발 생존율, 전신적 재발 그리고 종양특이 생존율에서 4+3군과 3+4군은 유의한 차이를 보였다.

본 연구에서는 추적관찰기간이 짧아 생화학적 재발에 대한 독립인자를 구할 수는 없었지만 4+3군과 3+4군의 임상학적, 술 후 병리학적 인자에 대한 비교에서는 여러 보고에서와 같은 결과를 나타냈다. 여러 연구들의 결과를 직접적으로 비교하기에는 각 연구기관마다 추적관찰기간이 다르고, 치료실패에 대한 정의가 다양하고, 환자의 구성과 종양의 특성이 같다고 할 수 없기 때문에 많은 어려움이 있다.⁵ 저자들의 연구 결과는 비록 단기간의 연구였지만 임상학적 특성과 수술 후 병리학적 인자들에 대한 비교의 결과는 상기의 여러 연구들의 결과와 크게 다르지 않았다.

최근에는 가장 우세한 등급에 관계없이 3번째로 우세한 Gleason 등급 5의 존재가 가장 유의한 독립인자라고 보고한

경우도 있다. Hattab 등¹⁴은 4+3군에서 여러 인자들과 함께 3번째로 우세한 Gleason 등급 5의 존재 여부에 따라 유의한 차이를 나타냈다. 이 연구의 의의는 처음으로, 가장 우세한 Gleason 등급이 3인지, 4인지에 관계없이, 3번째로 우세한 Gleason 등급 5의 유무가 Gleason 점수 7인 전립선암에서 PSA 재발의 가장 강력한, 독립적인 예후인자라고 보고하였다는 점이다. 본 연구에서도 4+3군에서 3번째로 우세한 Gleason 등급 5가 유의하게 높은 것으로 나타났다. 이 연구에서처럼 본 연구에서도 3번째로 우세한 Gleason 등급 5의 유무에 따라 비교를 해 보려고 하였으나 대상 환자의 수가 너무 적어 그 통계적 유의성을 조사할 수가 없었다.

저자들 연구의 제한점은 우선 다른 후향적 연구에서와 마찬가지로 여러 가지 편견의 개입이 있을 수 있다는 점이다. 하지만 다른 일부 연구들과는 달리 철저한 연구제외기준을 설정함으로써 다른 연구에서 발생할 수 있었던, 신보조적인 치료방법의 포함 등 연구에서 발생할 수 있는 편견을 최대한 제거하려고 노력하였다. 두 번째로 단기간 동안 124명을 대상으로 한 자료로서 다른 연구들과의 비교에 있어서 대상 환자의 수가 적고, 또한 추적기간이 짧아 장기성적을 보고할 수가 없었다는 점에서 아쉬움이 있다.

Gleason 점수체계는 다른 등급체계보다 보다 더 재현성이 높은 체계이지만 관찰자 간 차이가 여전히 약 20%에 이르는 것으로 보고되고 있다.^{15,16} 국내인을 대상으로 한 단기간의 연구결과로서, 병리소견에 있어서 경험이 풍부한 1명의 병리와 전문의의 판독을 기초로, 2002년 개정된 단일 TNM기준을 적용할 수 있었다는 점에서 본 연구의 결과는 다른 연구들의 결과보다 더 신빙성을 주는 자료라고 할 수 있겠다.

임상학적, 병리학적 특성에서 통계적으로 유의하게 많은 차이가 났었다는 것은 현재까지 같은 군으로 생각했던 Gleason 점수 7인 전립선암이 두 개의 별개인, 다른 3+4군과 4+3군으로 이루어져 있다는 점을 밝힐 수 있었다는 점에서 본 연구의 의의가 있다고 하겠다. 그러나 물론 저자들의 연구결과만으로는 제한점이 있다고 생각되고, 향후 장기성적에 주목하고 있으며, 그 결과에 따라 장기 성적보고를 계획하고 있다.

결 론

본 연구의 결과 저자들은 국내인을 대상으로 한 자료에서도 근치적 후치골 전립선적출술 후 Gleason 점수 7인 전립선암에서 그들의 생물학적 양상이 이질적임을 밝힐 수 있었다. 3+4군과 4+3군은 여러 가지 임상학적, 병리학적 특성에서 대부분 유의한 차이를 나타냈다. 따라서 Gleason 점

수 7인 전립선암 중에서 4+3군은 좀 더 예후가 안 좋을 것으로 생각할 수 있다.

이번 연구의 결과는 임상에서 Gleason 점수 7인 전립선암에서 예후를 설명할 때 많은 도움이 될 것으로 생각한다. 다른 연구에서처럼 향후 장기추적을 통해 생화학적 재발과 전신적 재발, 종양특이 생존율의 비교가 필요하며, 이를 통해 예후인자를 파악하는 것이 필요하리라 생각한다.

REFERENCES

1. Lerner SE, Blute ML, Bergstralh EJ, Bostwick DG, Eickholt JT, Zincke H. Analysis of risk factors for progression in patients with pathologically confined prostate cancers after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1996;156:137-43
2. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate-specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol* 2001;165:119-25
3. Epstein JI, Carmichael MJ, Partin AW, Walsh PC. Small high grade adenocarcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable disease: pathogenetic and clinical implications. *J Urol* 1994;151:1587-92
4. Herman CM, Kattan MW, Otori M, Scardino PT, Wheeler TM. Primary Gleason pattern as a predictor of disease progression in gleason score 7 prostate cancer: a multivariate analysis of 823 men treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2001;25:657-60
5. Lau WK, Blute ML, Bostwick DG, Weaver AL, Sebo TJ, Zincke H. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol* 2001;166:1692-7
6. Tollefson MK, Leibovich BC, Slezak JM, Zincke H, Blute ML. Long-term prognostic significance of primary Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate cancer: impact on prostate cancer specific survival. *J Urol* 2006;175:547-51
7. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125-8
8. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64
9. Choe GY. Pathology of the prostate cancer. In: Kim CS, Park MS, Lee KH, Lee KS, editors. *Prostate cancer*. 1st ed. Seoul: Hyomoon Publishing Inc; 2000;33-51
10. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555-65
11. Sakr WA, Tefilli MV, Grignon DJ, Banerjee M, Dey J, Gheiler EL, et al. Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. *Urology* 2000;56:730-4
12. Vira MA, Tomaszewski JE, Hwang WT, D'Amico AV, Whittington R, Vanarsdalen K. Impact of the percentage of positive biopsy cores on the further stratification of primary grade 3 and grade 4 Gleason score 7 tumors in radical prostatectomy patients. *Urology* 2005;66:1015-9
13. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000;56:823-7
14. Hattab EM, Koch MO, Eble JN, Lin H, Cheng L. Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2006;175:1695-9
15. McLean M, Srigley J, Banerjee D, Warde P, Hao Y. Interobserver variation in prostate cancer Gleason scoring: are there implications for the design of clinical trials and treatment strategies? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9:222-5
16. Ozdamar SO, Sarikaya S, Yildiz L, Atilla MK, Kandemir B, Yildiz S. Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. *Int Urol Nephrol* 1996;28:73-7