

전립선암에서 신경내분비세포 분화에 따른 병리학적 특성

Pathological Characteristics of Neuroendocrine Cell Differentiation in Prostate Cancer

Yong June Kim, Gheeyoung Choe¹, Sung Kyu Hong², Seok-Soo Byun², Sang Eun Lee², Nam Kyu Lee³

From the Department of Urology, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Departments of ¹Pathology and ²Urology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, ³Department of Urology, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

Purpose: Neuroendocrine (NE) cells in a prostate carcinoma may play important roles in tumor growth, proliferation and progression. The aim of this study was to evaluate the relationship between the NE cell differentiation status and pathological characteristics of prostate cancer.

Materials and Methods: Radical prostatectomy specimens from 215 patients were available for analysis. NE cell were detected by immunohistochemistry, using antibodies to chromogranin A (CgA). Tumor cell proliferation was assessed using the Ki-67 proliferation index (PI) employing the MIB-1 antibody. Staining of CgA was scored as: 0= no staining; 1= staining cell <10; 2= staining 10-20; and 3= staining cell >20. Tumors were classified depending on their staining score, positive staining and growth pattern.

Results: NE cell differentiation was present in 25.1% (54/215) of tumors. The amount of NE cells significantly increased; from tumors with solitary scattered NE cells to both small and large clusters ($p<0.05$). NE cell differentiation and the growth pattern were correlated with the Ki-67 PI ($p<0.05$). With respect to high-grade tumors, an increased PI was found in tumors with positive NE cells compared with those with negative NE ($p<0.05$). Pathologically advanced tumors, or those with higher histological grades, were associated with NE cell differentiation and Ki-67 PI ($p<0.05$).

Conclusions: NE cell differentiation in prostate cancer may lead to increased proliferation, high-grade tumors and an advanced stage. The exact prognostic significance of NE still has to be addressed in larger prospective, comparative and highly selective clinical studies. (*Korean J Urol* 2007;48:143-151)

Key Words: Prostate; Carcinoma, neuroendocrine; Ki-67 antigen

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 2 호 2007

충북대학교 의과대학
비뇨기과학교실,
¹분당서울대학교병원 병리학과,
²비뇨기과, ³순천향대학교 의과대학
비뇨기과학교실

김용준 · 최기영¹ · 홍성규²
변석수² · 이상은² · 이남규³

접수일자 : 2006년 7월 28일
채택일자 : 2006년 9월 5일

교신저자: 이상은
분당서울대학교병원 비뇨기과
경기도 성남시 분당구 구미동
300번지
☎ 463-707
TEL: 031-787-7341
FAX: 031-787-4057
E-mail: selee@snubh.org

서 론

전립선은 비뇨생식기계 장기 중 가장 많은 신경내분비세포 (neuroendocrine cell; NE cell)를 포함하는 기관이다.¹ 신경내분비세포는 전립선에서 기저세포 및 분비세포와 더불어 정상 전립선 조직을 구성하는 제3의 세포를 이루고 있는 세포로, 아직까지 그 기원과 역할에 대해서는 정확히 밝혀

지지 않았다.² 신경내분비세포는 200종류 이상의 다양한 활성 펩타이드와 아민을 분비한다. 신경내분비세포가 분비하는 대표적인 분비물은 chromogranin A, serotonin (5-HT), chromogranin B, secretogranin (chromogranin C), bombesin, neuron-specific enolase (NSE), calcitonin, parathyroid hormone-related protein (PTHrP) 및 vascular endothelial growth factors (VEGF) 등이 있다.³ 신경내분비세포에서 분비한 물질들은 내장분비, 내분비, 주변분비, 및 자가분비를 통하여 발생과

정의 전립선에서는 성장, 증식 및 분화에 관여하고, 성숙된 전립선에서는 상피의 분비기능을 조절하는 역할을 하는 것으로 추정된다.⁴

신경내분비세포는 전립선암 조직에서도 발견되는데, 이들 세포는 악성종양의 일부분으로서 분화하는 것으로 생각된다.¹ 전립선암에서 신경내분비세포 분화는 이를 연구하는 방법에 따라 다르게 나타나지만, 대개 10-100%로 다양하게 보고되고 있다.^{1,3,5} 신경내분비세포는 전립선 상피세포가 전립선암으로의 악성변화를 하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다.³

신경내분비세포가 전립선암의 분화도, 병기, 진행 및 예후에 미치는 역할에 대하여 많은 연구 결과가 보고되면서 이들 세포에 대한 관심이 증대되고 있다. 그러나 아직까지는 신경내분비세포 분화에 따른 병리학적 특성 및 예후에 관한 일치된 보고가 없는 실정이다.⁶⁻¹² 일부 연구에서는 신경내분비세포 분화는 전립선암의 분화도 및 진행과는 무관한 결과를 보고하고 있으며,^{7,12} 이와는 대조적으로 전립선암의 나쁜 분화도, 전이 및 진행에는 관련이 있음을 보고하는 연구도 있다.^{5,7,10,12} 또한, 신경내분비세포 분화를 보이는 전립선암은 호르몬치료에 저항하는 특성을 가지고 있다.¹² 일반적으로 신경내분비세포는 기저세포 상피와 같이 안드로겐 수용체가 존재하지 않아 안드로겐에 의한 세포 증식을 하지 않는 것으로 알려져 있다.¹³ 신경내분비세포 분화는 남성호르몬 차단요법을 시행하였을 때 더욱 증가하게 되며, 신경내분비세포 분화를 보이는 전립선암은 세포고사 과정이 억제되어 호르몬 불응성 전립선암으로 진행하는 것으로 추정된다.^{4,12,14}

