

투명 신세포암의 예후인자로서의 Caveolin-1과 Ki-67의 면역조직화학적 발현

Caveolin-1 and Ki-67 Expression as Prognostic Factors in Clear Cell Carcinoma of the Kidney

Byung Hoon Kim, Chun Il Kim¹, Choal Hee Park¹

From the Dalseong-gun Public Health Center, ¹Department of Urology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Caveolin-1 is proposed to represent a novel tumor suppressor protein and expression of recombinant caveolin-1 is sufficient to restrict the growth potential of transformed cells isolated from primary tumors of the breast, lung, and ovaries. We examined the relationship of caveolin-1 and Ki-67 expression to clinicopathological variables in patients with clear cell carcinomas of the kidney.

Materials and Methods: We examined caveolin-1 and Ki-67 expression in 119 clear cell carcinomas of the kidney using immunohistochemistry, and analyzed its relationship with tumor size, nuclear grade, TNM stage, vascular invasion, capsular invasion, metastasis, and metachronous metastasis were investigated.

Results: Of the 119 tumors analyzed, lymph node and distant metastasis (synchronous metastasis: 7, metachronous metastasis: 15) occurred in 3 and 22 cases, respectively. Caveolin-1 expression correlated with the T stage ($p=0.004$), TNM stage ($p=0.013$), metastasis ($p=0.013$), and metachronous metastasis ($p=0.001$). Ki-67 expression correlated with the T stage ($p=0.041$), nuclear grade ($p=0.011$), and vascular invasion ($p=0.043$). Caveolin-1 and Ki-67 expression showed similar changes, but there was no statistical significance ($p=0.050$).

Conclusions: Caveolin-1 is expressed frequently in patients with metachronous metastasis, and may predict metastasis after surgery for clear cell carcinoma of the kidney. (*Korean J Urol* 2008;49:99-106)

Key Words: Clear cell renal carcinoma, Caveolin 1, Ki-67 antigen

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 2 호 2008

달성군보건소, ¹계명대학교 의과대학
비뇨기과학교실

김병훈 · 김천일¹ · 박철희¹

접수일자 : 2007년 10월 30일
채택일자 : 2008년 1월 14일

교신저자: 박철희
계명대학교 동산의료원 비뇨기과
대구시 중구 동산동 194번지
☎ 700-712
TEL: 053-250-7642
FAX: 053-250-7643
E-mail: chp@dsmc.or.kr

서 론

신장에 국한된 신세포암이 근치적신적출술을 통해 완치를 기대할 수 있는 반면, 전이된 신세포암은 다른 장기와의 암과 달리 항암치료나 방사선치료, 호르몬치료를 잘 반응하지 않는다. 이러한 전이된 신세포암의 치료에 interferon, interleukin-2 등을 이용한 면역치료법이 시도되었으나 반응률은 15-20%로 높지 않았고, 최근에 관심이 고조되고 있는 vascular endothelial growth factor (VEGF) tyrosine kinase inhibitor를 이용한 표적치료는 면역치료법보다는 성적이 우수한 것으로 알려져 있으나 아직 3상 임상연구가 진행 중에

있다. 이렇듯 아직 수술적 치료 외에는 효과적인 치료방법이 없는 신세포암의 경우, 다른 조직의 종양에 비해 수술 재발 및 원격전이에 대한 조기발견이 더욱 중요하며, 나아가 재발 및 전이가능성을 미리 예측하고 이에 따른 적절한 수술 후 추적관찰방법의 모색이 필요하게 되었다.

Caveolin-1은 분자운반, 세포유착, 신호전달과 소포운반에 관여하는 미세구조인 소포(caveolae)를 구성하는 주요단백질로 종양, 당뇨병, 알츠하이머 병, 근 위축 등의 질환에서의 발현이 보고되었다.¹ 과거에 caveolin-1은 종양억제유전자의 역할을 하는 것으로 생각되었으나 최근 연구에서는 전립선, 유방, 방광암 등에서 caveolin-1의 발현이 종양의 진행과 전이에 연관되는 것으로 밝혀졌으며, 현재 다른 여러

종양에 대해서도 지속적인 연구가 진행 중에 있다.^{2,3}

이에 저자들은 투명신세포암에서 예후인자로서 caveolin-1의 면역조직화학적 발현의 유용성을 알아보기 위해 caveolin-1의 발현 정도와 임상병리학적 변수와의 연관성을 비교하고 이를 중앙특이단백질 Ki-67의 발현과 비교하여 평가해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구재료

1993년 1월부터 2004년 1월까지 본원에서 신종양으로 근치적 신절제술을 시행한 158례 중 6개월 이상 추적관찰이 가능했던 투명 신세포암 119례를 대상으로 하여 caveolin-1과 Ki-67의 발현을 TNM병기, 핵분화도, 혈관침범, 피막침습 여부, 전이, 술 후 전이, 생존 여부 등과 비교하였다.

