



전립샘암의 병인

Pathogenesis of Prostate Cancer

윤 철 용 · 변 석 수 | 서울의대 비뇨기과 | Cheol-Yong Yoon, MD · Seok-Soo Byun, MD

Department of Urology, Seoul National University College of Medicine

E-mail : yoonyong@snuh.org · ssbyun@snuh.org

J Korean Med Assoc 2010; 53(2): 98 - 106

Abstract

Prostate cancer is one of the most frequent cancers in Western countries and has been also one of the most rapidly increasing malignant diseases in Korean men. This disease shows diverse features in clinical course ranging from an indolent disease to a lethal one. Accordingly, underlying molecular mechanisms and genetic changes involved in the development and progression of various types of prostate cancer are very heterogeneous. Thus, investigation of pathogenesis of prostate cancer is very challenging, and, at this point of time, only a handful of molecular and genetic factors were identified as pathogenic factors for prostate cancer. Plenty of data support the strong relationship between age, race and family history and the development of prostate cancer. In addition, androgen related factors such as androgen metabolism and receptor signaling are highly correlated with tumor development and progression. Numerous genetic or epigenetic changes including gene mutation and methylation contribute to the development and progression of prostate cancer. In this article, we summarize the current understanding of the pathogenesis of prostate cancer, with a special focus on underlying genetic and epigenetic alterations.

Keywords: Prostate cancer; Pathogenesis; Gene; Epigenetics

핵심용어: 전립샘암; 병인; 유전자; 후성학

서론

서구에서 전립샘암은 남성에서 발생하는 악성 종양 중 피부암을 제외한 고형암 중 가장 발생 빈도가 높은 질환이며 국내의 경우도 지난 수 년간 가장 빠른 증가를 보이는 악성 질환 중 하나이다(1). 전립샘암의 병인 및 자연사에 대한 이해는 아직 많이 부족한 편인데 이는 전립샘암이 그 형태나 임상적 행동 양상에 있어서 매우 다양한 모습을 보이는 질환이기 때문이다. 이러한 전립샘암의 복잡한 임상적 행태는 유전자변이나 후성학적 변화(epigenetic alteration),

시토카인(cytokine), 성장인자 및 기타 단백질 발현의 변화 등 다양한 요소의 상호작용에 의한 것이며, 따라서 그 병인에 대한 이해를 위하여서는 이들 인자에 대한 포괄적인 이해가 필수적이다.

연령, 인종, 환경의 영향

전립샘암의 발생은 나이에 비례하여 증가한다. 미국의 한 연구에 따르면 가장 발생이 많은 연령대는 65~74세로 전체 발생의 약 36%가 이에 해당하며, 22%가 75~84세,

5% 정도가 85세 이상에서 발생한다. 부검에 의해 확인된 잠복성 질환(latent disease)까지 포함할 경우 유병률은 더 증가하여 59~69세 남성의 약 35%, 70~81세 남성의 36%에서 전립샘암이 발견된다. 흑인에서 전립샘암의 발생은 백인에 비하여 약 30% 이상 더 많은 것으로 보고되고 있으며, 일반적으로 백인의 전립샘암에 비하여 분화도가 더 나쁘고 진행도 빠르다(2~4). 또한 같은 흑인이어도 미국에 거주하는 흑인에서 발생한 전립샘암이 아프리카 거주 흑인의 경우에 비해 침윤성이 더 높고 예후가 불량하다. 미국 이주 일본인 1세대에서의 전립샘암 발병률이 일본 거주 일본인에 비하여 더 높은 것은 식이를 포함한 환경적 요인의 중요성을 잘 보여주는 예이다(5, 6). 그러나 최근 시행한 역학 조사 결과 흑인에서 육류 섭취량과 전립샘암 발생의 관련성이 증명되었음에도 불구하고, 백인에서는 이러한 관련성을 확인하지 못하였으며, 또다른 전향적 연구에서도 주요 4개 인종(백인, 흑인, 라틴계 미국인, 일본계 미국인)에 있어서 육류 및 지방 섭취에 따른 전립샘암 발생 위험성의 차이를 확인하지 못하였다(7, 8). 이에 비해 최근 미국, 영국, 캐나다와 같은 서구 선진국에서의 전립샘암 사망률이 감소하고 있는 반면 일본, 싱가포르 같은 동양권 나라에서 전립샘암 사망률이 오히려 증가하고 있는 현상은 동물성 지방의 섭취 및 비만, 신체적 활동 감소 등의 여러 요소의 복합적 작용에 의한 것으로 해석되고 있다. 따라서 전립샘암 발생의 지역적, 인종적 차이는 다양한 유전적, 환경적 요인의 복합적인 상호 작용의 결과이다.