신경내분비세포는 일반적으로 증식을 하지 않는 후유사분열 세포로 인정되고 있다.¹⁵ 그러나, 신경내분비세포에서 분비되는 물질들은 주변분비 작용을 통하여 이들 세포 주위 조직이 증식할 수 있는 미세환경 및 신생혈관 증식을 유도할 수 있다.¹⁶ 따라서 신경내분비세포는 전립선암에서 이들 세포 주위 상피세포의 분화 및 증식을 촉진할 수 있다.^{13,15} 신경내분비세포의 가장 주된 분비 물질인 chromogranin A는 이들 세포의 우수한 표지자로 널리 인정되고 있으며, 또한 신경내분비세포의 유전적 표지자의 역할을 한다.¹⁷ 유사분열 세포에서 발현되는 Ki-67 항원은 세포 분화 활성화도 측정을 위한 표지자 및 전립선암의 예후인자로 알려져 있다.¹⁸

본 연구에서는 전립선암에서 신경내분비세포 분화를 보이는 세포수와 군집 형태에 따른 Ki-67 항원의 발현 및 이에 따른 전립선암의 병리학적 특성에 관하여 알아보고자

하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자군

2003년 11월부터 2006년 5월까지 분당서울대학교병원에서 임상적 국소 전립선암으로 진단되어 근치적 후치골 전립선적출술을 시행받은 215명을 대상으로 하였다. 술 전 혈청 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA)은 radio-immunoassay 방법으로 측정하였고, 근치적 전립선적출술 이전에 호르몬치료를 받은 환자는 대상에서 제외하였다. 병리학적 등급은 Gleason score에 따라 정했다. Gleason score가 2-6인 경우 분화도가 좋은 종양, 7-10인 경우 분화도가 나쁜 종양이라 정의하였다.¹⁹ 임상 및 병리학적 병기는 2002년 International Union Against Cancer TNM 분류에 따라 구분하였다. 병리학적 병기가 T1 및 T2인 경우 국소암이라 정의하였고, T3 및 T4인 경우 진행암이라 정의하였다.

2. 면역조직화학검사 (Immunohistochemistry)

근치적 전립선적출술 후 포르말린-고정, 파라핀-포매 조직을 제작절하여, 통상적인 방법에 따라 면역조직화학검사를 시행하였다. 면역조직화학검사는 labelled streptavidin biotin (LSAB) kit (Dako, Glostrup, Denmark)를 이용하였고, 일차항체로는 chromogranin A (1:100, Clone: DAK-A3, Zymed Laboratories, San Francisco, USA), troponin-C (1:20, Novocastra Laboratories, Dako, Glostrup, Denmark)와 Ki-67 (1:100, Dako, Clone: MIB-1, Glostrup, Denmark)에 대한 monoclonal mouse anti-human antibody를 사용하였다. 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매한 조직을 3 μ m 두께로 절편하여 슬라이드에 부착하고 자일렌과 에탄올을 이용하여 탈파라핀과 함수과정을 거친 후 항원노출을 위하여 citrate buffer 용액 (pH 6.0)에 담가 전자레인지에서 5분간 2회 가열하였다. 내인성 과산화효소의 작용을 차단하기 위하여 3% 과산화수소액으로 30분간 처리한 후 Tris 완충용액 (pH 7.4)으로 세척하고 정상 혈청으로 20분간 비특이적 결합반응을 억제시킨 후 슬라이드에 일차항체를 가하고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 이차항체와 streptavidin을 순서대로 실온에서 30분간 반응시켰다. 발색제로는 3, 3'-diaminobenzidine (DAB)을 사용하였고 헤마톡실린으로 대조염색한 후 현미경으로 관찰하였다. 음성 대조군으로 일차항체 대신 생리식염수를 가한 조직을 사용하였고, 양성 대조군으로는 암종 주변의 정상 전립선 세포를 internal control로 사용하였다.