평균 나이는 56세 (19-83)이며, 평균 추적기간은 56개월 (9-145)이었다. 모든 환자는 근치적 신절제술을 시행하였다. 림프절절제술을 위해 신주위 림프절을 일상적으로 제거하였고, 수술 시 커진 림프절이 있으면 동측 림프절절제와 함께 반대 측 혈관과 신문부주위의 림프절절제도 시행하였다.

2. 면역조직화학 염색 방법

1) Caveolin-1 단클론 항체를 이용한 면역조직화학 염색 방법: 4 μ m 두께로 박절한 조직절편을 3-aminopropyltriethoxysilane이 도포된 유리슬라이드에 부착한 후 실온 (20-25°C)에서 100% xylene에 5분간 2번 부란하여 탈파라핀화시킨 후 100%, 95%, 90%, 80% 알코올에서 차례대로 각각 5분간 함수 과정을 거친 후 증류수에서 5분간 수세하였다. 내인성 과산화효소를 억제시키기 위하여 15mmol/l의 sodium azide (NaN₃)를 함유한 0.3% 과산화수소수로 10분간 처리하고 증류수로 수세하였다. 항원성 회복을 위하여 citrate buffer (0.01M, pH 6.0)에 담가 6분간 두 차례 극초단파 (microwave)로 가열하여 실온에서 냉각시킨 후 phosphate buffered saline (PBS)로 5분간 2번 수세하였다. 일차항체인 caveolin-1 단클론항체 (BD Biosciences, San Diego, USA)를 1:50로 희석하여 슬라이드당 40 μ l을 37°C에서 1시간 동안 반응시킨 후 PBS로 5분간 2번 수세하였다. 이차항체인 biotinylated link antibody (DAKO, Carpinteria, USA)로 37°C에서 15분간 반응시켜서 PBS로 수세하고 streptavidin biotin complex (DAKO, Carpinteria, USA)로 37°C에서 15분 동안 반응시켰다. Immidazole buffer와 3,3-diaminobenzidine tetrachloride (DAB) chromogen (DAKO, Carpinteria, USA)을 1:1로 혼합하여 발색시킨 후 수세하고 Mayer's hematoxylin으로 대조염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

2) Ki-67 단클론 항체를 이용한 면역조직화학 염색 방법:

4 μ m 두께로 박절한 조직절편을 3-aminopropyltriethoxysilane이 도포된 유리슬라이드에 부착한 후 실온 (20-25°C)에서 100% xylene에 5분간 2번 부란하여 탈파라핀화시킨 후 100%, 95%, 90%, 80% 알코올에서 차례대로 각각 5분간 함수 과정을 거친 후 증류수에서 5분간 수세하였다. 내인성과 산화효소를 억제시키기 위하여 15mmol/l의 sodium azide (NaN₃)를 함유한 0.3% 과산화수소수로 10분간 처리하고 증류수로 수세하였다. 항원성 회복을 위하여 citrate buffer (0.01M, pH 6.0)에 담가 6분간 두 차례 극초단파로 가열하여 실온에서 냉각시킨 후 PBS로 5분간 2번 수세하였다. 일차항체인 Ki-67 단클론항체 (Novocastra, New Castle, UK)를 1:25로 희석하여 슬라이드당 40 μ l을 37°C에서 1시간 동안 반응시킨 후 PBS로 5분간 2번 수세하였다. 이차항체인 biotinylated link antibody (DAKO, Carpinteria, USA)로 37°C에서 15분간 반응시켜서 PBS로 수세하고 streptavidin biotin complex (DAKO, Carpinteria, USA)로 37°C에서 15분 동안 반응시켰다. Immidazole buffer와 3,3-diaminobenzidine tetrachloride (DAB) chromogen (DAKO, Carpinteria, USA)을 1:1로 혼합하여 발색시킨 후 수세하고 Mayer's hematoxylin으로 대조염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

3. 결과 판정

신세포암의 병기는 1997년 개정된 TNM system으로 분류하였고,⁴ H&E 염색을 실시한 슬라이드를 판독하여 핵분화도, 혈관침범, 피막침습 여부 등을 평가하였다.

