

# 삼형제에서 발생한 가족성 전립선암

## Familial Prostate Cancer in Three Brothers

Sung Han Kim<sup>1</sup>, Kang Su Cho, Kyung Seok Han, Jae Young Joung, Ho Kyung Seo, Jinsoo Chung, Hee Ok Pak<sup>2</sup>, Weon Seo Park<sup>3</sup>, Kang Hyun Lee

From the Urologic Oncology Clinic, National Cancer Center, Goyang, <sup>1</sup>Department of Urology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, <sup>2</sup>Gachon University of Medicine and Science, <sup>3</sup>Department of Pathology, National Cancer Center, Goyang, Korea

We treated a family of 3 brothers with prostate cancer, which is the first report of familial prostate cancer in Korea. Prostate cancer was diagnosed in the first brother with a prostate-specific antigen (PSA) level of 12.70 ng/ml at the age of 68 years. He underwent a radical retropubic prostatectomy (RRP); the cancer was pathologically staged to T<sub>2c</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. He received adjuvant hormonal therapy postoperatively. Three years later, prostate cancer was diagnosed in the third brother at the age of 61 years with a high PSA level of 4.45 ng/ml. He underwent RRP, which revealed the pathological stage to be T<sub>2c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. Three months later, the second brother, who had visited our hospital for lower urinary tract symptoms and for a PSA screening test was diagnosed with prostate cancer at the age of 60 years (PSA level of 3.96 ng/ml). He also underwent RRP, and his cancer was staged pathologically as T<sub>2c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. (*Korean J Urol* 2009; 50:195-198)

**Key Words:** Prostatic neoplasms, Siblings

전립선암의 유병률이 높은 미국과 유럽에서는 유전성 혹은 가족성 전립선암에 대한 증례가 증가하면서 유전자를 포함하는 연구가 진행되고 있다.<sup>1-3</sup> 최근 국내에서도 prostate-specific antigen (PSA) 검사의 도입, 연령의 고령화, 생활습관의 서구화 등으로 전립선암의 발생률이 빠르게 증가하고 있으나 현재까지 유전성 혹은 가족성 전립선암에 대한 보고는 없다. 저자들은 한 가계의 삼형제 모두에서 전립선암이 발생한 경우를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

### 증 례

3남 3녀의 삼형제 중 첫째인 65세 환자는 2004년 3월 검진 목적으로 시행한 PSA level이 12.70 ng/ml로 측정되어 시행한 경직장 전립선 초음파를 이용하여 조직검사를 시행하였으며 Gleason score 7 (4+3)의 전립선암으로 진단되었다. 전립선 자기공명촬영 (prostate MRI; pMRI) 및 뼈스캔 (bone scan; BS) 검사에서 국소 전립선암으로 추정되어 근치적 후

치골전립선절제술 (radical retropubic prostatectomy; RRP)을 시행 받고 최종 병기 pT<sub>2c</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>로 진단되어 GnRH agonist를 이용하여 보조적 호르몬 요법을 15개월 시행하였으며, 현재 수술 후 49개월째 PSA 0.10 ng/ml 미만으로 재발 없이 추적관찰 중이다. 2007년 2월 형제 중 셋째인 60세 환자는 건강검진에서 PSA 수치가 4.45 ng/ml로 증가되어 시행한 외부병원 전립선 초음파 및 조직검사에서 Gleason score 6 (3+3)으로 진단받고 기타 pMRI와 BS에서 이상 소견 없어 RRP를 시행 받았다. 최종 병기는 pT<sub>2c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>로 현재 수술 후 12개월째 PSA 0.10 ng/ml 미만으로 추적관찰 중이다. 삼형제 중 차남인 61세 환자는 1년 전부터 하부요로증상으로 외부병원에서 전립선비대증으로 진단받고 doxazosin을 복용중인 환자로 2006년 7월 PSA 수치가 높아 전립선 조직검사를 시행하였지만 음성으로 나왔다. 이후 전립선비대증으로 추적관찰 중인 환자는 2007년 3월 시행한 PSA 추적검사에서 3.96 ng/ml로 나와 경직장 전립선 초음파 검사를 시행하였고 전립선 우엽에서 저음영의 결절이 발견되어 조직검사를 시행

Korean Journal of Urology  
Vol. 50 No. 2: 195-198 February  
2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.2.195

국립암센터 비뇨기종양클리닉,  
<sup>1</sup>서울대학교 의과대학  
비뇨기과학교실, <sup>2</sup>가천의과학대학교,  
<sup>3</sup>국립암센터 병리과