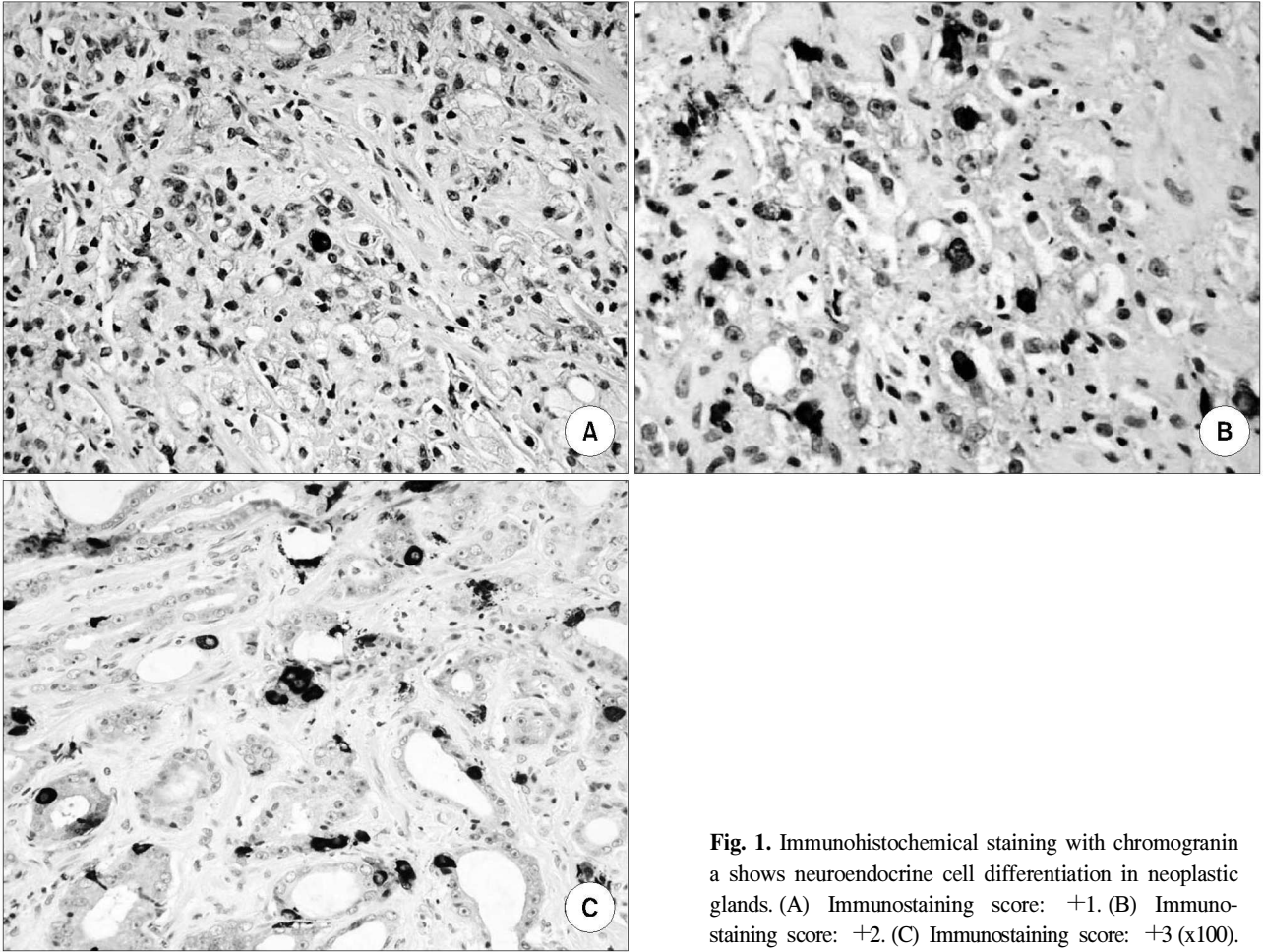


Fig. 1. Immunohistochemical staining with chromogranin A shows neuroendocrine cell differentiation in neoplastic glands. (A) Immunostaining score: +1. (B) Immunostaining score: +2. (C) Immunostaining score: +3 (x100).

3. 병리학적 평가 방법

암종 부위 중에서 chromogranin A에 양성인 종양세포가 가장 많이 분포하는 위치를 선택하여, 광학현미경 100배 시야(4.52mm^2)에서 chromogranin A에 양성인 신경내분비세포의 개수를 측정하였다. 정상 전립선세포나 상피내암종(prostatic intraepithelial neoplasia)에서 chromogranin A에 양성인 세포는 제외하였다. Chromogranin A에 양성인 신경내분비세포 유무에 따라 양성 및 음성 신경내분비성 분화로 판정하였다.²⁰ Chromogranin A에 양성인 신경내분비세포 개수에 따라, 없는 경우에는 0, 10개 미만인 경우에는 +1, 10개 이상에서 20개 미만인 경우에는 +2, 20개 이상인 경우에는 +3으로 정의하였다 (Fig. 1).²¹ 신경내분비세포가 분포하는 양상에 따라, 각개의 세포로 흩어져 있으며 군집을 이루지 않는 경우에는 제1형, 세포수가 10개 이하의 작은 군집을 이루는 경우에는 제2형, 세포수가 10개 이상의 커다란 군집을 이루는 경우에는 제3형으로 구분하였다 (Fig. 2).¹⁹

광학현미경 저배율 관찰에서 Ki-67에 양성인 종양세포가

가장 많이 분포하는 위치를 선택한 후, 400배 현미경 시야에서 관찰되는 세포 중 Ki-67에 양성인 세포의 백분율을 측정하여 종양의 증식지수 (proliferation index; PI)로 판정하였다. Ki-67 증식지수의 중위수인 6을 절단점으로 하여 저등급 및 고등급 증식지수로 판정하였다 (Fig. 3).²²

4. 통계학적 분석

통계 분석은 Student's t-test, chi-square test 및 ANOVA를 이용하였으며, p값이 0.05 미만을 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다. 통계프로그램은 SPSS version 12.0을 이용하였다.

결 과

근치적 전립선적출술을 시행 받은 215명의 수술 전 평균 연령은 64.1 ± 6.7 세, 평균 PSA 수치는 $10.9 \pm 10.6\text{ng/ml}$, 평균 전립선 용적은 $40.9 \pm 17.5\text{g}$, 임상적 병기가 T1 및 T2인 환자는 각각 45.1% (97/215명), 54.9% (118/215명)였다. 수술 후 평

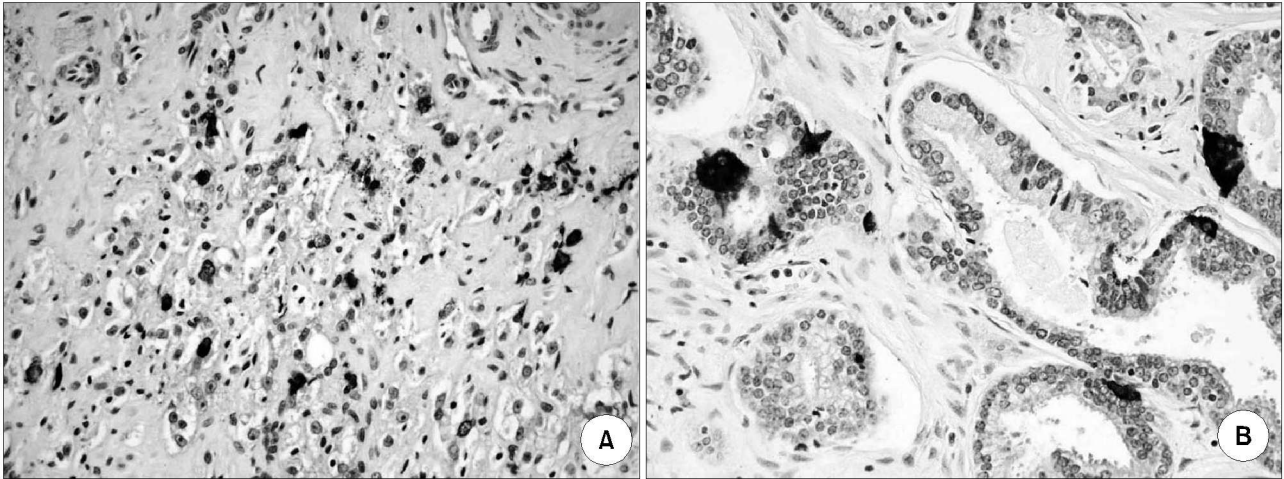


Fig. 2. Immunohistochemical staining with chromogranin A shows neuroendocrine cell differentiation in neoplastic glands. Tumors were categorized by the distribution patterns of neuroendocrine differentiation. (A) Neuroendocrine cells are scattered in the glands (no cluster). (B) Neuroendocrine cells are in small clusters. (C) Neuroendocrine cells are in large clusters (x100).

