

근치적 전립선적출술 후 발견된 다발성 전립선암의 예후적 가치

Prognostic Significance of Multifocal Tumor in Radical Prostatectomy

Jae-Seung Chung, Byoung Kyu Han¹, Seong-Jin Jeong¹, Ki Hyuck Moon¹, Gheeyoung Choe², Dong Soo Park³, Sung Kyu Hong¹, Seok-Soo Byun¹, Sang Eun Lee¹

From the Department of Urology, College of Medicine, Pochon CHA University, Departments of ¹Urology and ²Pathology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, ³Department of Urology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Purpose: We investigate the impact of tumor multifocality on the biochemical recurrence rate after radical prostatectomy.

Materials and Methods: Data was collected from 525 patients who underwent radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer from 2003 to 2007. We evaluated the potential associations of multifocality with various clinical and pathologic factors. The ability to predict extra-capsular extension (ECE) was tested by logistic regression models, whereas biochemical recurrence (BCR) was assessed via Kaplan-Meier analyses and Cox-hazard regression models. The BCR was defined as a level of serum prostate-specific antigen (PSA) of 0.2ng/ml or greater on consecutive evaluations.

Results: Multifocality was observed to be significantly associated with the presence of a high grade Gleason pattern ($p=0.014$), the pT stage ($p < 0.001$), ECE ($p=0.005$) and a positive surgical margin (PSM) ($p=0.019$). Moreover, it was the independent predictor of ECE on multivariate logistic regression analyses ($p=0.039$). However, although multifocality had a significant influence on biochemical recurrence on the Kaplan-Meier analyses (log rank test, $p=0.019$), only the PSA level and the Gleason score were significant predictors of BCR on the multivariate Cox-hazard analyses.

Conclusions: Although multifocality was associated with adverse pathologic features, it had no significant effect on biochemical recurrence on the multivariate cox-hazard analyses. (Korean J Urol 2008;49:510-514)

Key Words: Prostate cancer, Multifocality, Recurrence

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 6 호 2008

포천중문외과대학교 비뇨기과학교실,
서울대학교 의과대학 분당서울대학교
병원 ¹비뇨기과학교실, ²병리과학교실,
³서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실

정재승 · 한병규¹ · 정성진¹
문기혁¹ · 최기영² · 박동수³
홍성규¹ · 변석수¹ · 이상은¹

접수일자 : 2008년 3월 5일
채택일자 : 2008년 5월 6일

교신저자: 이상은
분당서울대학교병원 비뇨기과
경기도 성남시 분당구 구미동
300번지
☎ 463-707
TEL: 031-787-7349
FAX: 031-787-4057
E-mail: selee@snuhb.org

서 론

1990년대 초부터 prostate-specific antigen (PSA)이 전립선암의 진단도구로 등장함에 따라 초기단계의 전립선암으로 진단되는 환자가 급증하고 있으며, 완치 목적으로 근치적 전립선적출술을 시행하는 횟수가 점차 늘어가고 있다. 하지만 근치적 전립선적출술을 할 경우 발기부전과 요실금이라는 중대한 합병증이 발생하여 삶의 질을 떨어뜨리게 되고, 특히 전립선 내에 국한되어 있으면서 한쪽 엽 (lobe)에

작은 부피로 존재하는 전립선암에서는 과잉치료 (overtreatment)라는 지적이 있었다.^{1,2} 따라서 최근에는 국소 전립선암 환자에게 치료효과는 근치적 전립선적출술과 동일하면서 합병증을 최소화할 수 있는 국소 치료 (focal therapy)를 시행하는 경우가 많아지고 있다. 국소 치료란 기존에 존재하는 기능을 보존하고 근치적 절제술과 동일한 생존율을 유지하면서 이미 알고 있는 종양조직을 선택적으로 제거하는 치료로서 전립선암의 경우 cryotherapy, HIFU, brachytherapy 등을 이용하여 국소 치료를 할 수 있다. 전립선암이 초기에 진단되거나 일차치료가 실패하여 재발했을 경우,