남성호르몬의 영향

여러 임상적 또는 기초 연구를 통하여 전립샘암의 발생 및 진행에 있어서 안드로겐의 중요성이 입증된 바 있다. 전립샘에서 가장 중요한 작용을 하는 남성 호르몬은 dihydrotestosterone (DHT)으로서 이는 5 α -환원효소(5 α -reductase)에 의해 테스토스테론으로부터 생성된다. 혈중에서는 테스토스테론치가 DHT에 비해 10배 이상 높으나 전립샘 안에서는 그 비율이 역전이 되며, DHT는 테스토스테론에 비해 안드로겐 수용체에 대해 10배 이상의 친화도(affinity)

로 결합하여 복합체를 형성한 후 핵 내로 이동해 androgen response element (ARE)의 활성을 촉진하게 된다(9~11). 이러한 DHT 생성의 속도조절효소인 5 α -환원효소는 현재까지 각각 다른 유전자에 의해 암호화되는 3개의 isoform이 알려져 있다(12, 13). 이 중 1형은 주로 피부와 간 및 뇌의 일부에서 발견되며 평생 지속된다. 일부 논란이 있기는 하지만 1형 5 α -환원효소가 전립샘과 포피에도 존재한다는 보고가 있으며, 전립샘의 경우 상피, 특히 관강내분비세포(luminal secretary cell)의 핵에 많이 존재하고, 양성 전립샘 비대증에 비하여 전립샘암의 전구 병변인 전립샘상피내종양(Prostate intraepithelial neoplasia, PIN)에서 더 많이 발현이 되며 원발성 및 재발성, 전이성 전립샘암 등으로의 진행과정에서 그 발현이 점차적으로 증가하는 것으로 알려져 있다(14~18). 2형은 전립샘 상피세포와 외성기 조직에서 주로 발견이 되며, 피부와 두피에서도 출생 직전부터 생후 2~3세 때까지 일시적인 발현을 보인다(13). 2형 5 α -환원효소는 전립샘 및 남성 외성기 발생에 필수적인 인자로서 선천성 5 α -환원효소의 결핍이 있을 경우 전립샘 상피세포의 발생이 결여된 상태로 간질만이 발생하게 되며 결과적으로 전립샘암의 발생 위험이 사라지게 된다(19, 20). 최근에 호르몬불응성전립샘암 세포에서 3형 5 α -환원효소가 발견되었으며 이는 정상 성인의 조직에서는 그 발현이 없고, 호르몬불응성전립샘암의 성장 및 진행과 밀접한 관련성을 가지는 것으로 알려져 있다(21).

테스토스테론 및 DHT의 전립샘암 발생과의 관련성에 대한 많은 임상 연구가 있다. Wu 등(22)은 5 α -환원효소의 활성에 대한 간접적인 측정법으로, 혈중 DHT-to-testosterone치를 분석한 결과, 비록 유의한 차이를 보이지는 않았지만 상대적으로 흑인에서 그 비가 가장 높고, 다음으로 백인, 아시아계 미국인 순임을 밝혀냈으며, 이러한 양상은 미국인에서의 전립샘암의 발생 및 사망률과 일치하는 것이다(23). Litman 등(24)도 30~79세 연령대의 1899명의 Boston 주민을 대상으로 한 지역기반 연구에서 백인과 히스패닉계 미국인에 비하여 흑인에서 DHT-to-testosterone이 유의하게 높다는 것을 확인하였다. 또한 최근 finasteride (2형 5 α -환원효소 차단제)를 이용한 PCPT (Pro-

state Cancer Prevention Trial)(25) 연구에서 25%의 전립샘암의 발생의 감소가 확인되었고 dutasteride (1형/2형 5 α -환원효소 차단제)를 이용한 REDUCE (Reduction by DUtasteride of prostate Cancer Events)(26)라는 대규모 임상연구는 현재 진행중이다. 이러한 사실들은 전립샘암의 발생 및 진행에 있어서의 테스토스테론, DHT 및 남성호르몬 수용체 신호전달체계의 중요성을 보여주는 것이며, 현재의 황체형성 호르몬-유리 호르몬 효능제(luteinizing hormone-releasing hormone agonist)와 bicalutamide, flutamide와 같은 안드로젠 수용체 차단제를 이용한 남성호르몬 차단요법의 논리적 근간이 되고 있다.

가족형 및 유전성 전립샘암 (Familial and Hereditary Prostate Cancer)

전립샘암은 그 발생 양상에 따라 산발형(sporadic), 가족형(familial) 및 유전형(hereditary)의 세 가지로 분류가 가능하다. 이 중 산발형은 가족력이 없는 전립샘암을 말하며, 가족형은 친척 중 한 명 이상 전립샘암 환자가 있었던 경우이다. 유전형은 가족형 전립샘암의 아형으로서 3대에 걸쳐 3명 이상 전립샘암 환자가 있거나 55세 이하의 연령에서 전립샘암이 발생한 친척이 2명 이상 있는 경우이다. 전체 전립샘암 중 85%가 산발형이고, 나머지 15%가 가족형 또는 유전형이지만 55세 이전에 발생한 전립샘암의 경우 전체의 43%가 유전형 전립샘암이다. 가족형 전립샘암은 20세기 중반 미국 및 유럽을 중심으로 한 환자군-대조군 연구, 전향연구, 쌍생아 연구 등을 통하여 알려지기 시작하였는데, Cannon 등(27)은 유타 몰몬교도를 대상으로 전립샘암에 대한 유전학적 역학조사를 시행한 결과 전립샘암이 입술, 피부 흑색종, 난소암에 이어 네 번째로 강한 가족내 군집을 보일 뿐 아니라, 기존에 유전적 또는 가족적 관련성이 잘 알려진 결장암이나 유방암보다 더 높은 가족력을 가짐을 확인하였다(28~31). 일반적으로 가족 내에 전립샘암에 걸린 개체의 수가 더 많고, 발병 연령이 낮을수록 전립샘암에 걸릴 확률이 높은 것으로 알려져 있는데, 예를 들어 Steinberg 등(32)은 전립샘암의 가족내 군집의 정도에 대한 분석을 위하여