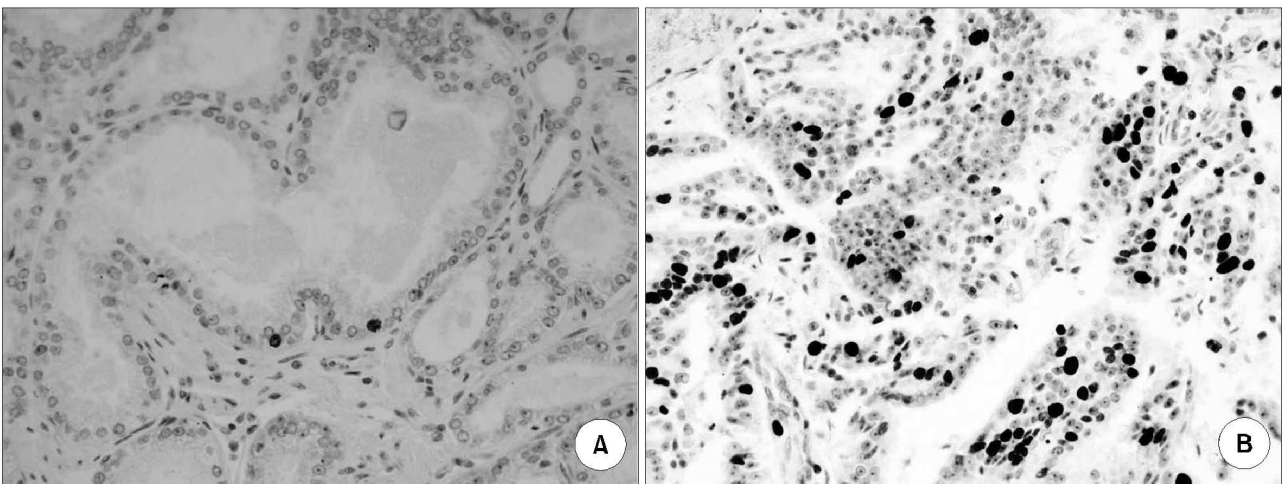


Fig. 3. Immunohistochemical staining with MIB-1 shows Ki-67 expression in neoplastic glands. (A) Low Ki-67 proliferation index: $\leq 6\%$. (B) High Ki-67 proliferation index: $> 6\%$ (x400).

균 Gleason score는 6.79 ± 0.71 점이었고, 분화도가 좋은 전립선암은 33% (71/215명), 분화도가 나쁜 전립선암은 67% (144/215명)였다. 평균 종양 무게는 $6.25 \pm 7.42\text{g}$ 이었고, 병리

학적 병기가 국소암인 경우는 80.5% (173/215명), 진행암인 경우는 19.5% (42/215명)였다 (Table 1).

근치적 전립선적출조직에서 신경내분비세포 분화는 25.1%

(54/215명)에서 관찰되었다. 신경내분비세포 분화 유무에 따라 조직학적 등급, 병리학적 병기 및 평균 종양 무게는 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p<0.05$) (Table 2). 근처적 전립선적출조직에서 평균 Ki-67 증식지수는 $7.44 \pm 6.79\%$ 였고, Ki-67 증식지수를 중위수인 6을 기준으로 환자를 양분하였을 때 조직학적 분화도, 병리학적 병기 및 평균 종양 무게는 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p<0.05$). 신경내분비세포 분화 정도 증가에 따라 평균 PSA가 증가하는

경향을 보였다 ($p=0.076$) (Table 2).

신경내분비세포 분화를 보인 환자 중 군집을 보이지 않은 제1형은 70.4% (38/54명)였고, 세포수가 10개 이하의 작은 군집을 이루는 제2형은 24.1% (13/54명), 세포수가 10개 이상의 커다란 군집을 이루는 제3형은 5.6% (3/54명)였다. 군집 형태에 따른 신경내분비세포의 수는 제1형은 14.47 ± 10.93 개였고, 제2형은 80.92 ± 61.65 개, 제3형은 169.33 ± 96.17 개로 군집형태에 따라서 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p<0.001$).

신경내분비세포 분화가 없는 0인 경우 Ki-67 증식지수는 $6.95 \pm 7.43\%$ 였고, 10개 미만인 +1인 경우는 $8.32 \pm 3.32\%$, 10개에서 20개 사이인 +2인 경우는 $9.17 \pm 5.13\%$, 20개 이상인 +3인 경우는 $9.26 \pm 4.09\%$ 로 신경내분비세포수가 증가할수록 Ki-67 증식지수가 통계적으로 유의하게 증가하였다

Table 1. Clinical characteristics of patients with prostate cancer after a radical prostatectomy (n=215)

| Variables | No. of patients (%) |
|--------------------------------|---------------------|
| Mean age (years) | 64.1 ± 6.7 |
| Mean PSA (ng/ml) | 10.9 ± 10.6 |
| Mean total prostate volume (g) | 40.9 ± 17.5 |
| Clinical stage | |
| T1 | 98 (45.4) |
| T2 | 118 (54.6) |
| Histological Gleason score | 6.79 ± 0.71 |
| Low grade | 71 (33.0) |
| High grade | 144 (67.0) |
| Mean tumor volume (g) | 6.25 ± 7.42 |
| Pathological T stage | |
| Localized | 173 (80.5) |
| Advanced | 42 (19.5) |

