

혈중 콜레스테롤 수치가 전립선암의 임상 및 병리학적 특성에 미치는 영향

The Effect of the Serum Cholesterol Level on the Clinicopathologic Characteristics of Prostate Cancer

Wooseuk Sung, Seung Hyun Jeon, Sung-Goo Chang

From the Department of Urology, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Purpose: We assessed the relationship between the serum cholesterol level and the clinicopathologic characteristics of prostate cancer patients who had undergone a radical retropubic prostatectomy.

Materials and Methods: We enrolled 70 prostate cancer patients who had relevant data available for this study. All of the patients had their serum cholesterol level checked at least three times for a month preoperatively. We divided them into three groups according to: 1) a mean preoperative cholesterol level less than 180mg/dl, 2) between 180mg/dl and 200mg/dl, and 3) more than 200mg/dl. The serum cholesterol levels and other clinicopathologic characteristics were then compared and analyzed. The clinicopathologic findings included the pathologic T stage, Gleason score, prostate-specific antigen (PSA) and the other pathologic findings that included perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion and capsular invasion. All the data was retrospectively collected from the patients' medical records.

Results: The mean cholesterol level was 181.1 ± 4.1 mg/dl. There was a statistically significant difference in the incidence of perineural invasion among these three groups according to the cholesterol level, with linear correlation ($p=0.015$). This correlation was more significant among the T2 patients or the patients with a total PSA value of 4ng/dl to 10ng/dl. Furthermore, the preoperative serum cholesterol level was significantly affected by the pathologic finding of perineural invasion ($p=0.024$, odd ratio=3.565).

Conclusions: There was a direct correlation between the increase incidence of perineural invasion with the increased preoperative serum cholesterol level for prostate cancer patients who had undergone radical prostatectomy. (Korean J Urol 2008;49:127-133)

Key Words: Prostatic cancer, Cholesterol, Prostatectomy

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 2 호 2008

경희대학교 의과대학 비뇨기과학교실

성우석 · 전승현 · 장성구

접수일자 : 2007년 10월 5일
채택일자 : 2007년 12월 4일

교신저자: 장성구
경희대학교 부속병원 비뇨기과
서울시 동대문구 회기동 1번지
☎ 130-702
TEL: 02-958-8533
FAX: 02-959-6048
E-mail: sgchang@khu.ac.kr

이 논문은 2007년도 정부(과학기술부)의
재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행
된 연구임 No. R13-2002-020-02001-
0(2007).

서론

전립선암은 미국에서 50세 이상의 남자에서 가장 흔하게 진단되는 암 중 하나로 알려져 있다. Cook 등¹이 아시아 출신의 미국 이민자를 대상으로 한 연구에서 명확하게 밝혀진 바는 없으나 유전적인 요인뿐만 아니라 생활 습관 등의 환경적인 요인도 전립선암의 발생과 연관이 있을 것으로

보고했다. 이와 관련하여 전립선암을 포함한 암의 발생과 영양섭취와의 관계는 연구의 대상이었고 혈중 콜레스테롤 수치, 콜레스테롤 섭취 등과 암의 발생에 대한 연구가 꾸준히 시행되었다. 어떤 보고자들은 콜레스테롤 섭취와 암 발생 위험도 사이에 통계적으로 유의한 상관관계가 있다고 보고하기도 했다.¹⁻⁴ 한편 Kaplan 등⁵은 몇몇 암에서는 낮은 콜레스테롤 수치와 암 발생률과의 연관성이 있다고 주장했다. 또 어떤 연구에서는 기전은 명확하지 않으나 지방의 섭

취가 전립선암의 유병률을 높인다고 주장했다. 몇몇의 보고자들은 혈중 콜레스테롤 수치와 암 발생 위험도와 연관성을 찾지 못했다고 보고했다.⁶⁹ 최근 우리나라에서도 전립선암의 유병률이 빠르게 증가하고 있는데 이는 진단 기술의 발전뿐만 아니라 식생활과 생활 방식의 서구화 등도 복합적으로 관련이 있을 것으로 생각한다. 전립선암의 유병률이 급격히 증가되고 있으나 혈중 콜레스테롤과 전립선암의 임상병리학적 지표들과의 상관관계에 대한 보고는 흔하지 않다. 이에 저자들은 근치적 전립선절제술을 시행한 전립선암 환자에서 수술 전 측정된 혈중 콜레스테롤 수치와 임상적, 조직병리학적 지표들과의 관련성을 알아보려 본 연구를 실시했다.