그리고 한쪽엽에만 전립선암이 존재하는 경우가 국소치료에 가장 좋은 적응증이 되며, 종양이 전립선 내에 다발성으로 발생하면 국소치료를 시행하기 어렵게 된다.^{3,4} 유방암의 경우도 전립선암과 유사하게 종양의 다발성 (multifocality)이란 개념이 환자의 예후에 중요한 영향을 끼치는 것으로 알려져 있다.⁵ 현재 유방암의 치료는 점차 가슴 전벽을 모두 제거하지 않고 유방을 보존한채 종양 덩어리만을 제거하는 수술 (lumpectomy)이 많이 시행되고 있으며 환자들의 술 후 삶의 질이 크게 향상되고 있다고 보고되고 있어 종양의 다발성 유무가 관심을 끌고 있다.⁶ 지금까지 전립선암의 수술적 치료는 주로 전립선 전체를 제거하는 경향이었으므로 전립선암에서 종양이 단발성인지 다발성으로 존재하는지에 대해서 많은 관심이 없었다. 하지만 최근 들어 초기에 발견된 전립선암의 경우 근치적 전립선적출술이 아닌 국소치료를 시도하려는 경향이 많아서, 전립선암 조직이 다발성으로 존재하는지 여부를 알아내는 것이 중요한 과제로 떠오르고 있다. 이에 저자들은 전립선암에서 종양이 단발성에 비해 다발성으로 존재하는 경우 어떤 임상, 병리학적 특성을 갖는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2003년 12월부터 2007년 7월까지 본원에서 국소 전립선암으로 진단되어 근치적 전립선적출술을 시행받은 525명을 대상으로 하였다. 대상 환자들을 단발성 종양군과 다발성 종양군으로 분류한 뒤 술 전 PSA, 전립선의 크기, 전립선피막 침습 여부 (extra-capsular extension; ECE), 양성 수술 절제면 여부 (positive surgical margin; PSM), Gleason score, pTstage의 특징을 알아보았다. 또한 2년 이상 외래추적이 가능하였던 249명을 대상으로 종양의 다발성이 생화학적 재발에 미치는 영향을 알아보려고 하였다. 근치적 전립선적출술 후 1년간은 3개월마다, 그 이후부터는 6개월마다 전립선특이항원을 측정하였고 두 번 이상 연속하여 0.2ng/ml 이상일 때 생화학적 재발로 정의하였다.

근치적 전립선적출술 시행 후 환자의 전립선 조직 표본에 대하여 병리학적 검사를 시행하였는데, 전립선 검체의 길표면에 India ink를 바르고 10% formalin 용액에 4-8시간 고정시킨후 표본의 원위부(첨부)에서 근위부(기저부)까지 4mm 간격으로 전립선 검체의 장축에 수직방향으로 9-12 levels로 자른 후 각 level은 좌우 방향으로 2등분하여 슬라이드를 제작하였다. 종양 부위는 ink-dotted 처리 후 각 슬라이드를 추적하여 전체 종양지도 (tumor map)를 구축하였고, 인접 종양과 3mm 이상 떨어져 있는 경우를 종양의 다발성으로 정의하였다. 전립선 검체에 대한 조직학적 분석은 1명

의 비뇨기병리 전문의에 의해 시행되었다. 종양의 다발성과 병리학적 병기, Gleason score, 전립선피막외 침범, 양성 수술절제면 등과의 관계는 chi-square test를 이용하여 분석하였다. 생화학적 재발률은 Kaplan-Meier 분석과 Cox-hazard regression 분석을 통해 알아보았고 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 통계프로그램은 PC-SPSS version 13.0을 사용하였다.