Data are shown as mean \pm standard deviation and the number of subjects, with the percentage in parentheses. PSA: prostate-specific antigen

Table 3. Mean proliferation index, as determined by Ki-67 expression, in the hot spot of neuroendocrine cell differentiation in prostatic carcinomas

| | Negative NE (n=161) | Positive NE (n=54) | p-value* |
|----------|---------------------|--------------------|----------|
| | High-grade (n=101) | High-grade (n=44) | |
| PI (%) | 7.66 ± 5.29 | 9.55 ± 4.13 | 0.038 |
| | Low-grade (n=60) | Low-grade (n=10) | p-value* |
| | High-grade (n=101) | High-grade (n=44) | |
| PI (%) | 5.75 ± 10.01 | 6.10 ± 1.97 | 0.913 |
| p-value* | 0.174 | 0.009 | |

*Student's t-test. Data are shown as mean \pm standard deviation. PI: proliferation index, NE: neuroendocrine

Table 2. Serum PSA, histological grade, pathological stage and tumor volume in prostatic carcinoma (n=215) according to the neuroendocrine cells and Ki-67 proliferation index

| Variables | NE cell | | | Ki-67 PI | | |
|--------------------|------------------|-----------------|--------------------|---------------|-----------------|--------------------|
| | Negative (n=161) | Positive (n=54) | p-value | Low (n=119) | High (n=96) | p-value |
| Serum PSA (ng/ml) | 10.4 ± 9.9 | 12.6 ± 12.5 | 0.243* | 9.8 ± 9.4 | 12.5 ± 11.9 | 0.076* |
| Histological grade | | | $<0.001^\dagger$ | | | $<0.001^\dagger$ |
| Low | 60 (37.3) | 10 (18.5) | | 53 (44.5) | 17 (17.7) | |
| High | 101 (62.7) | 44 (81.5) | | 66 (55.5) | 79 (82.3) | |
| Pathological stage | | | 0.003 [†] | | | 0.001 [†] |
| Localized | 137 (85.7) | 36 (66.7) | | 105 (88.2) | 68 (70.8) | |
| Advanced | 24 (14.3) | 18 (33.3) | | 14 (11.8) | 28 (29.2) | |
| Tumor volume (g) | 5.2 ± 5.6 | 9.4 ± 10.6 | 0.002* | 5.3 ± 5.7 | 7.67 ± 9.0 | 0.021* |

*Student's t-test, [†]chi-square test. Data are shown as mean \pm standard deviation and the number of subjects, with the percentage in parentheses. NE: neuroendocrine, PSA: prostate-specific antigen, PI: proliferation index

Table 4. Histological grade and pathological stage in prostatic carcinomas (n=215) stratified in relation to the neuroendocrine cell and Ki-67 proliferation index

| Parameters | NE cell | | | | |
|--------------------|------------------|-------------|----------|-----------------|-------------|
| | Negative (n=161) | | p-value* | Positive (n=54) | |
| | Ki-67 PI | | | Ki-67 PI | |
| | Low (n=101) | High (n=60) | | Low (n=18) | High (n=36) |
| Histological grade | | | 0.002 | | 0.048 |
| Low | 47 (78.3) | 13 (21.7) | | 6 (60.0) | 4 (40.0) |
| High | 54 (53.5) | 47 (46.5) | | 12 (27.3) | 32 (72.7) |
| Pathological stage | | | 0.034 | | 0.047 |
| Localized | 90 (65.7) | 47 (34.3) | | 15 (41.7) | 21 (58.3) |
| Advanced | 11 (45.8) | 13 (54.2) | | 3 (16.7) | 15 (83.3) |

*chi-square test. Data are shown as the number of subjects, with the percentage in parentheses. NE: neuroendocrine, PI: proliferation index

($p=0.021$). 신경내분비세포 분포양상에 따라 제1형에서 Ki-67 증식지수는 $8.67 \pm 3.92\%$ 였고, 제2형에서는 $7.85 \pm 2.64\%$, 제3형은 $16.67 \pm 2.89\%$ 로 신경내분비세포가 군집할수록 Ki-67 증식지수가 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p=0.048$).

세포수와 군집형태에 따른 Ki-67 증식지수를 세분하였을 때, 신경내분비세포 수가 20개 미만인 경우에는 군집 형태에 따른 Ki-67 증식지수의 차이는 없었다 ($p>0.005$). 그러나 세포수가 20개 이상인 경우 제1형에서 Ki-67 증식지수는 $8.33 \pm 3.50\%$ 였고, 제2형은 $8.00 \pm 2.53\%$, 제3형은 $16.67 \pm 2.89\%$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p<0.001$).

분화도가 나쁜 종양에서는 신경내분비세포 분화가 있는 경우가 없는 경우에 비해 통계적으로 유의하게 Ki-67 증식지수가 증가하였다 ($p=0.038$). 또한, 신경내분비세포 분화가 있는 경우 조직학적 등급에 따른 Ki-67 증식지수는 유의한 차이를 보였다 ($p=0.009$). 그러나 저등급 종양에서는 신경내분비세포 분화 유무에 따른 Ki-67 증식지수의 차이를 보이지 않았다 ($p=0.913$). 신경내분비세포 분화가 없는 경우 조직학적 분화도에 따른 Ki-67 증식지수는 차이를 보이지 않았다 ($p=0.174$) (Table 3).

전립선암의 조직학적 분화도 및 병리학적 병기는 신경내분비세포 분화 유무 및 Ki-67 증식지수의 증가에 따라 분화도가 나쁜 전립선암 및 진행암이 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p<0.05$) (Table 4).

고 찰

본 연구결과, 신경내분비세포 분화 세포수 및 군집된 증

식형태가 증가할수록 Ki-67 증식지수의 증가와 밀접한 관계를 보였다. 또한 이들 신경내분비세포 분화 및 Ki-67 증식지수가 증가할수록 분화도가 나쁜 전립선암 및 진행성 전립선암의 발생과 밀접한 연관성을 보였다.