대상 및 방법

본원에서 전립선암으로 진단받고 근치적 후치골 전립선절제술을 시행받은 환자 중 추적조사에서 의무기록이 충실한 70명의 환자를 대상으로 수술 전 1개월 동안 3회 이상 측정된 혈중 콜레스테롤 수치의 평균값과 수술 전후의 임상적인 지표들과 조직병리학적인 지표들의 관련성을 후향적으로 연구했다. 임상적인 지표에는 총 전립선특이항원, 유리형 전립선특이항원 비율이 포함되었고, 조직병리학적인 지표에는 병리학적 T병기, Gleason 점수, 신경주위 침범 여부, 전립선피막 침범 여부, 혈관 침범 여부, 림프관 침범 여부 등이 포함되었다. 먼저 혈중 콜레스테롤 평균값에 따라 180mg/dl 미만인 군, 180mg/dl 이상 200mg/dl 미만인 군, 200mg/dl 이상인 군의 세 군으로 구분했다. 그리고 총 전립선 특이항원수치에 따라 4ng/dl 미만인 군, 4ng/dl 이상 10ng/dl 미만인 군, 10ng/dl 이상인 군으로 구분했고, 병리학적인 T병기에 따라 T2인 군과 T3와 T4인 군으로, Gleason 점수에 따라 7점 미만인 군과 7점 이상인 군으로 나누어 분석을 시행했다.

통계적 방법으로는 기술통계를 이용하여 빈도분석을 시행했고, 콜레스테롤 평균값으로 구분한 세 군 사이의 임상적 지표들과의 차이분석에서는 분산분석 (ANOVA)을 사용했다. 또, 세 군에서의 신경 주위 침범 여부, 전립선피막 침범 여부, 혈관 침범 여부, 림프관 침범 여부에 대한 관련인의 차이 유무 분석에는 chi-square test를 사용했다. 임상병리학적 특성에 영향을 미치는 유의한 독립변수로서 혈중 콜레스테롤 평균값의 결과 분석을 위해 변수상호관계로 인한 오류를 피하기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석 (multivariable logistic regression analysis)을 이용했으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정했고 통계프로그램은 윈도우용 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., USA)를 사

용했다.

결 과

환자들의 평균연령은 63.6세 (49-77)였다. 평균 콜레스테롤 수치는 181.1mg/dl (116-306)였고, 총 전립선특이항원 수치의 평균은 12.0 ± 10.8 ng/ml였으며, 유리 전립선특이항원 비율의 평균은 14.2%였으며, 평균 절제된 전립선 무게는 37.0 ± 21.7 g이었다. 혈중 콜레스테롤 평균값에 따라 구분한 군에서 180mg/dl 미만인 군은 22명 (31.4%), 180mg/dl 이상 200mg/dl 미만인 군은 32명 (45.7%), 200mg/dl 이상인 군은 16명 (22.9%)이었다. 병리학적인 T병기에서 T2 병기는 58명 (82.9%)이었고, T3와 T4 병기는 12명 (17.1%)이었다. 총 전립선특이항원 수치에 따라 4ng/dl 미만은 8명 (11.4%), 4ng/dl 이상 10ng/dl 미만은 30명 (42.9%), 10ng/dl 이상은 32명 (45.7%)이었고, Gleason 점수는 7점 미만이 37명 (52.9%), 7점 이상이 33명 (47.1%)이었으며, 유리형 전립선 특이항원 비율은 15% 미만이 42명 (67.7%), 15% 이상이 20명 (32.3%)이었다. 병리학적 지표에서 전체 환자 중 전립선피막 침범은 16명 (22.9%), 신경주위 침범은 15명 (21.4%), 림프관 침범은 6명 (8.6%), 혈관 침범은 3명 (4.3%)에서 있었다 (Table 1). 혈중 콜레스테롤 수치에 따라 분류한 각각의 군에서 평균 나이, 평균 전립선특이항원 수치, 평균 절제된 전립선 무게, 평균 유리형 전립선특이항원 비율, 평균 Gleason 점수는 차이가 없었다 ($p > 0.05$). 또, T2인 군과 T3, T4인 군으로 구분한 병리학적 T 병기, 7점 미만인 군과 7점 이상인 군으로 구분한 Gleason 점수, 15% 미만과 15% 이상으로 구분한 유리형 전립선특이항원 비율도 혈중 콜레스테롤 수치에 따라 분류한 각각의 군에서 통계적으로 유의한 빈도의 차이가 없었다 ($p > 0.05$). 그러나 4ng/dl 미만, 4ng/dl 이상 10ng/dl 미만, 10ng/dl 미만으로 구분한 총 전립선특이항원 수치는 콜레스테롤 수치로 구분한 각 군에서 그 빈도의 차이를 보였으나 ($p=0.046$), 선형관계는 통계적으로 유의하지 않았다 ($p > 0.05$). 또, 평균 콜레스테롤 수치에 따라 나눈 각 군에서 신경주위 침범 여부, 전립선피막 침범 여부, 혈관 침범 여부, 림프관 침범 여부의 빈도를 분석했을 때, 각 군에서 신경주위 침범의 빈도차이가 통계적으로 유의하였고 ($p=0.015$), 혈중 콜레스테롤이 높으면 높을수록 전립선암이 신경주위 침범을 잘 하는 경향이 관찰되었다 ($p=0.004$, linear by linear association). 그러나 전립선 피막 침범 여부, 혈관 침범 여부, 림프관 침범 여부는 혈중 콜레스테롤과 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다 (Table 1).