Caveolin-1과 Ki-67의 면역조직화학염색 결과는 두 명의 병리학자에 의해 독립적으로 평가되었다. Caveolin-1은 세포질과 세포막에 염색되었으며, 저자들은 염색이 되지 않은 경우를 Grade I, 50% 미만의 종양세포가 염색이 되는 경우를 Grade II, 50% 이상의 종양세포가 염색이 되는 경우를 Grade III라 정의하였다 (Fig. 1). Ki-67은 핵이 염색되는 경우를 양성으로 판정하였으며, 전체 종양세포의 5% 미만이 염색되는 경우를 Grade I, 5-15%가 염색되는 경우를 Grade II, 15% 이상 염색되는 경우를 Grade III라 하였다 (Fig. 2).

핵분화도는 Fuhrman's nuclear grading system을 따라 분류하였는데,⁵ 이에 따라 핵의 크기가 10 μ m 이하인 경우를 Grade I, 11-15 μ m를 Grade II, 16-20 μ m를 Grade III, 20 μ m 이상이며 pleomorphism이 현저하거나 방추형의 세포가 관찰되는 경우를 Grade IV로 하였다.

술 후 전이 여부와 생존 여부는 병력지를 통해 확인했으며, 전화통화를 통해 이들의 현재 상태를 재확인하였다.

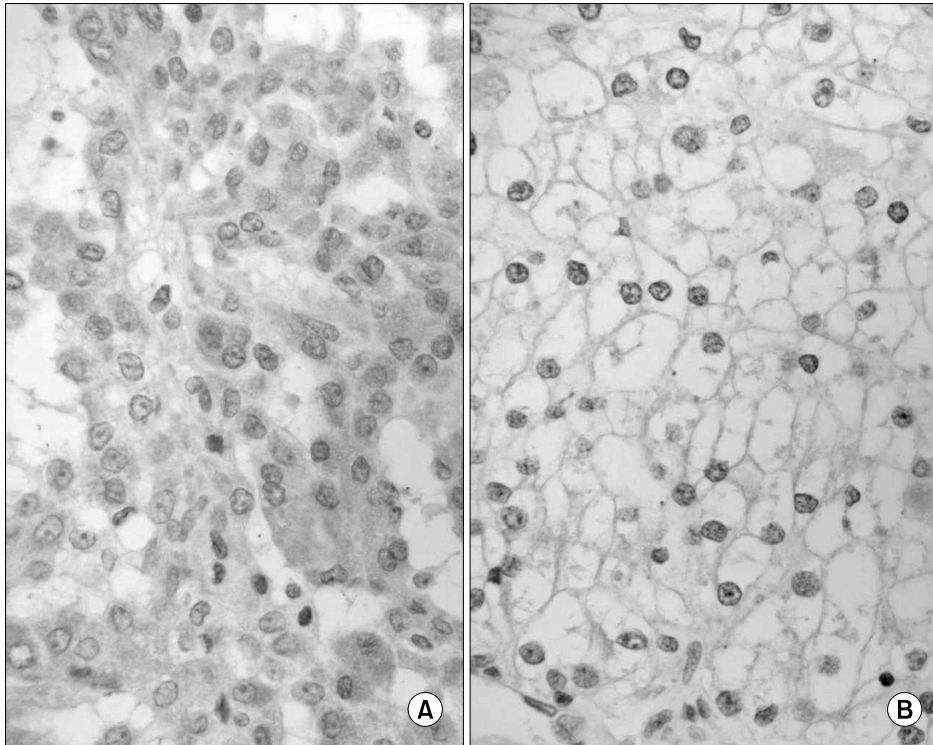


Fig. 1. Immunohistochemical staining for caveolin-1 is based on the presence of cytoplasmic (A) and/or membranous (B) staining.