전립선 신경내분비세포의 존재는 1944년 Pretl²³에 의해 처음으로 보고되었으며, 비교적 최근에 와서야 형태 및 기능에 대하여 알려지기 시작하였다. 정상적으로 전립선은 선포, 간질조직으로 이루어지며, 전립선의 상피는 위중층 원주상피 (pseudostratified columnar epithelium)로 주로 내강세포 또는 관강세포 (luminal cell)와 기저세포가 차지하고 있고, 그 외 신경내분비세포가 존재하게 된다. 이들 세포는 기저세포 및 분비세포와 더불어 정상 전립선 조직을 구성하는 제3의 세포를 나타내는 조직이다.² 전립선 내의 상피세포와는 달리 안드로젠 수용체는 존재하지 않으며, 비뇨생식동에서 기원하는 전립선의 분비세포나 기저세포와는 구별된다. 출생 시 신경내분비세포는 전립선의 모든 부위에서 발견되나, 이후 말초대의 신경내분비세포는 빠른 속도로 감소하였다가 청소년기에 다시 나타나 적절한 수준에 도달한 후 20대 중반에서 50대 중반까지 유지된다.¹² 신경내분비세포는 형태와 위치에 따라 개방형 세포 (open cell type)와 폐쇄형 세포 (closed cell type)로 나뉜다. 개방형 세포는 주로 전립선 내강 가까이에 위치하며 가는 세포 돌기가 내강 쪽으로 뻗어있고, 폐쇄형 세포는 좀 더 기저부에 위치하며 수지상 형태의 돌기가 주위의 상피 세포로 뻗는다.^{1,12} 신경내분비세포의 세포질에는 많은 과립이 있으며 수지상의 돌기가 주위의 상피 세포로 뻗어 있다. Cohen 등⁷은 개방형 세포와 폐쇄형 세포 형태 이외에 간질 조직에 분포하는 긴

방추형의 세포 등 세 가지로 구분하였다. 그러나 이러한 형태에 따른 기능의 차이에 대해서는 알려지지 않았다. 전립선에서 신경내분비세포의 형태학적인 특징으로는 양성 전립선 내 신경내분비세포는 주로 선포 가까이 위치하거나 또는 기저막 부위에 존재하는데, 그 모양이 구형이거나 삼각형 모양인 데 반하여 전립선암에서 관찰되는 신경내분비 종양세포는 주위의 암세포들과 마찬가지로 모양이 불규칙하다.

전립선 신경내분비세포의 기능은 아직 확실하게 알려져 있지 않으나 전립선의 성장과 발달 및 전립선 분비 기능의 항상성 유지에 관여할 것으로 생각된다.⁴ 이러한 기능 이외에도 주변분비, 자가분비 및 내강분비와 생식기관 세포의 조절과 같은 세포 상호간의 조절기능이 있으며, 개방형 세포의 경우에는 전립선 내강 내의 산성도 증가 및 전립선 내의 환경을 감지하는 기능도 있을 것으로 생각된다.³ 따라서 신경내분비세포는 발생과정의 전립선에서는 성장 및 분화에 관여하고, 발육이 완료된 전립선에서는 분비기능을 하는 것으로 추정된다. 또한 전립선비대증 및 전립선암의 발생에도 관여함이 알려져 있고, 전립선암 신경내분비세포는 정상 전립선과는 달리 발현이 증가되며, 종양의 크기 및 예후와도 관련이 있다고 하는데 이러한 결과들이 어떠한 기전을 통하는지는 아직 보고된 바 없다.^{5,14,24,25}

신경내분비세포 종양은 혈소판유래성장인자 (platelet-derived growth factor)나 기초섬유모세포(basic fibroblast growth factor)와 같은 종양혈관형성인자가 발현되는데, 이를 통하여 이들 세포가 전립선 내에서 혈관형성의 조절을 통한 전립선의 성장 및 분화에 영향을 주는 것으로 생각된다.²⁶ 또한 신경내분비세포는 여러 가지 물질 분비를 통하여 암세포 주변에 분열 촉진인자의 작용을 하며, 이러한 과정을 통하여 신경내분비세포는 전립선암에서 상피세포 증식을 유도할 수 있다.^{13,16}

Ki-67항원은 세포주기 G1, S, G2, M기의 세포에서 발현될 수 있으며, Ki-67 항원 증식지수는 세포 분화 활성도를 관찰하기 위해 가장 일반적으로 이용되는 표지자이다.¹⁸ Ki-67 항원의 면역 활성도는 전립선비대증 조직에서는 약간 증가하게 되며, 전립선 상피내종양 및 전립선암에서 높게 증가하게 된다.¹⁶ 전립선암에서 신경내분비세포 분화를 보이는 세포는 Ki-67항원이나 증식핵 항원과 같은 증식의 표지자가 발현되지 않으며, 따라서 이들 세포는 세포주기의 M0기인 후유사분열 세포로 생각된다.^{13,16} 그러나 이들 세포들이 후유사분열의 단계에서 정지되어 있는 이유에 대해서는 알려져 있지 않다. 체내의 미세 환경이 신경내분비세포 형태의 분화에 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다. 특정한 역동적인 상황에서는 체내의 다양한 미세 환경의