병리학적 T 병기에 따라 T2인 군과 T3, T4인 군으로 나누어 각 군에서 평균 콜레스테롤 수치와 임상병리학적 특성과의

Table 1. Clinicopathologic characteristics of the patients according to the cholesterol level

	Overall	Cholesterol level			p-value
		<180	180-199	>200	
No. of patients (%)	70	22 (31.4)	32 (45.7)	16 (22.9)	
Mean age (years)	63.6±5.5	64.1±4.7	63.2±6.4	63.7±4.7	0.337
Mean serum cholesterol level (mg/dl)	181.1±34.1	153.3±17.7	177.1±16.6	227.2±29.8	
Mean total PSA level (ng/ml)	12.0±10.8	10.3±9.6	14.5±13.2	9.1±4.5	0.180
Mean resected prostate weight (g)	37.0±21.7	37.0±23.4	36.4±21.6	38.3±21.1	0.976
Free/total PSA ratio (%)	14.4±11.7	15.9±9.2	11.1±5.9	18.5±19.9	0.126
Gleason score	6.3±1.6	6.7±1.4	6.0±1.9	6.3±1.0	0.337
Pathologic T stage					0.464
T2 (%)	58 (82.9)	20 (90.9)	25 (78.1)	13 (81.3)	
T3 and T4 (%)	12 (17.1)	2 (9.1)	7 (21.9)	3 (18.8)	
Total PSA (ng/ml)					0.046*
<4 (%)	8 (11.4)	6 (27.3)	0 (0)	2 (12.5)	
4-10 (%)	30 (42.9)	8 (36.4)	15 (46.9)	7 (43.8)	
≥10 (%)	32 (45.7)	8 (36.4)	17 (53.1)	7 (43.8)	
Gleason sum					0.582
<7 (%)	37 (52.9)	10 (45.5)	19 (59.4)	8 (50)	
≥7 (%)	33 (47.1)	12 (54.5)	13 (40.6)	8 (50)	
Free/total PSA ratio (%)					0.165
<15 (%)	42 (67.7)	11 (52.4)	21 (77.8)	10 (71.4)	
≥15 (%)	20 (32.3)	10 (47.6)	6 (22.2)	4 (28.4)	
Capsular invasion (%)	16 (22.9)	6 (27.3)	7 (21.9)	3 (18.8)	0.813
Perineural invasion (%)	15 (21.4)	1 (4.5)	7 (21.9)	7 (43.8)	0.015 [†]
Lymphatic invasion (%)	6 (8.6)	0 (0)	4 (12.5)	2 (12.5)	0.222
Vascular invasion (%)	3 (4.3)	1 (4.5)	1 (3.1)	1 (6.3)	0.878

PSA: prostate-specific antigen, Mean±standard deviation, using ANOVA and chi-square test, *: statistically significant but with chi-square test, but not with linear by linear association, [†]: statistically significant with chi-square test and linear by linear association