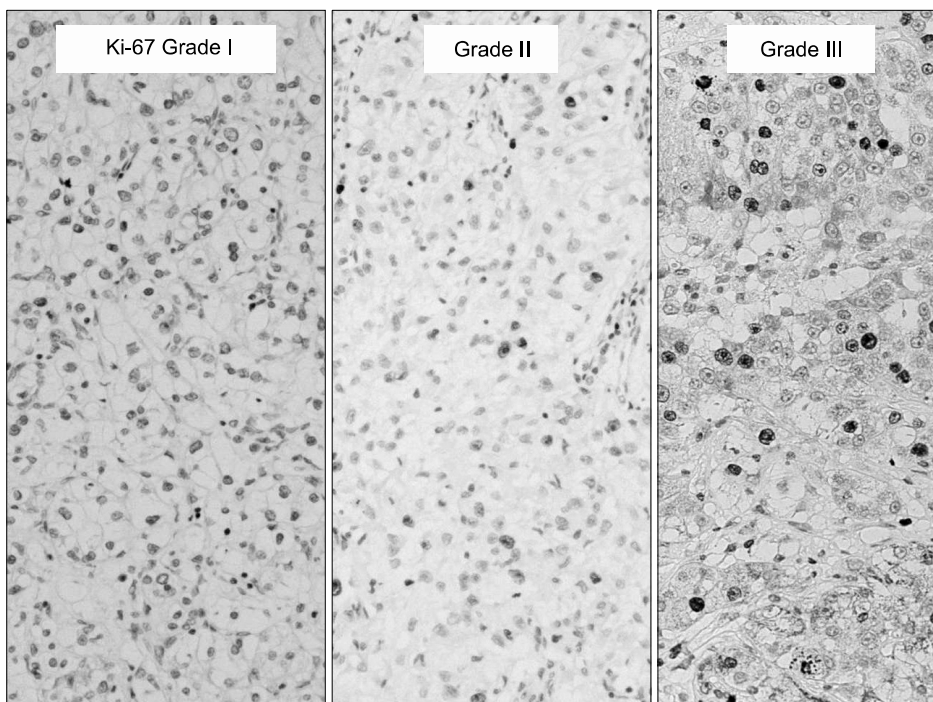


Fig. 2. Immunohistochemical staining for Ki-67 is based on the presence of nuclear staining. Grade I: nuclear staining detected in less than 5% of tumor cells. Grade II: nuclear staining observed in more than 5% and less than 15% of tumor cells. Grade III: nuclear staining observed in more than 15% of tumor cells.

4. 통계학적 분석

통계분석으로 caveolin-1과 Ki-67의 각 예후인자와의 상관관계는 chi-square test를 이용하였고, 각 예후인자에 대한

caveolin-1과 Ki-67의 관련성 정도는 Pearson correlation test를 이용하여 분석하였다. Caveolin-1과 Ki-67 사이의 상관관계는 ANOVA test로 분석하였으며, p값이 0.05 미만일 때 통계학적 의의가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

119례의 환자 중 23례 (19.3%)가 사망하였으며 평균 사망 기간은 술 후 41개월 (9-102)이었다. 25례 (21.0%)에서 전이가 있었으며, 이 중 근치적 신절제술 시행 당시 발견된 림프 절전이가 3례, 타장기 전이가 7례였다. 15례는 술 후 평균 36개월 (7-90)에 전이가 발견되었다.

Caveolin-1 발현은 Grade I, II, III가 각각 31례 (26.1%), 54례 (45.4%), 34례 (28.6%)였고, Ki-67 발현은 Grade I, II, III가 각각 43례 (36.1%), 58례 (48.7%), 18례 (15.1%)였다.

Caveolin-1 발현등급이 높은 경우 T병기와 ($p=0.004$)와 TNM병기 ($p=0.013$)가 높게 나타났으며, 전이 ($p=0.013$)와 술 후 전이 ($p=0.001$)의 빈도증가와 통계적으로 유의하였다 (Table 1, 4, 8, 9). 하지만 N, M병기 ($p=0.203$, $p=0.250$), 핵분화도 ($p=0.191$), 혈관침범 ($p=0.101$), 피막침습 ($p=0.572$), 생존율($p=0.073$)과는 통계적인 연관이 없었다 (Table 2, 3, 5-7, 10).

Table 1. Relationship between caveolin-1 and Ki-67 expression and T-stage

Grade	T-stage				p-value*
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	
Caveolin-1					0.004
I (31)	15 (48.4)	8 (25.9)	6 (19.4)	2 (6.5)	
II (54)	39 (72.2)	8 (14.8)	7 (13.0)	0 (0)	
III (34)	12 (35.3)	9 (26.5)	13 (38.2)	0 (0)	
Ki-67					0.041
I (43)	25 (58.1)	8 (18.6)	9 (20.9)	1 (2.3)	
II (58)	37 (63.8)	11 (19.0)	9 (15.5)	1 (1.7)	
III (18)	4 (22.2)	6 (33.3)	8 (44.4)	0 (0)	