결 과

근치적 전립선적출술을 시행받은 환자 중 단일성 종양 (unifocal)군은 141명 (27%), 다발성 종양 (multifocal tumor)군은 384명 (73%)이었다. 두 그룹에서 환자들의 나이, 체질량지수, PSA, 전립선의 크기 등은 차이가 없었다 (Table 1). 반면, 다발성군이 단발성군에 비해 ECE (p=0.005), PSM (p=0.019), Gleason score (p=0.014), pTstage (p<0.001)가 높았다 (Table 2). 또한 종양의 다발성 여부는 PSA, Gleason score와 함께 logistic 회귀분석을 통한 다변량 분석에서도 ECE에 영향을 끼치는 독립적 인자였다 (p=0.039) (Table 3). 한편, 525명 중 2년 이상 외래 추적이 가능하였던 249명에 대한 분석에서 생화학적 재발이 있었던 환자는 총 26명 (10.4%)이었고, 이 중 unifocal tumor 환자가 3명, multifocal tumor 환자는 23명이었다. 249명의 평균 외래 추적기간은 28개월이었다. Kaplan-Meier 분석에서 단발성 환자군보다 다발성 환자군의 PSA recurrence free survival rate이 통계적으로 유의하게 낮았다 (log rank test, p=0.02) (Fig. 1). 하지만 Cox-hazard regression 분석을 이용한 여러 예후인자들의 생화학적 재발에 관한 상대적 기여도를 분석한 결과에서 PSA와 Gleason score만이 생화학적 재발에 영향을 주는 것으로 나타났다 (Table 4).

Table 1. Descriptive characteristics of the total patients

Variables	Total	Tumor type		p-value
		Unifocal	Multifocal	
No. of patients	525	141	384	
Mean age (range)	64.7±6.7 (37-78)	64.2±6.6 (43-75)	64.9±6.8 (37-78)	0.287
Mean BMI (kg/m ²) (range)	24.25±2.8 (17.2-34.4)	24.3±2.6 (17.2-32.4)	24.2±2.9 (18.0-34.4)	0.620
Mean PSA (ng/ml) (range)	10.8±9.1 (0.2-94.2)	10.8±8.7 (1.0-94.2)	10.8±9.6 (0.2-89.2)	0.994
Mean prostate size (cc) (range)	40.86±14.5 (14.6-114.0)	42.2±15.6 (17.3-98)	40.3±14.0 (14.6-114.0)	0.193

BMI: body mass index, PSA: prostate-specific antigen

Table 2. Characteristics of the pathologic factors of the 525 men treated for radical prostatectomy

Variables	Total	Tumor type		p-value
		Unifocal	Multifocal	
Pathologic				
≤T2 (%)	375 (71)	115 (82)	260 (68)	<0.001
≥T3 (%)	150 (29)	26 (18)	124 (32)	
Gleason Score				
≤6 (%)	153 (29)	54 (38)	99 (26)	0.014
7 (%)	323 (62)	73 (52)	250 (65)	
≥8 (%)	49 (9)	14 (10)	35 (9)	
ECE				
Negative (%)	385 (73)	116 (82)	269 (70)	0.005
Positive (%)	140 (27)	25 (18)	115 (30)	
PSM				
Negative (%)	360 (69)	108 (77)	252 (66)	0.019
Positive (%)	165 (31)	33 (23)	132 (34)	

ECE: extra-capsular extension, PSM: positive surgical margin

Table 3. Multivariate logistic regression models predicting ECE at the final pathology

	Odds ratio	95% CI	p-value
Age	1.040	0.999-1.083	0.156
BMI	1.030	0.939-1.129	0.528
Prostate size	0.987	0.967-1.007	0.199
Multifocality	1.922	1.034-3.574	0.039
PSA	1.041	1.011-1.071	0.008
Gleason score	2.813	1.892-4.182	<0.001

ECE: extra-capsular extension, BMI: body mass index, PSA: prostate-specific antigen