분석을 시행했다. 먼저 T2 병기인 군에서 총 전립선특이항원 수치 (4ng/ml 미만, 4ng/ml 이상 10ng/ml 미만, 10ng/ml 이상), Gleason 점수 (7점 미만, 7점 이상), 유리형 전립선특이항원 비율 (15% 미만, 15% 이상), 전립선피막 침범 여부, 신경주위 침범 여부, 림프관 침범 여부, 혈관 침범 여부에서는 평균 콜레스테롤 수치로 구분한 세 군에서 유의한 차이는 없었다 ($p>0.05$). 신경주위 침범은 각 군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었고, 혈중 콜레스테롤 수치가 높은 환자에서 신경주위 침범이 더 잘 관찰되는 경향이 관찰되었다 ($p=0.001$). 그러나 T3, T4병기의 군에서는 총 전립선특이항원 수치 (4ng/ml 미만, 4ng/ml 이상 10ng/ml 미만, 10ng/ml 이상), Gleason 점수 (7점 미만, 7점 이상), 유리형 전립선특이항원 비율 (15% 미만, 15% 이상), 피막 침범 여부, 신경주위 침범 여부, 신경주위 침범 여부, 림프관 침범 여부, 혈관 침범 여부에서는 평균 콜레스테롤 수치로 구분한 세 군에서 유의한 빈도의 차이는 없었다 ($p>0.05$) (Table 2). 총 전립선특이항원 수치에 따라 4ng/ml 미만, 4ng/ml 이상 10ng/ml 미

만, 10ng/ml 이상인 군으로 구분하여 각 군에서 평균 콜레스테롤 수치와 임상병리학적 특성과의 분석을 시행했다. 먼저 총 전립선특이항원 수치 4ng/ml 미만인 군에서 병리적 T 병기 (T2, T3와 T4), Gleason 점수 (7점 미만, 7점 이상), 유리형 전립선특이항원 비율 (15% 미만, 15% 이상), 피막 침범 여부, 신경주위 침범 여부, 림프관 침범 여부, 혈관 침범 여부에서 평균 콜레스테롤 수치로 구분한 세 군에서 유의한 차이는 없었다 ($p>0.05$). 총 전립선특이항원 수치 4ng/ml 이상 10ng/ml 미만인 군에서는 전립선피막 침범 여부와 신경주위 침범 여부가 통계적으로 유의하게 차이가 있었고 ($p=0.040$), 혈중 콜레스테롤 수치가 높은 환자에서 피막 침범과 신경주위 침범이 더 잘 관찰되는 경향이 관찰되었다 ($p=0.040$). 다른 임상병리학적 특성에서는 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다 ($p>0.05$). 총 전립선특이항원 수치 10ng/ml 이상인 군에서는 모든 임상병리학적 특성과 혈중 콜레스테롤 수치로 구분한 군 사이에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($p>0.05$) (Table 3). Gleason 점수에 따라 7점

Table 2. Clinicopathologic characteristics of the patients according to the cholesterol level and pathologic T stage

	T2			T3, T4		
	Cholesterol < 180	Cholesterol 180-200	Cholesterol > 200	Cholesterol < 180	Cholesterol 180-200	Cholesterol > 200
Total PSA (ng/ml)		p=0.065			p=0.144	
< 4 (%)	6 (30.0)	0 (0)	8 (15.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4-10 (%)	8 (40.0)	14 (56.0)	5 (38.5)	0 (0)	1 (14.3)	2 (66.7)
≥ 10 (%)	6 (30.0)	11 (44.0)	6 (46.2)	2 (100)	6 (85.7)	1 (33.3)
Gleason score		p=0.193			p=0.144	
< 7 (%)	10 (50.0)	18 (72.0)	6 (42.2)	0 (0)	1 (14.3)	2 (66.7)
≥ 7 (%)	10 (50.0)	7 (28.0)	7 (53.8)	2 (100)	6 (85.7)	1 (33.3)
Free/total PSA ratio (%)		p=0.086			p=0.662	
< 15 (%)	9 (47.4)	16 (80.0)	8 (72.7)	2 (100)	5 (71.4)	2 (66.7)
≥ 15 (%)	10 (52.6)	4 (20.0)	3 (27.3)	0 (0)	2 (28.6)	1 (33.3)
Capsular invasion (%)	5 (25.0)	3 (12.0)	2 (15.4)	1 (50.0)	4 (57.1)	1 (33.3)
Perineural invasion (%)	0 (0)	5 (20.0)	6 (46.2)	1 (50.0)	2 (28.6)	1 (33.3)
Lymphatic invasion (%)	0 (0)	1 (4.0)	2 (15.4)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)
Vascular invasion (%)	1 (5.0)	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)

PSA: prostate-specific antigen, *: statistically significant with chi-square analysis and linear by linear association

Table 3. Clinicopathologic characteristics of the patients according to the cholesterol level and total PSA level