691명의 전립샘암 환자와 640명의 대조군에 대한 광범위한 가계도 분석을 시행한 결과, 가족 중 전립샘암에 걸린 사람의 수가 많을수록 가족의 나머지 구성원들이 전립샘암에 걸릴 확률이 더 높아져 1세대 가족 구성원 중 2내지 3명의 전립샘암 환자가 있는 경우 전립샘암 발생 위험도는 5~11배로 증가하며, 55세 이전의 젊은 환자의 가족들은 위험도가 특히 높은 것으로 보고하였다. Spitz 등(33)도 가족력이 있는 군에서의 전립샘암 발생은 13%로 가족력이 없던 일반인의 5.7%에 비하여 유의하게 더 높을 뿐 아니라 아버지나 형제 중 전립샘암 환자가 있을 경우 본인이 전립샘암에 걸릴 확률이 2.4배 정도 높아진다고 보고하였다. Bratt 등(34)은 아버지나 형제 중 한 명이 60세 이전에 전립샘암에 걸린 경우 본인이 전립샘암에 걸릴 확률은 일반인보다 3배 정도 높은 20%에 달하고, 아버지와 1명의 형제가 동시에 전립샘암에 걸린 경우 그 위험도는 4배 (30%)에 달한다고 보고하였다. 몇몇 유전자 분리모형 분석(segregation assay) 결과 이러한 전립샘암의 유전은 결장암, 유방암 등 다른 흔한 질병과 유사하며 이는 이 질병을 가진 일부의 군에서 1개 이상의 원인이 될 수 있는 유전자 변이를 물려받음으로써 발생함을 뜻한다. 현재까지 가족형 또는 유전형 전립샘암의 발병과 관련이 있는 것으로 알려진 유전자에는 RNase L/HPC1 (1q24-25), ELAC2/HPC2 (17p11), SR-A/MSR1 (8p22-23), CHEK2 (22q12.1), BRCA2 (13q12.3), PON1 (7q21.3), OGG1 (3p26.2), 19p13인 MIC1 (19p13) 등이 확인되었으며 1q42.2-43, 1p36, Xq27-28상의 전립샘암 관련 유전자 자리(gene locus)가 확인되었으나 관련되는 유전자에 대하여서는 아직까지 명확하게 밝혀진 바가 없다 (35~45).

유전적 인자(Genetic Factors)

다른 많은 종양에서와 마찬가지로 전립샘암의 발생 및 진행에는 많은 유전인자들이 관여한다. 전립샘암과 관련되어 나타나는 가장 흔한 유전적 변화는 염색체 결손(chromosomal loss)과 획득(chromosomal gain)인데 결손은 주로 5q, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q, 18에서 획득은 1q, 3q, 7, 8q

and Xq12 등에서 나타나는 것으로 알려져 있다. 최근 comparative genomic hybridization (CGH)을 이용하여 조사한 바에 따르면 이 중 가장 흔한 것은 8p의 결손이며 다음으로 13q, 6q, 16q, 18q 및 9p순이었다. 또한 진행성 전립샘암 표본에서는 치료받지 않은 원발성 질환에 비하여 5q의 결손과 7p, 8q, X의 획득이 유의하게 증가되어 있었다. 이와 비슷하게 Cher 등(46~48)은 20개 이상의 진행성 전립샘암 표본을 대상으로 CGH 분석을 시행한 결과, 기존에 알려진 것과 같이 8p의 결손이 68%로 가장 빈번한 것을 확인하였으며, 이 외에도 13 (70%), 5q (50%), 6q (50%), 2q (38%), 10q (38%), 16q (33%) 등의 염색체 결손과 더불어 45%에서 8q의 반복서열의 증가 및 9q (33%), 17q (33%), 1q (27%)의 획득을 확인하였다. 이 중 대표적인 8p의 결손과 8q의 획득은 상호 관련성을 가지는 것으로 보이는데 Bergerheim 등(49, 50)은 deletion mapping study에 의하여 대상이 된 전립샘암의 약 70%에서 8p22의 결손이 나타남을 관찰하였으며, 이 중 일부에서 8q의 반복서열 증가가 함께 동반됨은 확인하였다. 이러한 8p의 결손과 8q의 획득에 의해 영향을 받게 되는 유전자로는 8p21상의 NKX3-1과 8q24의 c-myc 등을 들 수 있다. NKX3-1은 안드로젠의 영향을 받는 homeobox gene의 일종으로 발현이 억제될 경우 전립샘 분비관의 형성과 분비단백의 생성에 장애가 발생하며, 결과적으로 이형성(dysplasia)을 거쳐 전립샘암의 발생을 초래하게 된다(51~55). 전립샘암상피내종양으로부터, 전이성 또는 호르몬불응성 질환으로의 진행과정에서 NKX3-1의 점진적 소실이 보고된 바 있다. 이러한 사실과 더불어 전립샘암에서 8p의 결손이 8q의 획득에 비하여 보다 높은 빈도로 나타나는 점으로 볼 때 8p의 소실은 전립샘암의 발생의 초기 단계에서 일어나는 변화인 반면, 8q의 획득은 전립샘암의 진행과 밀접한 관련성을 가지는 것으로 생각이 된다.