*: statistical analysis by chi-square test

Table 2. Relationship between caveolin-1 and Ki-67 expression and N-stage

Grade	N-stage			p-value*
	0 (%)	1 (%)	2 (%)	
Caveolin-1				0.203
I (31)	28 (90.3)	2 (6.5)	1 (3.2)	
II (54)	53 (98.1)	1 (1.9)	0 (0)	
III (34)	31 (91.2)	3 (8.8)	0 (0)	
Ki-67				0.460
I (43)	42 (97.7)	1 (2.2)	0 (0)	
II (58)	54 (93.1)	3 (5.2)	1 (1.7)	
III (18)	16 (88.9)	2 (11.1)	0 (0)	

*: statistical analysis by chi-square test

Ki-67의 발현등급이 높은 경우는 T병기 ($p=0.041$)와 핵분화도 ($p=0.011$)가 높게 나왔으며, 혈관침범 ($p=0.043$)의 증가와도 통계적 유의성이 있었다 (Table 1, 5, 6). 하지만 N, M병

Table 3. Relationship between caveolin-1 and Ki-67 expression and M-stage

Grade	M-stage		p-value*
	0 (%)	1 (%)	
Caveolin-1			0.250
I (31)	27 (87.1)	4 (12.9)	
II (54)	52 (96.3)	2 (3.7)	
III (34)	33 (97.1)	1 (2.9)	
Ki-67			0.378
I (43)	42 (97.7)	1 (2.3)	
II (58)	53 (91.4)	5 (8.6)	
III (18)	17 (94.4)	1 (5.6)	

*: statistical analysis by chi-square test

Table 4. Relationship between caveolin-1 and Ki-67 expression and TNM stage

Grade	TNM stage				p-value*
	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	
Caveolin-1					0.013
I (31)	14 (45.2)	6 (19.4)	6 (19.4)	5 (16.1)	
II (54)	37 (68.5)	8 (14.8)	7 (13.0)	2 (3.7)	
III (34)	12 (35.3)	9 (26.5)	12 (35.3)	1 (2.9)	
Ki-67					0.106
I (43)	25 (58.1)	8 (18.6)	8 (18.6)	2 (4.7)	
II (58)	34 (58.6)	9 (15.5)	10 (17.2)	5 (8.6)	
III (18)	4 (22.2)	6 (33.3)	7 (38.9)	1 (5.6)	

*: statistical analysis by chi-square test

Table 5. Relationship between caveolin-1 and Ki-67 expression and nucleus grade

Grade	Nucleus grade				p-value*
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	
Caveolin-1					0.191
I (31)	2 (6.5)	18 (58.1)	9 (29.0)	2 (6.5)	
II (54)	1 (1.9)	30 (55.6)	18 (33.3)	5 (9.3)	
III (34)	0 (0)	12 (35.3)	16 (47.1)	6 (17.6)	
Ki-67					0.011
I (43)	1 (2.3)	22 (51.2)	16 (37.2)	4 (9.3)	
II (58)	2 (3.4)	33 (56.9)	21 (36.2)	2 (3.4)	
III (18)	0 (0)	5 (27.8)	6 (33.3)	7 (38.9)	

*: statistical analysis by chi-square test

Table 6. Relationship between caveolin-1 and Ki-67 expression and vessel invasion

	Grade	Vessel invasion (%)	p-value*
Caveolin-1	I (31)	1 (3.2)	0.101
	II (54)	3 (5.6)	
	III (34)	6 (17.6)	
Ki-67	I (43)	4 (9.3)	0.043
	II (58)	2 (3.4)	
	III (18)	4 (22.2)	

*: statistical analysis by chi-square test

Table 7. Relationship between caveolin-1 and Ki-67 expression and capsule invasion

	Grade	Capsule invasion (%)	p-value*
Caveolin-1	I (31)	6 (19.4)	0.572
	II (54)	7 (13.0)	
	III (34)	7 (20.6)	
Ki-67	I (43)	8 (18.6)	0.263
	II (58)	7 (12.1)	
	III (18)	5 (27.8)	

*: statistical analysis by chi-square test

Table 8. Relationship between caveolin-1 and Ki-67 expression and metastasis

	Grade	Metastasis (%)	p-value*
Caveolin-1	I (31)	5 (16.1)	0.013
	II (54)	7 (13.0)	
	III (34)	13 (38.2)	
Ki-67	I (43)	6 (14.0)	0.092
	II (58)	12 (20.7)	
	III (18)	7 (38.9)	

*: statistical analysis by chi-square test

기 ($p=0.046$, $p=0.378$), TNM병기 ($p=0.106$), 피막침습 ($p=0.263$), 전이 ($p=0.092$) 술 후 전이 ($p=0.137$), 생존율 ($p=0.214$)과는 통계적 연관이 없었다 (Table 2-4, 7-10).