	PSA < 4			PSA 4-10			PSA > 10		
	Cholesterol < 180	Cholesterol 180-200	Cholesterol > 200	Cholesterol < 180	Cholesterol 180-200	Cholesterol > 200	Cholesterol < 180	Cholesterol 180-200	Cholesterol > 200
Pathologic T stage		p=--			p=0.153			p=0.567	
T2 (%)	6 (100)	—	2 (100)	8 (100)	14 (93.3)	5 (71.4)	6 (75.0)	11 (64.7)	6 (85.7)
T3, T4 (%)	0 (0)	—	0 (0)	0 (0)	1 (6.7)	2 (23.6)	2 (25.0)	6 (35.3)	1 (14.3)
Gleason score		p>0.05			p=0.198			p=0.591	
< 7 (%)	3 (50.0)	—	1 (50.0)	2 (25.0)	12 (80.0)	4 (57.1)	5 (62.3)	7 (41.7)	3 (42.9)
≥ 7 (%)	3 (50.0)	—	1 (50.0)	6 (75.0)	3 (20.0)	3 (42.9)	3 (37.5)	10 (58.8)	4 (57.1)
Free/total PSA ratio (%)		p=--			p=0.929			p=0.611	
< 15 (%)	0 (0)	—	0 (0)	6 (75.0)	10 (76.9)	5 (83.3)	5 (62.5)	11 (78.6)	5 (83.3)
≥ 15 (%)	5 (100)	—	2 (100)	2 (25.0)	3 (23.1)	1 (16.7)	3 (37.5)	3 (21.4)	1 (16.7)
Capsular invasion (%)	3 (50.0)	p=0.206	0 (0)	0 (0)	3 (20.0)	3 (42.9)	3 (37.5)	4 (23.5)	0 (0)
Perineural invasion (%)	0 (0)	p=0.064	1 (50.0)	0 (0)	3 (20.0)	3 (42.9)	1 (12.5)	4 (23.5)	3 (42.9)
Lymphatic invasion (%)	0 (0)	p=--	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	4 (23.5)	0 (0)
Vascular invasion (%)	0 (0)	p=--	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	1 (5.9)	0 (0)

PSA: prostate-specific antigen, *: statistically significant with chi-square analysis and linear by linear association

Table 4. Clinicopathologic characteristics of the patients according to the cholesterol level and Gleason score

	Gleason score <7			Gleason score ≥7		
	Cholesterol <180	Cholesterol 180-200	Cholesterol >200	Cholesterol <180	Cholesterol 180-200	Cholesterol >200
Total PSA (ng/ml)		p=0.081			p=0.102	
<4 (%)	3 (30.0)	0 (0)	1 (12.5)	3 (25.0)	0 (0)	3 (25.0)
4-10 (%)	2 (20.0)	12 (63.2)	4 (50.0)	6 (50.0)	3 (23.1)	10 (76.9)
≥10 (%)	5 (50.0)	7 (36.8)	3 (37.5)	3 (25.0)	3 (37.5)	4 (50.0)
Pathologic T stage		p=0.125			p=0.142	
T2 (%)	10 (100)	18 (94.7)	6 (75.0)	10 (83.3)	7 (53.8)	7 (87.5)
T3, T4 (%)	0 (0)	1 (5.3)	2 (25.0)	2 (16.7)	6 (46.2)	1 (12.5)
Free/total PSA ratio (%)		p=0.230			p=0.387	
<15 (%)	4 (40.0)	11 (73.3)	3 (50.0)	7 (63.6)	10 (83.3)	7 (87.5)
≥15 (%)	6 (60.0)	4 (26.7)	3 (50.0)	4 (36.4)	2 (16.7)	1 (12.5)
Capsular invasion (%)		p=0.393			p=0.421	
	3 (30.0)	2 (10.5)	2 (25.0)	3 (25.0)	5 (38.5)	1 (12.5)
Perineural invasion (%)		p=0.034*			p=0.041*	
	0 (0)	3 (15.8)	3 (37.5)	1 (8.3)	4 (30.8)	4 (50.0)
Lymphatic invasion (%)		p=0.507			p=0.210	
	0 (0)	1 (5.3)	1 (12.5)	0 (0)	3 (23.1)	1 (12.5)
Vascular invasion (%)		p=0.155			p=0.710	
	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (8.3)	1 (7.7)	0 (0)

PSA: prostate-specific antigen, *: statistically significant with chi-square analysis and linear by linear association

미만, 7점 이상인 군으로 구분하여 각 군에서 평균 콜레스테롤 수치와 임상병리적 특성과의 분석을 시행했다. Gleason 점수가 7점 미만인 군과 7점 이상인 군에서 모두 통계적으로 유의하게 평균 콜레스테롤 수치가 높을수록 신경주위 침범의 빈도가 높았으나 ($p=0.034$, $p=0.041$), 다른 임상병리적 지표에서는 유의한 차이나 경향은 관찰되지 않았다 ($p>0.05$) (Table 4).