김성한<sup>1</sup> · 조강수 · 한경석  
정재영 · 서호경 · 정진수  
박희욱<sup>2</sup> · 박원서<sup>3</sup> · 이강현

Received : July 24, 2008  
Accepted : October 13, 2008

Correspondence to: Kang Hyun Lee  
Urologic Oncology Clinic,  
National Cancer Center, 111,  
Jungbalsan-ro, Ilsandong-gu,  
Goyang 410-769, Korea  
TEL: 031-920-1505  
FAX: 031-920-1520  
E-mail: uroonco@ncc.re.kr

© The Korean Urological Association, 2009

Table 1. Patients' characteristics

No.	Age at diagnosis (years)	PMHx.	Preop. PSA (ng/ml)	Pathologic stage	GS	Treatment	Status	F/U (months)
1st	68 (2004)	DM	12.70	pT <sub>2c</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	4+3	RP&HT	BCR (-)	49
2nd	60 (2007)	BPH	3.96	pT <sub>2c</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	3+3	RP	BCR (-)	10
3rd	61 (2007)	HTN, Herniorrhaphy	4.45	pT <sub>2c</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	3+3	RP	BCR (-)	13

PMHx: past medical history, DM: diabetes mellitus, BPH: benign prostatic hyperplasia, HTN: hypertension, PSA: prostatic specific antigen, GS: Gleason score, RP: radical prostatectomy, BCR: biochemical recurrence, HT: adjuvant, F/U: follow-up duration

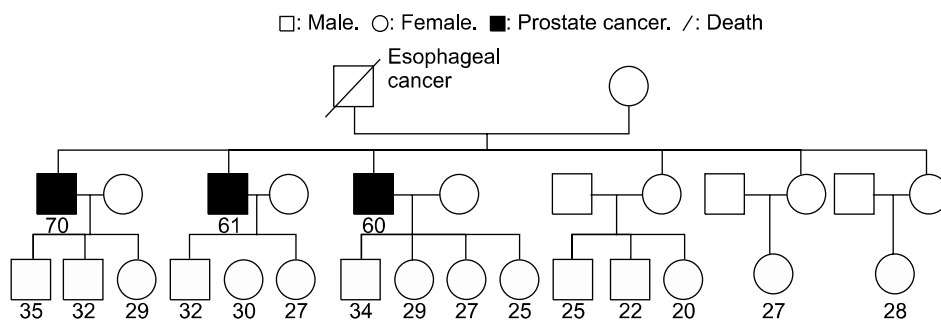


Fig. 1. Three brothers' familial pedigree.

하였다. GS 6 (3+3)의 전립선암이 진단되어 본원으로 전원되어 근치적 후치골전립선절제술을 시행 받았고 최종병기는 T<sub>2c</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>로 나와 현재 술 후 10개월째로 PSA 0.10 ng/ml 미만으로 추적 관찰 중에 있다. 이들 삼형제 각각 환자의 임상상 특징 및 조직학적 검사는 Table 1과 같으며 이들의 가계도를 분석한 결과 이들의 아버지가 식도암으로 사망한 것 이외에는 가족들의 특이한 병력은 발견할 수 없었다 (Fig. 1).

## 고 찰

전립선암을 일반적으로 분류할 때 크게 산발형 (sporadic type), 가족형 (familial type), 유전형 (hereditary) 3가지로 나눌 수 있다. 전체 전립선암 중 85%에 해당하는 산발형은 전립선암의 가족력이 없는 경우를 말하며, 가족형 전립선암은 1명 이상의 전립선암 가족력이 있는 경우를 지칭하며, 유전형 전립선암은 가족형 전립선암의 일부분으로 연속적인 3대에 걸쳐 3명 이상의 전립선암 환자가 있거나 2명 이상이 55세 이하에서 전립선암으로 진단된 경우로 서구에서는 이들 가족형과 유전형이 전체 전립선암의 15%를 차지한다.<sup>14</sup>

가족형 전립선암은 전립선암이 많은 미국과 유럽에서 20세기 중반부터 관심을 갖기 시작하여 1960년에 Woolf<sup>5</sup>는 직계가족에서 전립선암 환자가 있었다면 전립선암이 발병할 확률이 더 높다고 보고했으며 여러 case-control study, twin study, 그리고 cohort study들을 통해 전립선암에 걸린 가족