균형에 따라 외분비 종양세포가 증식과 후유사분열의 전환이 가능해질 수 있어 신경내분비세포가 분화 및 세포 증식을 유발할 수 있는 것으로 추정된다.¹⁹ 신경내분비세포는 주변분비 과정을 통하여 전립선 상피 내 종양 및 전립선암에서 분열 촉진인자로 작용하여 상피세포에서 분화 활성도를 증가시키는 것으로 생각되며, 신경내분비세포와 Ki-67 항원 발현 간에는 밀접한 관계를 보이게 된다.^{16,19} 따라서 전립선암에서 신경내분비세포 분화를 보이는 경우 세포 증식 활성도가 증가되어 나타날 수 있으므로, 많은 양의 신경내분비세포 분화를 보이는 경우 세포 성장이 촉진되어 불량한 병리학적 특성 및 예후를 보일 수 있다는 가설이 제기될 수 있다.¹⁹ 신경내분비세포 분화가 증가된 경우 분화도가 나쁜 전립선암의 증가, 병리학적 병기의 상승 및 불량한 예후를 보이는 소견은 이러한 가설을 뒷받침하고 있다.^{15,19} 그러나, 아직까지는 신경내분비세포 발현에 따른 병리학적 특성 및 예후에 관한 일치된 보고가 없는 실정이다.^{3,5-11} Aprikian 등⁶은 신경내분비세포 분화는 병리학적 병기 및 전이와는 관련이 없다고 보고하였다. 다른 연구에서도 전립선암에서 신경내분비세포 분화와 병리학적 병기와 예후와는 관련이 없다고 주장하였다.^{8,9} 이와는 대조적으로, di Sant'Agnese과 Cockett³는 신경내분비세포 분화는 전립선암의 등급, 병기 및 예후와 관련이 있음을 주장하였다. 또한 많은 연구에서 신경내분비세포 분화 정도는 PSA, 전립선암의 병기, 분화도 및 생존율과 연관이 있음을 보고하고 있다.^{5,7} Pruneri 등¹⁰은 신경내분비세포 분화는 임상적 병기와는 관련이 없고, 단지 분화도가 나쁜 전립선암과 연관이 있음을 제시하였으며, Speights 등¹¹은 신경내분비세포 분화 및 세포 증식은 분화도가 좋은 국소 전립선암에서보다는 분화도가 나쁜 진행성 전립선암에서 증가되어 보임을 보고하였다.

신경내분비세포는 전립선암의 호르몬 의존성암에서 호르몬 불응성암으로의 진행 과정에 중요한 역할을 한다는 점에서 주목을 받고 있다.¹² 일반적으로 신경내분비세포는 기저세포 상피와 같이 안드로젠 수용체가 존재하지 않아 안드로젠에 의한 세포 증식을 하지 않는 것으로 알려졌다.¹³ 따라서, 이들 세포는 안드로젠차단요법에 의한 호르몬치료에는 반응하지 않는 특성을 가지고 있고, 전립선암의 호르몬 불응성암으로의 진행과정에서 신경내분비세포의 분화가 증가하게 되며, 이러한 경우 대부분 예후가 나쁜 것으로 보고하고 있다.^{6,14} 안드로젠차단요법이 신경내분비세포의 선택적인 증식을 유도하게 되고, 이로 인하여 호르몬 비의존성 전립선암으로의 진행을 유도하는 것으로 추정된다. 정상 전립선 조직에서도 남성호르몬을 차단한 후 신경내분비 세포의 수가 증가하는 것을 볼 수 있다.^{6,27} 호르몬 불응

성 전립선암에서 신경내분비세포는 세포고사 억제유전자 중의 하나인 *survivin*을 분비하여 이들의 세포고사 과정을 억제할 수 있으며,⁴ 이러한 과정은 전립선암의 증식 및 호르몬 불응성암으로의 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.¹⁴

Ki-67 증식지수와 전립선암의 병기 및 예후에 관련하여 일치된 결론은 없으나, 이들과 관련된 많은 연구에서 임상적 의의에 관하여 보고하고 있다.^{18,22,28} Pollack 등²⁸은 전립선암 환자에서 Ki-67 증식지수는 생화학적 재발, 국소재발, 원격전이 및 생존과 밀접한 관련이 있음을 보고하였다.

신경내분비세포 분화 및 Ki-67 증식지수에 관한 여러 연구에서 다양한 결과를 보이는 것은 이들 세포에 대한 면역조직화학검사법에 관한 기술적인 차이 및 결과를 정량화하는 데 있어 표준적으로 인정되는 방법이 없어 제시되는 각기 다른 기준에 따른 영향이 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서의 신경내분비세포 분화 및 Ki-67 증식지수에 관한 정량화 방법은 다른 여러 연구에서 시행한 방법과 동일하게 시행하였다.¹⁹⁻²² 신경내분비세포 분화를 보이는 세포의 존재 유무, 세포수 및 군집 형태에 따라 이를 구분하였으며, Ki-67 증식지수는 중위수를 이용한 정량화 방법을 선택하였다.¹⁹⁻²² 본 연구결과 신경내분비세포 분화 세포수와 군집 형태가 증가할수록 세포증식이 증가하여 Ki-67 증식지수가 상승된 소견을 보였다. 또한 이들 환자에서 분화도가 나쁜 전립선암 및 진행성 전립선암이 증가되어 나타났다. 이러한 소견은 신경내분비세포 분화를 가진 전립선암은 이들 세포들이 분화 촉진인자로 작용하여 병리학적 소견을 악화시킬 수 있다는 가설과 일치한다.

본 연구는 여러 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 신경내분비세포를 나타내는 다른 모든 표지자에 대한 검사를 시행하지 않았다. 그러나 일반적으로 *chromogranin A*는 신경내분비세포에서 분비하는 가장 주된 물질이며, 또한 이들 세포의 분화를 나타내는 가장 우수한 표지자로 널리 인정되고 있어, 이들이 신경내분비세포 활성을 표현하는 데 큰 문제는 없으리라 생각된다. 둘째, 분석에 포함된 환자에 대한 장기 추적관찰이 없어, 이들 인자들의 발현이 전립선암의 진행 및 예후에 대한 분석을 시행하지 못하였다. 이들 환자에 장기 추적관찰 결과에 대한 추가적인 분석이 필요하다.

신경내분비세포 분화 세포수 및 군집된 증식형태는 Ki-67증식지수의 증가와 밀접한 관계를 보이고, 이들은 분화도가 나쁜 전립선암 및 진행성 전립선암의 발생에 영향을 미치게 될 것으로 생각되며, 그 기전을 알기 위하여 앞으로 많은 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각한다.