고찰

일반적으로 근치적 전립선적출술을 시행받은 환자들의 약 40%에서 생화학적 재발이 발생하고 이 중 95%는 술 후 5년 내에 재발하는 것으로 알려져 있다.⁷ 현재 일반적으로 알려져 있는 전립선암의 예후를 추정할 수 있는 중요한 인자로는 전립선암의 임상적 병기, 술 전 혈청 전립선 특이항원 수치, 그리고 전립선 조직의 Gleason score 등이 있으며,⁸⁻¹⁰ 일부에서는 종양의 부피가 전립선암의 예후에 영향을 끼친다는 밝혀져 있다.^{11,12} 최근에는 종양의 다발성 유무가 국소 치료를 시행할 경우, 중요한 고려사항이 되면서 종양의 다발성 유무가 전립선암의 예후에 어떤 영향을 미치는가에 대한 연구가 이루어지고 있다. 하지만 다발성 종양의 특징 및 임상적 의미에 대해서는 아직 이견이 많으며 정확한 자료가 부족한 상태이다. 일반적으로 근치적 전립

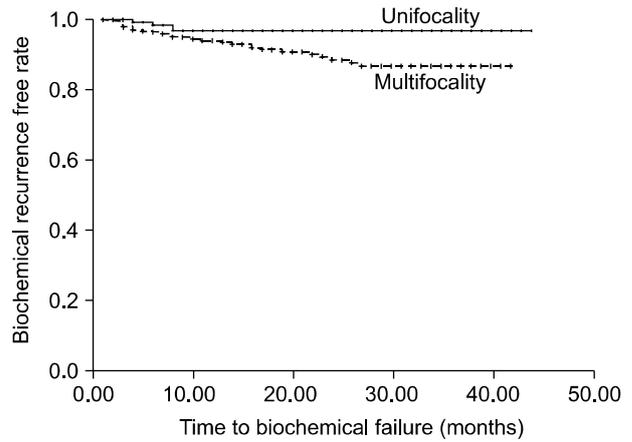


Fig. 1. Kaplan-Meier analysis for biochemical recurrence.

Table 4. Cox proportional hazard analysis of the factors predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy

	Hazard ratio	95% CI	p-value
Age	0.982	0.927-1.039	0.522
BMI	0.992	0.855-1.151	0.915
Multifocality	2.108	0.573-7.757	0.262
PSA	1.054	1.015-1.094	0.006
Prostate volume	0.948	0.897-1.003	0.064
Gleason score	2.114	1.296-3.448	0.003
PSM	1.870	0.651-5.373	0.245
ECE	0.838	0.286-2.455	0.747

CI: confidence interval, BMI: body mass index, PSA: prostate-specific antigen, PSM: positive surgical margin, ECE: extra-capsular extension

선적출술 후 얻어진 전립선 조직에는 70-80% 정도 종양이 다발성으로 존재하는 것으로 보고되고 있다.¹³⁻¹⁵ 한 연구에 의하면, 술 전 PSA/transition zone, free PSA/total PSA, 국소 종양의 비율이 다발성 종양 (multifocality)과 단일성 종양 (unifocality)에서 차이를 보였으며 병리학적 병기 및 Gleason score, 그리고 생화학적 재발률에 있어서 다발성 종양이 더 높은 연관성이 있다고 발표된 바 있다.¹⁶ Gleason score는 국소 전립선암으로 근치적 전립선적출술을 시행받은 환자에서 중요한 예후인자로 알려져 있는데, 가끔 조직 검체에서 2가지 이상의 우세한 Gleason score가 나타나는 경우가 있다. Van Oort 등¹⁷은 3차 형태의 Gleason 점수를 가진 환자들이 3차 형태가 없었던 환자들에 비해 근치적 전립선적출술 후 더 높은 PSA 진행 위험도를 갖고 있다고 하였다. 또한 고분화도 3차 형태를 가진 군과 저분화도 3차 형태를 가진 군에 있어서 예후적인 차이점은 발견되지 않았다고 보고하였고, 3차 Gleason score 형태가 있다면, 3차 패턴이 1차,