들의 수가 많을수록 전립선암의 발병 연령이 더 낮고 발병률은 더 높다는 것이 밝혀졌다.<sup>6,7</sup>

Steinberg 등<sup>2</sup>은 640명의 일반 전립선암 환자와 691명의 전립선암의 가족력이 있는 환자들을 비교한 결과 아버지나 형제들이 전립선암에 걸리는 확률이 일반 전립선암군에서는 8%인데 비해 가족력이 있는 군에서는 15%로 유의한 차이를 보여 가족 중에 전립선암에 걸린 사람들이 많을수록 그 가족의 나머지 구성원들이 전립선암에 걸릴 확률이 더 높다고 말하였다. Spitz 등<sup>3</sup>도 그의 연구에서 전립선암 발병률이 일반군에서 5.7%인데 비해 가족력이 있는 군에서는 13%로 의미 있게 높다고 보여주었고 아버지나 형제가 전립선암에 걸렸을 경우 자신이 전립선암에 걸릴 확률이 2.4배 정도 높아진다고 말하였다. 또한 Bratt<sup>6</sup>은 아버지나 형제 중 한 명이 60세 이전에 전립선암에 걸린 경우 본인이 암에 걸릴 확률은 정상군 (8%)보다 3배 정도 높은 20% 정도이고, 아버지와 1명의 형제가 전립선암에 걸렸을 경우 그 위험도는 4배 (30%)로 증가하며 유전성 전립선암의 유전자를 가진 경우는 5배의 상대적 위험도와 35-45%의 발병 위험 확률을 가진다고 발표하였다. 그러므로 전립선암 가족력이나 유전성 인자를 가진 이들은 일반군보다 전립선암에 걸릴 확률이 더 높아 조기에 공격적으로 PSA 선별검사의 대상이 되어 40세나 50세부터 일찍 검사를 시작해야 한다고 알려져 있다.<sup>8,9</sup>

하지만 전립선암 환자들에 있어 가족력의 유무는 임상적 병기나 병리학적 병기나 진단 당시 나이 사이에는 차이가

없다고 Steinberg 등<sup>2</sup>은 보고하였다. Carter 등<sup>1</sup>도 가족력이 있는 군에서 진단 당시의 나이가 약간 어린 것을 제외하고는 임상양상이나 조직학적 병기에는 큰 차이가 없다고 보고하였다. 이번 3형제의 증례에서도 이들의 진단 당시의 나이는 평균 62세로 한국에서의 전립선암 평균 발병나이와 큰 차이는 없었으며<sup>9</sup> 일반 전립선암의 조직병리결과와 뚜렷하게 구별되는 특징적인 병리학적 차이는 보이지 않았다.

최근에 많은 연구들에서 유전형 전립선 암과 관련된 유전자들을 찾기 위한 노력들이 활발히 진행되고 있으며 Gillanders 등<sup>10</sup>은 전립선암을 유발하는 주요 유전자에 대한 연구에서 유전형 전립선암은 열성으로 또는 X 유전자와 관련 있는 유전방식으로 전달된다고 보고하였다. 또한 이제까지 여러 연구에서 밝혀진 유전형 전립선암과 관련된 유전자들로는 chromosome 1q24-25인 RNase L/HPC1, 17p11 ELAC2/HPC2, 8p22-23인 SR-A/MSR1, 22q12.1인 CHEK2, 13q12.3인 BRCA2, 7q21.3인 PON1, 3p26.2인 OGG1, 그리고 19p13인 MIC1 등 8가지가 있고, 이들 중 HPC1, 2가 대표적인 유전자다.<sup>4</sup> 그 외에도 다른 가족형 연구에서 보고한 예비 유전형 유전자들로는 1q42.2-43인 PCAP, 1p36인 CAPB, and Xq27-28 등이 있지만 이들은 아직 확실히 검증되진 않았다.

앞서 언급한 HPC1은 유전성 전립선암을 나타내는 대표적인 유전자로 알려져 있으며 유전성 전립선암을 가진 가족들의 유전자 게놈 스캔과 linkage analysis로 밝혀졌다. 이후로 나온 연구들은 HPC1 유전자가 항바이러스 작용과 전구세포 괴사효소인 RNase L을 coding하는 유전자임을 밝혀냈다. 즉 RNase L 효소는 항바이러스 효과로 바이러스의 증식을 막고 단백질 합성과정을 방해하며 caspase 효소를 매개로 한 세포괴사 기전에 관여한다. 즉 RNase L 효소의 기능이 저하되면 세포괴사가 저해되고 이런 유전자를 가진 전립선 세포들은 결국에는 전립선암으로 변한다. HPC1 유전자가 드문 상염색체 우성 (autosomal dominant) 유전자로 high penetrance의 성격을 가지며 모든 전립선암 발생과 관련된 유전자는 아니지만 이 유전자를 가진 사람들에서는 전립선암이 많이 발생하고 있다.