전이성 또는 호르몬불응성전립샘암에서 ErbB2, BLC-2와 같은 종양유전자 및 PTEN, Rb, TP53 등의 종양억제유전자 발현의 변화가 흔히 나타난다(56~58). McDonnell 등(59, 60)은 면역조직화학염색을 이용하여 전립샘암의 발생과 진행에 있어서 BCL-2의 역할을 조사하였는데, 그 결과

남성호르몬 의존성 암인 경우에는 발현이 거의 없는 반면 남성호르몬 비의존성 암에서 발현되는 것을 관찰하였다. 이러한 결과는 BCL-2 발현이 남성호르몬 비의존성 암으로의 진행에 관련되어 있음을 보여주는 것이다.

대표적인 종양억제유전자인 PTEN은 10p23에 위치하고 있으며 성장인자에 의한 Akt survival pathway의 활성을 억제하는 역할을 하는데, 상피내종양에서 이러한 PTEN의 소실이 일부 나타나기 시작하며, 분화도가 나쁘고 진행성인 질환으로 발전함에 따라 이러한 소실이 더욱 증가된다(61, 62). 마찬가지로 또다른 종양억제 유전자인 TP53의 돌연변이는 원발성 전립샘암의 10~20%로 상대적으로 낮은 반면, 골전이가 있는 경우 빈번하게 관찰되며 이는 TP53의 돌연변이가 전립샘암의 진행과 관련되어 있음을 시사한다.

Cadherin은 세포골격의 결합을 통해 세포간 결합에 관여하는 단백질로서 많은 종양에서 이러한 cadherin의 소실은 세포결합 소실 및 종양의 침범, 진행 등과 밀접한 관련을 가진다. 많은 전립샘암에서 E-cadherin의 감소가 나타나는데, 예를 들어 Umbas 등(63)은 90개의 전립샘 조직 표본을 대상으로 E-cadherin 단백질 발현을 조사한 결과 종양 조직의 약 50%에서 E-cadherin 염색이 감소되거나 소실됨을 관찰하였다. 또한 이러한 E-cadherin의 발현 변화가 조직의 분화도와 밀접한 관련성을 가짐을 확인하였는데, 즉 암의 분화 정도를 나타내는 병리학적 지표인 Gleason sum이 6 (well-differentiated cancer) 이하였던 경우 100%에서 정상적인 E-cadherin의 발현이 있었던 반면, Gleason sum이 9나 10인(poorly differentiated cancer) 조직에서는 E-cadherin의 발현이 전무하였다. E-cadherin의 발현 소실은 이형접합성소실(loss of heterozygosity)이나 촉진자(promoter) 부위의 과메틸화(hypermethylation)에 의해 유발되면 과메틸화의 정도가 전립샘암의 진행과 관련성을 가지는 것으로 알려져 있다(64).

α -methylacyl-CoA racemase는 β -oxidation에 의한 대사를 가능하게 하는 측쇄지방산(branched-chain fatty acid)의 R- to S-stereoisomer의 전환에 관여한다. 대부분의 전립샘암에서 그 발현의 증가가 알려져 있으며 이의 발

현과 종양의 진행이 밀접한 관련성을 가지는 것으로 보고되고 있다(65). 또한 역학조사 결과 축쇄지방산의 주 공급원인 유제품의 소모와 전립샘암 발생의 위험도가 직접적인 관련을 가지는 것으로 알려져 있다.

후성학적 인자(Epigenetic Factors)

후성학적 변화는 실질적인 DNA 서열의 변화 없이 유전자 발현에 영향을 주며, 이에 관련된 주요 기전으로는 메틸화, chromatin remodeling, histone modification 및 RNA interference 등이 있다(65). 전립샘암에 동반되는 가장 흔한 후성학적 변화는 DNA 메틸화이다. 정상적으로 게놈 내의 cytosine residues의 4%가 메틸화되어 있으며 전립샘암에서도 50개 이상의 유전자의 과메틸화가 이미 확인되어 있다. 이 중 일부는 대부분의 전립샘암에서 나타나지만 다른 많은 과메틸화는 극히 일부의 경우에서만 나타나는데, 예를 들어 세포분화 및 생존 등의 조절에 관련하는 ASC/TMS1 (PYCARD)과 피질 세포골격단백(cortical cytoskeletal protein)인 4.1B을 암호화하는 EPB41L3의 과메틸화는 각각 전립샘암의 40%와 70%에서 나타난다. 그러나 개개의 유전자에 대한 후성학적 변화의 발현 양상이 항상 안정적으로 나타나는 것은 아닌데, 예를 들어 E-cadherin을 암호화하는 CDH1 유전자의 경우 연구자에 따라 과메틸화가 전혀 존재하지 않는다는 것에서부터 예후와 밀접한 관련성을 가진다는 것까지 매우 다양한 결과가 보고되었다. 이러한 차이의 가장 큰 원인은 과메틸화를 포함한 후성학적 변화가 종양의 진행과정 단계에 따라 큰 차이를 보이는 역동적인 현상이라는 것이며, 더욱 중요한 원인은 후성학적 변화가 비동질적인 부분적 현상(heterogenous, patch event)이라는 것이다. 그러나 이러한 불안정성에도 불구하고 GSTP1과 같은 유전자의 메틸화는 75~95%에 이를 정도의 높은 비율로 전립샘암에서 발견이 되는데, 이는 이러한 특정 유전자의 후성학적 변화가 전립샘암의 발생 초기 단계와 관련되어 있기 때문으로 생각한다. GSTP1의 과메틸화가 고등급 전립샘상피내종양(high-grade PIN)과 같이 잘 알려진 암 전구 병변에서 자주 발견된다는 점 또한 이러한