2차 패턴보다 악성도가 심한 여부에 관계없이 나쁜 예후의 지표가 되며, PSA 진행이 빠르다고 하였다. 이것은 악성도가 심한 3차 Gleason score의 존재보다는 악성도와 상관없이 3차 Gleason score가 많이 나타날 수 있는 종양의 다발성 여부가 중요하다는 것을 보여준다. 반면에, Pan 등¹⁸은 3차 Gleason score 중에서도 고등급의 Gleason score만이 나쁜 예후를 갖는다고 보고하여 van Oort와는 다른 견해를 보였다. 한편, Ruijter 등¹⁹이 보고한 바에 따르면 전립선 피막을 침범한 전립선암의 1/3에서 중심종양 조직 (index tumor:largest tumor)이 아닌 주변종양 (satellite tumor)이 전립선피막을 침범하였다고 하였다. 그리고 주변종양 (satellite tumor)의 18% 정도는 중심종양 조직에 비해 Gleason score 등이 더 악성도가 높아서 중심종양이 병리학적 상태를 나타내거나 전립선암의 예후 예측에 도움이 되지 않는다고 하여 종양의 다발성 (multifocality) 존재를 강조하기도 하였다.

현재 중심종양 이외의 2차, 3차로 존재하는 주변종양들이 전립선암의 예후에 어떤 영향을 끼치는가에 대해서는 많은 논란이 있다. 중심종양의 중요성을 강조한 일부 보고에서 종양이 다발성으로 존재하는 전립선암에서 환자의 예후와 관련이 있는 것은 중심종양이며 나머지 주변종양은 80% 이상이 종양부피가 0.5ml 이하이며 Gleason score도 4 또는 5는 드물어서 임상적 중요성을 갖지 못한다고 하였다.^{20,21} Noguchi 등²²도 근치적 전립선적출술 후 생화학적 재발에 대한 연구에서 단발성 종양군이 다발성 종양군에 비해 더 높은 생화학적 재발을 보였다고 하였고, 2차 종양조직은 전립선암의 예후에 별다른 영향을 끼치지 못하며 중요한 인자는 중심종양으로 다발성 종양의 존재 여부가 중요하지 않음을 강조하였다. 또한 Eggener 등²³은 종양이 다발성으로 존재하더라도 생물학적으로는 단발성 종양의 특징을 나타내고 궁극적으로 생존율에 영향을 미치지 못하기 때문에 중심종양을 치료목표로 국소 치료를 시행하는 것이 가능하다는 근거를 제시하기도 하였다. 이에 반해, Gburek 등²⁴은 부피가 작은 2차 종양조직이 전립선암의 예후에 결정적인 역할은 하지 않지만 전이의 가능성이 충분히 있다고 보고하여 상반된 견해를 보였다. 따라서 아직까지 2차, 3차 종양의 특징 및 전이 가능성에 대해서는 확립된 사실이 없으며, 이에 대한 추가 연구가 필요한 상황이다.

본 연구에서 종양의 다발성 여부는 높은 병리학적 병기, Gleason score, 전립선 피막외 침범, 절제면 양성률과 밀접한 관계가 있었다. 또한 Kaplan meier 분석에서도 다발성 종양이 단발성에 비해 생화학적 재발률이 높은 결과를 나타냈다. 하지만 Cox-hazard regression 분석을 통한 다변량 분석에서 종양의 다발성 여부는 생화학적 재발에 영향을 줄 수 있는 독립적인 요소는 되지 못했다. 따라서 종양의 다발성

여부는 전립선암의 예후 예측에 부가적인 정보는 줄 수 있으나 생화학적 재발을 예측하는 데 있어서 중심이 되는 인자 (key factor)는 아닌 것으로 판단된다.