HPC1 유전자 이외에 SR-A/MSR1과 MIC1들은 염증 반응

매개체들과 연관된 생물학적 기능을 가진다. 염증 반응에 관여하는 대식세포의 활동에 관여하여 세포괴사된 세포들을 대식세포가 청소하도록 대식세포에 영향을 미치는 여러 매개체들에 관여한다. PON1은 paraoxonase 효소들의 작용에 관여하는 유전자로 체내의 지용성 발암성 물질인 유리기 (free radical)와 유기인산 복합체들을 해독하는 효소들에 관여한다. CHEK2, BRCA2, OGG1은 DNA 복구에 관여하는 유전자들이다. 마지막으로 ELAC2/HPC2는 아직 확실히 알려져 있지 않지만 미성숙 고환에서 많이 관찰되고 germline proliferation, tRNA endoribonuclease의 활동성 등과 관련이 있다고 알려져 있다.

이 연구의 환자들 중 마지막으로 전립선암이 진단된 둘째 형제 환자에서는 BRCA2 유전자 검사를 시행하였으나 변이를 관찰할 수 없었다 (Table 2). BRCA2 유전자는 앞서 언급했듯이 dsDNA 손상 시 복구하는 기전에 관여하는 유전자다. 많은 가족성 암 환자들에서 발견되는 tumor suppressor gene의 변이는 암에 걸릴 위험을 높이는 것으로 알려져 있으며 BRCA1과 BRCA2가 이런 tumor suppressor gene들이다. 이 유전자들은 세포의 과잉 성장을 막아주는 negative regulator 기능의 tumor suppressor gene들로 암이 발생하는 과정을 tumor suppressor gene의 two-hit model로 설명하고 있다. Negative regulator인 tumor suppressor gene이 한번은 germline 에서 allele loss나 allele imbalance 등의 어떤 요인에 의해 불활성화 상태가 된 wild type allele로 존재하다가 또 한 번의 hit으로 암 발생이 시작된다는 Knudson의 two hit model은 BRCA1과 BRCA2의 암 발생기전으로 알려져 있으며 BRCA1은 BRCA2와는 다르게 유방암과 난소암을 동반한 유전성 암 증후군에 관여하는 유전자이고 BRCA2는 전립선암과 관련된 유전자로 알려져 있다.

이번 증례에서는 대표적인 HPC1 유전자를 포함하여 기타 유전자들의 변이에 대한 유전 정보와 관련해서는 검사 방법의 한계와 경제적인 문제 등으로 시행할 수는 없었지만 한국에서 처음으로 3명의 형제 모두에서 전립선암이 발견된 점과 가족성 전립선암의 정의에 합당한 가족력을 가졌다는 점에서 의의를 찾을 수 있겠다. 그리고 전립선암 환

**Table 2.** Molecular genetic analysis of BRCA2 gene mutation by PCR and direct sequencing in genomic DNA isolated from peripheral blood leukocytes

Exon number	NT number	Codon number	Base change	Amino acid change	Designation	Variation type
11 <sup>a</sup>	3,624	1,132	A>G	Lys>Lys	K1132k	Synonymous polymorphism
14 <sup>a</sup>	7,470	2,414	A>G	Ser>Ser	S2414S	Synonymous polymorphism

<sup>a</sup>: observed genetic variations of exons of among 28 exons of BRCA2 gene (chromosome 13q12.3), PCR: polymerase chain reaction

자들이 빠르게 증가하고 있는 한국에서 가족형 또는 유전성 전립선암 환자들도 점차 증가할 것으로 예상되므로 향후 이에 대한 linkage analysis 및 genetic predisposition 등의 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Carter BS, Bova GS, Beauty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993;150:797-802
2. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17:337-47
3. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol* 1991;146:1305-7
4. Klein EA, Platz EA, Thomson IM. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007;2857-8
5. Woolf CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1960;13:739-44
6. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002;168:906-13
7. Eeles RA, Dearnaley DP, Arden-Jones A, Shearer RJ, Easton DF, Ford D, et al. 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
8. Lee SE. Diagnosis of prostate cancer. *Korean J Urol* 2004; 45:197-208
9. Hwang KH, Chung MK. Screening for prostatic cancers in Korean. *Korean J Urol* 1995;36:1062-70
10. Gillanders EM, Xu J, Chang BL, Lange EM, Wiklund F, Bailey-Wilson JE, et al. Combined genome-wide scan for prostate cancer susceptibility genes. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1240-7