사실을 뒷받침하여 준다. 활성산소종(reactive oxygen species)은 glutathione S-transferase (GST), glutathione peroxidase, superoxide dismutase와 같은 숙주의 방어효소에 의해 비활성화되는데, 이 중 하나인 GST1는 전립샘상피내종양의 70%와 실질적으로 모든 전립샘암에서의 소실이 확인된다(66, 67). 이러한 발현의 소실은 GSTP1 촉진자에 있는 CpG island의 과메틸화에 의한 것인데, 결과적으로 oxidant stress에 대한 세포 결함이 생기게 됨으로써 유전자 변이의 가능성이 증가한다. 분명한 것은 de novo 메틸화 기전의 활성화에는 여러 유전자의 복합적인 과메틸화가 관여한다는 것이다.

일부 유전자의 과메틸화가 전립샘암의 발생 초기 단계에 관련되어 있는 반면 global DNA 저메틸화는 주로 전립샘암의 진행과 관련성이 있는 것으로 보인다. 전이성 전립샘암에서는 overall methylcytosine content, 특히 정상 전립샘에서는 거의 완전히 메틸화가 되어 있는 LINE-1 retrotransposon의 저메틸화가 특징적으로 나타난다. 전이성 전립샘암에서 저메틸화가 대량으로 나타나는 것은 retroelement의 정상적인 메틸화를 유지하는 데 필요한 기전이 전립샘암의 진행에 따라 대부분의 경우에서 영향을 받는다는 것을 의미한다. 특이한 것은 각인 유전자(imprinted gene)는 각각 메틸화 양상이 다르기 때문에 과메틸화가 될 수도 저메틸화가 될 수도 있는데, 진행성 전립샘암에서의 이러한 차별적인 메틸화 양상의 소실은 쌍대립유전자 발현(biallelic expression)과 같이 각인이 소실되었음을 의미하는 것이다. 개개의 유전자의 DNA 메틸화의 변화가 염색질 구조의 변화를 초래할 수도 있고, 반대로 H3K9, H3K27, H4K20 등의 histone 단백질의 변화에 의한 염색질의 구조 변화가 DNA 메틸화에 영향을 줄 수도 있다. 어쨌든 DNA 메틸화의 변화를 보이는 유전자는 염색질 구조의 변화와 더불어 histone modification을 보이며, 나아가 염색질 구조의 변화와 H3K4 dimethylation, H3K18 acetylation과 같은 histone modification이 일어날 수 있으며, 이들은 대부분 전립샘암의 불량한 예후와 관련이 있다. 하지만 아직까지 이러한 변화가 어느 정도까지 암세포의 유전자 활성화에 반영되는지에 대하여서는 논란이 많다.

안드로젠 수용체 변이 및 다형성 (Androgen Receptor Mutation and Polymorphism)

전술하였던 것과 같이 안드로젠의 대사 및 수용체 신호전달은 전립샘암의 발생 및 진행과 밀접한 관련을 가지고 있다. 전립샘암의 약 50%에서 안드로젠 수용체의 변이가 발견되며 이와 더불어 안드로젠 대사 및 신호전달에 관련된 다양한 인자들의 다형성이 보고되고 있다(68). 이들은 수용체 기능의 직접적인 억제나 소실 또는 ligand-receptor specificity의 변화 등을 초래하여 호르몬불응성 질환으로의 진행 및 전립샘암의 성장 등을 촉진시킨다. 최근 이중익식 종양 모델 연구를 통하여 호르몬불응성 종양에서의 안드로젠 수용체 mRNA 발현의 증가가 확인되었는데 이는 소량의 안드로젠에도 예민한 반응을 보이는 안드로젠 저항성 암세포가 획득되었음을 보여주는 것이다(69). 이러한 현상은 말기 전립샘암 환자에서 나타나는 호르몬불응성 전립샘암의 발달에 안드로젠 수용체의 변이가 관련되어 있음을 보여주는 것이다. 또한 전립샘암의 발생 및 진행과 관련이 있는 많은 성장인자와 tyrosine kinase 들이 안드로젠 수용체와의 상호작용을 통해 전립샘암에서 그 기능을 발휘한다(70, 71).