결론

신경내분비세포 분화를 가진 전립선암은 이를 보이지 않는 전립선암에 비해 분화도가 나쁜 전립선암 및 진행성 전립선암의 특성을 보이고 있었다. 또한 신경내분비세포 분화 세포수 및 군집된 증식형태가 증가할수록 Ki-67 증식지수에 의해 표현되는 세포증식이 증가하게 되며, 신경내분비 전립선암은 주변분비 과정을 통하여 불량한 병리학적 특성을 보이게 된다. 신경내분비세포의 전립선암의 발생, 병리학적 특성, 호르몬 불응성암으로의 진행 및 예후에 미치는 영향에 대한 보다 정확한 이해가 이루어지면, 이들 환자의 치료의 결정 및 예후를 예측하는 데 많은 역할을 할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer* 1992;70(1 Suppl):254-68
2. Islam MA, Kato H, Hayama M, Kobayashi S, Igawa Y, Ota H, et al. Are neuroendocrine cells responsible for the development of benign prostatic hyperplasia? *Eur Urol* 2002;42:79-83
3. di Sant'Agnese PA, Cockett AT. Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy. *Cancer* 1996;78:357-61
4. Xing N, Qian J, Bostwick D, Bergstrahl E, Young CY. Neuroendocrine cells in human prostate over-express the anti-apoptosis protein *survivin*. *Prostate* 2001;48:7-15
5. Yu DS, Hsieh DS, Chang SY. Modulation of prostate carcinoma cell growth and apoptosis by *chromogranin A*. *J Urol* 2003;170:2031-5
6. Aprikian AG, Cordon-Cardo C, Fair WR, Reuter VE. Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 1993;71:3952-65
7. Cohen RJ, Gleason G, Taylor LF, Grundle HA, Naude JH. The neuroendocrine cell population of the human prostate gland. *J Urol* 1993;150:365-8
8. Adlakha H, Bostwick DG. Paneth cell-like change in prostatic adenocarcinoma represents neuroendocrine differentiation: report of 30 cases. *Hum Pathol* 1994;25:135-9
9. Allen FJ, Van Velden DJ, Heyns CF. Are neuroendocrine cells of practical value as an independent prognostic parameter in prostate cancer? *Br J Urol* 1995;75:751-4
10. Pruneri G, Galli S, Rossi RS, Roncalli M, Coggi G, Ferrari A, et al. *Chromogranin A* and *B* and *secretogranin II* in prostatic adenocarcinomas: neuroendocrine expression in patients untreated and treated with androgen deprivation

- therapy. *Prostate* 1998;34:113-20
11. Speights VO Jr, Cohen MK, Riggs MW, Coffield KS, Keegan G, Arber DA. Neuroendocrine stains and proliferative indices of prostatic adenocarcinomas in transurethral resection samples. *Br J Urol* 1997;80:281-6
12. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate* 1999;39:135-48
13. Bonkhoff H. Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. *Prostate* 1998;8(Suppl):18-22
14. Jiborn T, Bjartell A, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma during hormonal treatment. *Urology* 1998;51:585-9
15. Grobholz R, Bohrer MH, Siegmund M, Junemann KP, Bleyl U, Woenckhaus M. Correlation between neovascularisation and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Pathol Res Pract* 2000;196:277-84
16. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K. Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. *Prostate* 1991;19:91-8
17. Isshiki S, Akakura K, Komiya A, Suzuki H, Kamiya N, Ito H. Chromogranin A concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;167:512-5
18. Cher ML, Chew K, Rosenau W, Carroll PR. Cellular proliferation in prostatic adenocarcinoma as assessed by bromodeoxyuridine uptake and Ki-67 and PCNA expression. *Prostate* 1995;26:87-93
19. Grobholz R, Griebel M, Sauer CG, Michel MS, Trojan L, Bleyl U. Influence of neuroendocrine tumor cells on proliferation in prostatic carcinoma. *Hum Pathol* 2005;36:562-70
20. Theodoropoulos VE, Tsigka A, Mihalopoulou A, Tsoukala V, Lazaris AC, Patsouris E, et al. Evaluation of neuroendocrine staining and androgen receptor expression in incidental prostatic adenocarcinoma: prognostic implications. *Urology* 2005;66:897-902
21. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2004;45:586-92
22. Borre M, Stausbol-Gron B, Nerstrom B, Overgaard J. Immunohistochemical BCL-2 and Ki-67 expression predict survival in prostate cancer patients followed expectantly. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998;1:268-75
23. Pretl K. Frage der Endokrinie der menschlichen Vorstehdruse. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1994;312:392-404
24. Lee JJ, Choi HY, Lee NK. Expression of endocrine cells in the prostate of rat and guinea pig after orchiectomy. *Korean J Urol* 2006;45:1148-55
25. Hong SJ, Kwon SM, Kim SI, Oh HY, Chung BC. Expression of neuroendocrine cells in benign prostatic hyperplasia and the effect of dihydrotestosterone. *Korean J Urol* 2003;44:267-71
26. Sciarra A, Monti S, Gentile V, Saliccia S, Gomez AM, Pannunzi LP, et al. Chromogranin A expression in familial versus sporadic prostate cancer. *Urology* 2005;66:1010-4
27. Kim JM, Lee KW, Kim YH, Go ES, Kim ME, Lee NK. Expression pattern of neuroendocrine cells and survivin in the prostate of rabbits. *Korean J Urol* 2006;47:201-5
28. Pollack A, DeSilvio M, Khor LY, Li R, Al-Saleem TI, Hammond ME, et al. Ki-67 staining is a strong predictor of distant metastasis and mortality for men with prostate cancer treated with radiotherapy plus androgen deprivation: Radiation Therapy Oncology Group Trial 92-02. *J Clin Oncol* 2004;22:2133-40