전체 대상 환자들에 있어 혈중 콜레스테롤 수치가 영향을 미치는 임상병리적 특성을 살펴본 결과 혈중 콜레스테롤 수치가 높은 환자에서 신경주위 침범의 빈도가 높았고, 다변량 로지스틱 회귀분석에서도 혈중 콜레스테롤 수치는 신경주위 침범에 대해 통계학적 의미를 가지는 독립변수로 관찰되었다 ($p=0.024$, odd ratio=3.565) (Table 5).

고 찰

전립선암은 미국에서 50대 이상의 남성에서 가장 많이 진단되는 악성종양 중 하나이다. 한국에서는 식생활이 서구화되고, 전립선암에 대한 관심이 높아지면서 최근 매년 그 유병률이 눈에 띄게 증가하고 있다. 전립선암은 여러 연구자들에 의하여 다른 원인과 함께 그 환경적 원인의 중요성이 보고되었고, 대규모 이민자 연구에서 상관관계가 보

Table 5. Multivariate analysis of the effect of serum cholesterol on the clinicopathologic characteristics of patients who underwent RRP due to CaP

Dependent variables	Multivariable logistic regression		
	OR	95% CI	p-value
Pathologic T stage	0.512	0.066-3.971	0.522
Total PSA level	0.920	0.210-4.033	0.912
Gleason score	1.401	0.360-5.448	0.627
Free/total PSA ratio	2.710	0.364-20.169	0.330
Capsular invasion	3.121	0.338-28.776	0.315
Perineural invasion	3.565	1.428-8.900	0.024*
Lymphatic invasion	0.780	0.036-17.114	0.875
Vascular invasion	1.208	0.247-5.907	0.815

RRP: radical retropubic prostatectomy, CaP: prostatic cancer, PSA: prostate-specific antigen, OR: odd ratio, CI: confidence interval, *: statistically significant with multivariate logical regression test

고되기도 했다. 미국에서의 이민자 연구에서 전립선암의 유병률은 미국인에서보다 아시아인에서 낮지만, 이민은 후에 그 유병률이 증가하는 것으로 보고되었다.¹⁰ 이처럼 다른 암과 마찬가지로 환경적인 요인이 암의 발생에 작용하고, 그 중에서 콜레스테롤과 지방의 섭취와 암발생 위험과의 역학적인 관계는 주목을 받게 되었다.¹¹ 위에서 언급한

이민자 연구의 경우에도 전립선암 유병률의 차이가 아시아의 음식보다 미국의 음식이 더 많은 지방을 포함하기 때문이라고 보고했다. 콜레스테롤이 전립선비대증의 조직에서 높은 함량으로 존재한다는 보고를 비롯하여 콜레스테롤과 전립선조직과의 관계에 대한 연구는 꾸준히 진행되었다.¹²

콜레스테롤 섭취와 전립선암과의 관계에 대해서는 아직 이견이 많고 그 인과관계가 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 그 중에서 콜레스테롤이 전립선암세포에서 어떤 작용을 하는지에 대한 분자생물학적 수준에서의 연구도 많이 시행되고 있다. 국소적인 전립선암의 실험 모형에서는 고지방, 고콜레스테롤 식이가 혈중 순환 콜레스테롤 수치를 상승시킨다고 보고했다. 또, 혈중 콜레스테롤의 상승은 전립선암 진행을 촉진시키고, Akt 인산화를 증가시키며, 세포고사(apoptosis)를 감소시킨다. 또, 세포막의 높은 콜레스테롤 수치는 정밀한 지질-단백질 균형의 장애를 유발하여 세포 신호전달 체계의 혼란을 유발한다.¹³ 이와 더불어 세포막의 콜레스테롤은 신호 단백질 조성(signaling protein composition)과 신호방출(signal output)에 직접적인 영향을 줌으로써 전립선암의 진행을 촉진시키는 작용을 한다고 보고했다.¹⁴