결 론

전립샘암은 지난 수 년간 한국인 남성 악성 종양 중 가장 빠른 증가를 보인 질환 중 하나이며 당분간 이러한 증가 현상은 계속될 것으로 예측한다. 이러한 한국인에서 전립샘암의 증가는 전립샘특이항원을 이용한 선별검사에 따른 조기 진단의 증가와 식이 및 생활 습관의 급격한 서구화 등의 복합적인 요인에 의한다. 그러나 전립샘암 자체가 매우 다양한 임상적 양상을 보이며 인종 및 지역에 따라 다양한 역학적 차이를 보이는 질환임을 고려할 때 대부분 서구인을 대상으로 한 전립샘암의 병인 및 이에 관련된 유전적 변이 등에 대한 연구 결과는 한국인을 위한 최선의 자료라 할 수 없다. 예를 들어 최근 전립샘암의 발생 및 진행에 관련된 유전

자 다형성에 대한 무수한 관련 자료들이 보고되고 있으나 한국인을 대상으로 한 연구 및 관련 자료는 매우 희귀한 실정이다. 따라서 향후 한국인에 특화된 위험인자 및 예후 인자의 발굴 및 이를 이용한 최적화된 치료법의 개발 등의 근간이 될 수 있는 전립샘암의 병인에 관련된 임상적, 유전학적 인자에 대한 대규모, 전향적 연구의 시행이 필요할 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
2. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology* 2009; 73(Suppl 5): S4-10.
3. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 2009-2017.
4. Jones RA, Wenzel J. Prostate cancer among African-American males: understanding the current issues. *J Natl Black Nurses Assoc* 2005; 16: 55-62.
5. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991; 30: 133-140.
6. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63: 963-966.
7. Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Chao A, Patel AV, Thun MJ, Calle EE. Meat consumption among Black and White men and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 211-216.
8. Drisaldi B, Coomaraswamy J, Mastrangelo P, Strome B, Yang J, Watts JC, Chishti MA, Marvi M, Windl O, Ahrens R, Major F, Sy MS, Kretschmar H, Fraser PE, Mount HT, Westaway D. Genetic mapping of activity determinants within cellular prion proteins: N-terminal modules in PrPC offset pro-apoptotic activity of the Doppel helix B/B' region. *J Biol Chem* 2004; 279: 55443-55454.
9. Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 2001; 58(6 Suppl 1): 17-24; discussion
10. Marks LS. 5alpha-reductase: history and clinical importance. *Rev Urol* 2004; 6(Suppl 9): S11-21.
11. Wilbert DM, Griffin JE, Wilson JD. Characterization of the cytosol androgen receptor of the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 113-120.
12. Zhu YS, Sun GH. 5alpha-Reductase Isozymes in the prostate. *J Med Sci* 2005; 25: 1-12.

13. Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. *J Clin Invest* 1993; 92: 903-910.
14. Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russell D, Tindall D. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 1): 1399-1403.
15. Bonkhoff H, Stein U, Aumuller G, Remberger K. Differential expression of 5 alpha-reductase isoenzymes in the human prostate and prostatic carcinomas. *Prostate* 1996; 29: 261-267.
16. Iehle C, Radvanyi F, Gil Diez de Medina S, Ouafik LH, Gerard H, Chopin D, Raynaud JP, Martin PM. Differences in steroid 5alpha-reductase iso-enzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 68: 189-195.
17. Pelletier G, Luu-The V, Huang XF, Lapointe H, Labrie F. Localization by in situ hybridization of steroid 5alpha-reductase isozyme gene expression in the human prostate and preputial skin. *J Urol* 1998; 160: 577-582.
18. Tindall DJ, Rittmaster RS. The rationale for inhibiting 5alpha-reductase isoenzymes in the prevention and treatment of prostate cancer. *J Urol* 2008; 179: 1235-1242.
19. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, Hom T, Palomo O, Stein E, Vaughan ED, Markisz JA, Ramirez de Arellano E, Kazam E. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1022-1026.
20. Wilson JD, Roehrborn C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4324-4331.
21. Uemura M, Tamura K, Chung S, Honma S, Okuyama A, Nakamura Y, Nakagawa H. Novel 5 alpha-steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Sci* 2008; 99: 81-86.
22. Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, West DW, Hankin J, Teh CZ, Dreon DM, Paffenbarger RS Jr. Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 735-741.
23. Rittmaster RS. 5alpha-reductase inhibitors in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer risk reduction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 389-402.
24. Litman HJ, Bhasin S, Link CL, Araujo AB, McKinlay JB. Serum androgen levels in black, Hispanic, and white men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4326-4334.
25. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215-224.
26. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Tindall D, Breed S, Somerville M, Rittmaster R; REDUCE Study Group. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 1): 1314-1317.
27. Cannon LA, Bishop DT, Skolnick MH. Segregation and linkage analysis of breast cancer in the Dutch and Utah families. *Genet Epidemiol Suppl* 1986; 1: 43-48.
28. Woolf CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1960; 13: 739-744.
29. Eeles RA, Dearnaley DP, Arden-Jones A, Shearer RJ, Easton DF, Ford D, Edwards S, Dowe A. Familial prostate cancer: the evidence and the Cancer Research Campaign/British Prostate Group (CRC/BPG) UK Familial Prostate Cancer Study. *Br J Urol* 1997; 79(Suppl 1): 8-14.
30. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmstrom H, Feychting M, Hemminki K, Pedersen NL. Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 287-293.
31. Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Bova GS, Freije D, Xu J, Meyers DA, Collins FS, Trent JM, Walsh PC, Isaacs WB. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* 1997; 278: 1251-1255.
32. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150:97-802.
33. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol* 1991; 146: 1305-1307.
34. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002; 168: 906-913.
35. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, Sood R, Robbins C, Xu J, Faruque M, Moses T, Ewing C, Gillanders E, Hu P, Bujnovszky P, Makalowska I, Baffoe-Bonnie A, Faith D, Smith J, Stephan D, Wiley K, Brownstein M, Gildea D, Kelly B, Jenkins R, Hostetter G, Matikainen M, Schleutker J, Klinger K, Connors T, Xiang Y, Wang Z, De Marzo A, Papadopoulos N, Kallioniemi OP, Burk R, Meyers D, Gronberg H, Meltzer P, Silverman R, Bailey-Wilson J, Walsh P, Isaacs W, Trent J. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002; 30: 181-184.
36. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, Camp NJ, Carillo AR, Chen Y, Dayananth P, Desrochers M, Dumont M, Farnham JM, Frank D, Frye C, Ghaffari S, Gupta JS, Hu R, Iliev D, Janecki T, Kort EN, Laity KE, Leavitt A, Leblanc G, McArthur-Morrison J, Pederson A, Penn B, Peterson KT, Reid JE, Richards S, Schroeder M, Smith R, Snyder SC, Swedlund B, Swensen J, Thomas A, Tranchant M, Woodland AM, Labrie F, Skolnick MH, Neuhausen S, Rommens J, Cannon-Albright LA. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001; 27: 172-180.
37. Xu J, Zheng SL, Komiya A, Mychaleckyj JC, Isaacs SD, Hu JJ, Sterling D, Lange EM, Hawkins GA, Turner A, Ewing CM, Faith DA, Johnson JR, Suzuki H, Bujnovszky P, Wiley KE, DeMarzo AM, Bova GS, Chang B, Hall MC, McCullough DL, Partin AW, Kassabian VS, Carpten JD, Bailey-Wilson JE, Trent JM, Ohar J, Bleecker ER, Walsh PC, Isaacs WB, Meyers DA. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet* 2002; 32: 321-325.