본 연구에서 3차 Gleason Score의 역할에 대해서는 자료를 제시하지 않았다. 저자들의 연구에서 525명의 환자 중 30명의 환자에서 3차 Gleason score (GS 4 또는 5)가 있었지만 이들 3차 Gleason score의 존재가 전립선암의 여러 임상/병리학적 인자들과 연관성을 보이지 않았다. 이것은 3차 Gleason score가 보고되었던 환자수가 적어서 관련성이 없게 나타났을 가능성이 있으므로 향후 3차 Gleason score가 있는 환자수가 늘어나면 다발성 종양에서 3차 Gleason score의 역할을 정확하게 파악할 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

종양의 다발성은 좋지 않은 예후를 시사하는 임상, 병리학적 인자들과 유의한 관련성이 있었으나 생화학적 재발에 관한 다변량 분석에서는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다. 따라서 현재까지는 종양의 다발성 여부가 전립선암에 대한 부가적인 정보는 줄 수 있지만, 생화학적 재발을 예측할 수 있는 요인은 아니라고 생각한다. 다발성 종양의 특징에 대해서는 향후 장기간의 대규모 추적 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Smither AR, Guralnick ML, Davis NB, See WA. Quantifying the natural history of post-radical prostatectomy incontinence using objective pad test data. *BMC Urol* 2007;7:2
2. Matthew AG, Goldman A, Trachtenberg J, Robinson J, Horsburgh S, Currie K, et al. Sexual dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, treatments, restricted use of treatments and distress. *J Urol* 2005;174:2105-10
3. Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002;167:1231-4
4. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-74
5. Rakovitch E, Pignol JP, Hanna W, Narod S, Spayne J, Nofech-Mozes S, et al. Significance of multifocality in ductal carcinoma in situ: outcomes of women treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:5591-6
6. Santiago RJ, Wu L, Harris E, Fox K, Schultz D, Glick J, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for stage I and II breast carcinoma: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;58:233-40
7. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI,

- Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517-23
8. 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
 9. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-71
 10. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167:528-34
 11. Chun FK, Briganti A, Jeldres C, Gallina A, Erbersdobler A, Schlomm T, et al. Tumour volume and high grade tumour volume are the best predictors of pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur J Cancer* 2007;43:536-43
 12. Ates M, Teber D, Gozen AS, Tefekli A, Sugiono M, Hruza M, et al. Do tumor volume, tumor volume ratio, type of nerve sparing and surgical experience affect prostate specific antigen recurrence after laparoscopic radical prostatectomy? A matched pair analysis. *J Urol* 2007;177:1771-5
 13. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol* 1988;139:61-5
 14. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. *Cancer* 1992;70:2313-8
 15. Miller GJ, Cygan JM. Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. *J Urol* 1994;152:1709-13
 16. Djavan B, Susani M, Bursa B, Basharkhah A, Simak R, Marberger M. Predictability and significance of multifocal prostate cancer in the radical prostatectomy specimen. *Tech Urol* 1999;5:139-42
 17. Van Oort IM, Schout BM, Kiemeneij LA, Hulsbergen CA, Witjes JA. Does the tertiary Gleason pattern influence the PSA progression-free interval after retropubic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer? *Eur Urol* 2005;48:572-6
 18. Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 2000;24:563-9
 19. Ruijter ET, van De Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Ruiters DJ. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *J Pathol* 1996;180:295-9
 20. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368-74
 21. Eichelberger LE, Koch MO, Daggy JK, Ulbright TM, Eble JN, Cheng L. Predicting tumor volume in radical prostatectomy specimens from patients with prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 2003;120:386-91
 22. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol* 2003;170:459-63
 23. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007; 178:2260-7
 24. Gburek BM, Kollmorgen TA, Qian J, D'Souza-Gburek SM, Lieber MM, Jenkins RB. Chromosomal anomalies in stage D1 prostate adenocarcinoma primary tumors and lymph node metastases detected by fluorescence in situ hybridization. *J Urol* 1997;157:223-7