이처럼 콜레스테롤은 분자단위에서 전립선암의 세포에서 정교하게 작용하며 전립선암의 발병이나 진행에 영향을 준다. 그러나 혈중 콜레스테롤 수치가 전립선암의 임상적, 조직병리학적 지표들과 어떠한 상관관계가 있는지는 또 다른 문제일 것이다. Fiorenza 등¹⁵은 혈중 콜레스테롤 수치가 낮을수록 암 발병 위험과의 역의 상관관계가 있다고 보고한 바 있으나, 전립선암에서는 유의하지 않았다. 또, Bravi 등¹⁶은 고콜레스테롤혈증이 전립선암의 발생과 유의한 상관관계가 있다고 보고했다. 이는 분자수준의 연구에서 콜레스테롤의 상승은 전립선암의 진행을 유발한다는 가설과 흐름을 같이 한다고 볼 수 있다. 그러나 혈중 콜레스테롤 수치가 전립선암의 임상적, 병리적 특성에 미치는 영향에 대해서는 아직 이견이 많은 상태로 이러한 관계를 알아보는 것이 본 연구의 목적이다. 콜레스테롤과 암의 발생과의 상관관계는 전립선암뿐만 아니라 다른 여러 종류의 암에 대해서 많은 연구가 시행되었고, 보고자들마다 다양한 결과를 보고하였다. Michaud 등¹⁷은 동물성 지방 섭취가 전립선암의 발생과 관련이 있고, 또 전립선암의 원격전이로의 진행과도 연관된다고 보고했다. Jarvinen 등⁴은 콜레스테롤 섭취와 암발병 위험은 유의하게 관련이 있다고 보고했다. Kaplan 등⁵은 뇌종양과 콜레스테롤과의 연구에서 콜레스테롤 수치가 낮으면 암발병 위험이 커진다고 보고하기도 했다. 위에서 언급한 바와 같이 Fiorenza 등¹⁵은 다른 요인들이 배제된 상태에서 암은 인간에서 혈중 콜레스테롤 수치를 낮춘다고 보고했다. 혈중 콜레스테롤과 관련된 보고들은

혈중 콜레스테롤 수치와 암발병 위험과는 유의한 상관관계가 없다고 보고하였다.⁶⁻⁹ 이번 연구에서 전체 환자를 대상으로 조직병리학적 지표들과의 분석에서는 혈중 콜레스테롤 수치가 높을수록 신경주위를 침범하는 경향을 보였다. 그러나 유사한 T병기의 환자를 대상으로 분석했을 때, 상대적으로 저병기인 T2의 환자들에서 혈중 콜레스테롤 수치가 증가할수록 신경주위 침범의 빈도도 증가하는 경향이 관찰되었고, 유사한 총 전립선특이항원 수치의 환자를 대상으로 분석했을 때, 총 전립선특이항원 수치 4ng/dl 이상 10ng/dl 미만인 환자에서 혈중 콜레스테롤 수치가 증가할수록 신경주위 침범의 빈도도 증가하는 경향이 관찰되었다. 또, 유사한 Gleason 점수의 환자를 대상으로 분석했을 때, Gleason 점수에 관계없이 혈중 콜레스테롤 수치와 신경주위 침범의 빈도의 연관성이 관찰되었으며, 그 인과관계의 분석을 위해 시행한 다변량 로지스틱 회귀분석에서 T병기, 총 전립선특이항원 수치, Gleason 수치 등을 통제하고 분석했을 때에도 혈중 콜레스테롤 수치의 신경주위 침범은 유의한 연관성이 있었다. 다만, 대상환자의 수가 70명으로 다소 적고, T3, T4의 고병기의 환자에서나 총 전립선 특이항원 4ng/dl 미만, 10ng/dl 이상의 환자에서처럼 그 연관성이 통계적으로 의미 있는 결과를 보이지 않은 부분에 대해서는 더 많은 환자를 대상으로 추가적인 연구가 도움이 될 것으로 생각한다. 이번 연구에서 혈중 콜레스테롤과 의미있는 관련이 있다는 결과를 얻은 신경주위 침범은 전립선암의 특징적인 병리학적 소견으로 Villiers 등¹⁸은 이를 피막을 통과해 전립선 밖으로 암이 퍼져나가는 방법이라고 했다. 또, de la Taille 등¹⁹은 대상환자의 24%에서 술 전 전립선생검에서 신경주위 침범이 관찰되었고, 생화학적 재발에 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다고 보고했다. 또 Ozcan²⁰은 근치적 전립선절제술 표본에서의 신경주위 침범이 전립선암에서의 중요한 예후인자라고 보고했다. 신경주위 침범이 전립선암 환자에서 독립된 예후인자라는 주장에 대해서는 이견이 있고, 계속 연구되고 있다.¹⁸⁻²⁰ 이번 연구에서는 15명(21.4%)의 환자에서 신경주위 침범이 관찰되었고 이는 de la Taille 등¹⁹의 보고와 유사한 결과이다. 병리학적인 신경주위 침범이 생화학적 재발에 영향을 미치는 다른 인자들과 연관있는 것으로 생각되고, 수술 전 혈중 콜레스테롤 수치는 신경주위 침범과 관련있는 것으로 생각되어 근치적 전립선절제술을 시행한 환자에서 이를 고려하여야겠다. 혈중 콜레스테롤에 영향을 주는 HMG-CoA (3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A) 환원효소 억제제가 암의 발병을 억제한다는 보고들이 있는데, 콜레스테롤의 암에 대한 영향이 연구되는 시점에서 차후 전립선암의 예방에 관련한 연구도 고려해야 할 것이다.²¹⁻²³ 또, 이번 연구는 근치적 전