38. Dong X, Wang L, Taniguchi K, Wang X, Cunningham JM, McDonnell SK, Qian C, Marks AF, Slager SL, Peterson BJ, Smith DI, Chevillet JC, Blute ML, Jacobsen SJ, Schaid DJ, Tindall DJ, Thibodeau SN, Liu W. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 270-280.
39. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, Jackson R, Southgate C, Singh R, Falconer A, Dearnaley DP, Arden-Jones A, Murkin A, Dowe A, Kelly J, Williams S, Oram R, Stevens M, Teare DM, Ponder BA, Gayther SA, Easton DF, Eeles RA; Cancer Research UK/British Prostate Cancer Group UK Familial Prostate Cancer Study Collaborators; British Association of Urological Surgeons Section of Oncology. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1-12.
40. Marchesani M, Hakkarainen A, Tuomainen TP, Kaikkonen J, Pukkala E, Uimari P, Seppälä E, Matikainen M, Kallioniemi OP, Schleutker J, Lehtimäki T, Salonen JT. New paraoxonase 1 polymorphism I102V and the risk of prostate cancer in Finnish men. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 812-818.
41. Xu J, Zheng SL, Turner A, Isaacs SD, Wiley KE, Hawkins GA, Chang BL, Bleecker ER, Walsh PC, Meyers DA, Isaacs WB. Associations between hOGG1 sequence variants and prostate cancer susceptibility. *Cancer Res* 2002; 62: 2253-2257.
42. Lindmark F, Zheng SL, Wiklund F, Bensen J, Balter KA, Chang B, Hedelin M, Clark J, Stattin P, Meyers DA, Adami HO, Isaacs W, Grönberg H, Xu J. H6D polymorphism in macrophage-inhibitory cytokine-1 gene associated with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1248-1254.
43. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G, Latil A, Millasseau P, Mellah I, Cohen N, Blanché H, Bellané-Chantelot C, Demenais F, Teillac P, Le Duc A, de Petriconi R, Hautmann R, Chumakov I, Bachner L, Maitland NJ, Lidereau R, Vogel W, Fournier G, Mangin P, Cussenot O, et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1416-1424.
44. Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA, Jarvik GP, Kolb S, Goode EL, Chakrabarti L, Schuster EF, Buckley VA, Miller EL, Brandzel S, Li S, Hood L, Ostrander EA. Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 776-787.
45. Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, Ewing C, Wilkens E, Bujnovszky P, Bova GS, Walsh P, Isaacs W, Schleutker J, Matikainen M, Tammela T, Visakorpi T, Kallioniemi OP, Berry R, Schaid D, French A, McDonnell S, Schroeder J, Blute M, Thibodeau S, Grönberg H, Emanuelsson M, Damber JE, Bergh A, Jonsson BA, Smith J, Bailey-Wilson J, Carpten J, Stephan D, Gillanders E, Amundson I, Kainu T, Freas-Lutz D, Baffoe-Bonnie A, Van Aucken A, Sood R, Collins F, Brownstein M, Trent J. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998; 20: 175-179.
46. Cher ML, Lewis PE, Banerjee M, Hurley PM, Sakr W, Grignon DJ, Powell IJ. A similar pattern of chromosomal alterations in prostate cancers from African-Americans and Caucasian Americans. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1273-1278.
47. Cher ML, Bova GS, Moore DH, Small EJ, Carroll PR, Pin SS, Epstein JI, Isaacs WB, Jensen RH. Genetic alterations in untreated metastases and androgen-independent prostate cancer detected by comparative genomic hybridization and allelotyping. *Cancer Res* 1996; 56: 3091-3102.
48. Cher ML, MacGrogan D, Bookstein R, Brown JA, Jenkins RB, Jensen RH. Comparative genomic hybridization, allelic imbalance, and fluorescence in situ hybridization on chromosome 8 in prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 11: 153-162.
49. Bergerheim US, Kunimi K, Collins VP, Ekman P. Deletion mapping of chromosomes 8, 10, and 16 in human prostatic carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1991; 3: 215-220.
50. Bergerheim US, Collins VP, Ekman P, Kunimi K. Recessive genetic mechanisms in the oncogenesis of prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991; 138: 93-96.
51. He WW, Scivolino PJ, Wing J, Augustus M, Hudson P, Meissner PS, Curtis RT, Shell BK, Bostwick DG, Tindall DJ, Gelmann EP, Abate-Shen C, Carter KC. A novel human prostate-specific, androgen-regulated homeobox gene (NKX3.1) that maps to 8p21, a region frequently deleted in prostate cancer. *Genomics* 1997; 43: 69-77.
52. Prescott JL, Blok L, Tindall DJ. Isolation and androgen regulation of the human homeobox cDNA, NKX3.1. *Prostate* 1998 Apr 1; 35: 71-80.
53. Bowen C, Bubendorf L, Voeller HJ, Slack R, Willi N, Sauter G, Gasser TC, Koivisto P, Lack EE, Kononen J, Kallioniemi OP, Gelmann EP. Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. *Cancer Res* 2000; 60: 6111-6115.
54. Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, Scivolino PJ, Kim M, Desai N, Young P, Norton CR, Gridley T, Cardiff RD, Cunha GR, Abate-Shen C, Shen MM. Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. *Genes Dev* 1999; 13: 966-977.
55. Tanaka M, Komuro I, Inagaki H, Jenkins NA, Copeland NG, Izumo S. Nkx3.1, a murine homolog of Drosophila bagpipe, regulates epithelial ductal branching and proliferation of the prostate and palatine glands. *Dev Dyn*; 219: 248-260.
56. Gurumurthy S, Vasudevan KM, Rangnekar VM. Regulation of apoptosis in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20: 225-243.
57. Fossa A, Lilleby W, Fossa SD, Gaudernack G, Tortakovic G, Berner A. Independent prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in pN0 prostate cancer undergoing curative radiotherapy. *Int J Cancer* 2002; 99: 100-105.
58. Qian J, Hirasawa K, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Slezak JM, Anderl KL, Borel TJ, Lieber MM, Jenkins RB. Loss of p53 and c-myc overrepresentation in stage T(2-3)N(1-3)M(0) prostate cancer are potential markers for cancer progression. *Mod Pathol* 2002; 15: 35-44.
59. McDonnell TJ, Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Conti C, von Eschenbach AC, Brisbay S, Logothetis CJ. Expression of bcl-2 oncoprotein and p53 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 569-574.
60. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, Logothetis C, Chung LW, Hsieh JT, Tu SM, Campbell ML. Expression of the

- protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6940-6944.
61. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003; 361: 955-964.
 62. Rubin MA, Gerstein A, Reid K, Bostwick DG, Cheng L, Parsons R, Papadopoulos N. 10q23.3 loss of heterozygosity is higher in lymph node-positive (pT2-3,N+) versus lymph node-negative (pT2-3,N0) prostate cancer. *Hum Pathol* 2000; 31: 504-508.
 63. Umbas R, Schalken JA, Aalders TW, Carter BS, Karthaus HF, Schaafsma HE, Debruyne FM, Isaacs WB. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 5104-5109.
 64. Li LC, Zhao H, Nakajima K, Oh BR, Ribeiro Filho LA, Carroll P, Dahiya R. Methylation of the E-cadherin gene promoter correlates with progression of prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 705-709.
 65. Gonzalgo ML, Isaacs WB. Molecular pathways to prostate cancer. *J Urol* 2003; 170(6 Pt 1): 2444-2452.
 66. Isaacs NM. The surgical treatment of epilepsy. *J Neurosurg Nurs* 1976; 8: 155-168.
 67. Nakayama M, Gonzalgo ML, Yegnasubramanian S, Lin X, DeMarzo AM, Nelson WG. GSTP1 CpG island hypermethylation as a molecular biomarker for prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004; 91: 540-552.
 68. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101(Suppl 10): 2371-2490.
 69. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, Rosenfeld MG, Sawyers CL. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10: 33-39.
 70. Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Radmayr C, Trapman J, Hittmair A, Bartsch G, Klocker H. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res* 1994; 54: 5474-5478.
 71. Craft N, Shostak Y, Carey M, Sawyers CL. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med* 1999; 5: 280-285.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 한국인의 남성 악성 종양 중에서 가장 빠르게 증가하고 있는 질환 중의 하나인 전립샘암의 병인에 관하여 포괄적인 역학적 관계에 대한 정리뿐만 아니라, 최근에 많은 연구의 주제가 되는 유전적·후성학적 인자에 관하여 요약적이면서도 적절하게 기술하고 있다. 그러나 필자가 기술한 대부분의 내용은 서양인을 대상으로 한 연구에서 얻어진 결과이므로, 환경적·유전적 차이가 있는 한국인과는 어느 정도 차이를 보일 수 있다는 점을 고려해야 한다. 전립샘암의 역학 및 유전자 차이에 대한 한국 자료를 기술하여 서양 자료와의 차이에 대한 비교가 부족한 것이 아쉬운 점이라고 생각된다.

[정리: 편집위원회]