립선 절제술을 시행한 원격전이 없는 전립선암 환자에서 시행한 연구이므로 진행한 전립선암 환자를 포함한 전립선암 환자를 대상으로 혈중 콜레스테롤과 전립선암의 관계에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

근치적 후치골 전립선 절제술을 시행받은 환자에서 혈중 콜레스테롤 수치가 높을수록 생화학적 재발의 지표 중의 하나인 신경 세포주위 침범을 잘 하는 경향을 보였다. 특히, 병리학적 T2병기, 총 전립선특이항원 수치 4ng/dl 이상 10ng/dl 미만의 전립선에 국한된 전립선암 환자에서 연관성은 좀 더 의미가 있었다. 반면, 혈중 콜레스테롤 수치는 병리학적 T병기, 총 전립선특이항원 수치, Gleason 점수 및 피막 침범, 혈관 침범, 림프관 침범여부에는 통계적으로 유의한 영향은 없는 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol* 1999;161:152-5
2. De Stefani E, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H, Ronco A. Influence of dietary levels of fat, cholesterol, and calcium on colorectal cancer. *Nutr Cancer* 1997;29:83-9
3. Horn-Ross PL, Morrow M, Ljung BM. Diet and the risk of salivary gland cancer. *Am J Epidemiol* 1997;146:171-6
4. Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Rissanen H, Heliovaara M. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2001;85:357-61
5. Kaplan S, Novikov I, Modan B. Nutritional factors in the etiology of brain tumors: potential role of nitrosamines, fat, and cholesterol. *Am J Epidemiol* 1997;146:832-41
6. Wu Y, Zheng W, Sellers TA, Kushi LH, Bostick RM, Potter JD. Dietary cholesterol, fat, and lung cancer incidence among older women: the Iowa Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:395-400
7. Veierod MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of lung cancer: a prospective study of 51,452 Norwegian men and women. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:540-9
8. Chen H, Ward MH, Tucker KL, Graubard BI, McComb RD, Potischman NA, et al. Diet and risk of adult glioma in Eastern Nebraska, United States. *Cancer Causes Control* 2002;13:647-55
9. Smith-Warner SA, Ritz J, Hunter DJ, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, et al. Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:987-92
10. Klassen AC, Platz EA. What can geography tell us about prostate cancer? *Am J Prev Med* 2006;30(Suppl 2):S7-15
11. Kuller LH. Dietary fat and chronic disease: epidemiologic overview. *J Am Diet Assoc* 1997;97(Suppl 7):S9-15
12. Swyer G. The cholesterol content of normal and enlarged prostates. *Cancer Res* 1942;2:372-5
13. Zhuang L, Kim J, Adam RM, Solomon KR, Freeman MR. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts. *J Clin Invest* 2005;115:959-68
14. Keller RK, Arnold TP, Fliesler SJ. Formation of 7-dehydrocholesterol-containing membrane rafts in vitro and in vivo, with relevance to the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 2004;45:347-55
15. Fiorenza AM, Branchi A, Sommariva D. Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:141-5
16. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Montella M, et al. Self-reported history of hypercholesterolaemia and gallstones and the risk of prostate cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1014-7
17. Michaud DS, Augustsson K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willet WC, Giovannucci E. A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2001;12:557-67
18. Villers AA, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;142:763-8
19. de la Taille A, Rubin MA, Bagiella E, Olsson CA, Buttyan R, Burchardt T, et al. Can perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy? *J Urol* 1999;162:103-6
20. Ozcan F. Correlation of perineural invasion on radical prostatectomy specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. *Eur Urol* 2001;40:308-12
21. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2184-92
22. Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, Richel DJ, Guchelaar HJ. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol* 2004;22:2388-94
23. Blais L, Desgagne A, LeLorier J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:2363-8