Caveolin-1과 Ki-67 발현등급의 증가와 각각에서 통계적으로 유의했던 T병기의 상승은 Ki-67 Grade에서 caveolin-1 Grade보다 많은 통계적 연관성을 보였으나, 이들 두 Grade 사이에는 통계적 연관성이 없었다 ($p=0.125$). 그리고 caveolin-1과 Ki-67의 발현등급 사이에도 통계적 연관성은 없었다 ($p=0.050$).

Caveolin-1, Ki-67을 종속변수로 하고, 각각에서 유의하게 나온 값들을 독립변수로 한 다변량분석에서 caveolin-1은 모든 값에서 유의한 수치가 나오지 않았으며, Ki-67은

Table 9. Relationship between caveolin-1 and Ki-67 expression and post operation metastasis

	Grade	Post operation metastasis (%)	p-value*
Caveolin-1	I (31)	0 (0)	0.001
	II (54)	5 (9.3)	
	III (34)	10 (29.4)	
Ki-67	I (43)	4 (9.3)	0.137
	II (58)	6 (10.3)	
	III (18)	5 (27.8)	

*: statistical analysis by chi-square test

Table 10. Relationship between caveolin-1 and Ki-67 expression and survival

	Grade	Survival (%)	p-value*
Caveolin-1	I (31)	27 (87.1)	0.073
	II (54)	46 (85.2)	
	III (34)	23 (67.6)	
Ki-67	I (43)	37 (86.0)	0.214
	II (58)	47 (81.0)	
	III (18)	12 (66.7)	

*: statistical analysis by chi-square test

T-stage에서만 통계적으로 유의하다고 나왔으나, T4의 값이 너무 작아 결과의 객관성이 결여되었다.

고 찰

1953년에 처음으로 세포막과 골지복합체에서 발견된 caveolin은 소포를 형성하는 주요 구조단백질로,⁶ 지금까지 3개의 mammalian caveolin genes (caveolin-1, 2, 3)이 확인되었다. Caveolin-1과 2는 동시에 발현되며 지방세포, 내피세포, 섬유모세포에서 높게 발현되는데 비해 caveolin-3는 주로 근육에서 특이적으로 발현된다.^{7,8} 이러한 caveolin-1은 세포내에서 receptor and nonreceptor tyrosine kinase, protein kinase C, heterotrimeric G-protein α -subunits, endothelial nitric oxide synthesis 등의 다양한 신호전달의 조절에 관여하는 것으로 보이나⁹ 아직까지 종양에서의 역할은 명확하게 정의되지 않고 있다.

기존에는 caveolin-1이 종양억제유전자의 역할을 하는 것으로 알려졌다. Davidson 등¹⁰은 난소암의 원발부보다 전이 부에서 caveolin-1의 발현이 증가되나, 이는 통계학적으로 명확하지 않아 질병의 예후를 예측할 수는 없다 하며, caveolin-1의 발현이 정상상피세포보다 종양에서 낮으므로 caveolin-1은 종양억제유전자의 역할을 할 것이라고 주장하

었다. Lee 등¹¹도 유방암에서 정상세포보다 caveolin-1의 발현이 낮고, caveolin-1 유전자에 의해 종양의 성장억제가 일어난다고 하였다. 다른 여러 문헌에서도 caveolin-1이 종양 억제유전자의 역할을 한다고 주장하였는데, 그 이유로서 첫째, 악성종양에서 빈번히 상실되는 유전자 부위에 caveolin-1과 -2 유전자가 위치하며,¹² 둘째, 몇몇 종양에서는 caveolin-1의 발현이 감소하는 특성을 보였고,¹³ 셋째, caveolin-1 발현의 감소가 세포의 형질전환을 일으키며,¹⁴ 넷째, 종양세포에서 재조합 caveolin-1의 발현 증가는 몇몇 악성 종양의 특성을 정상화시키며,^{15,16} 마지막으로 caveolin-1의 발현이 세포주기가 진행되는 동안 감소하는 것 등을 들었다. 결국 caveolin-1의 발현 증가는 세포의 유사분열을 지연시켜, 세포주기의 억제에 중요한 역할을 할 것으로 생각되었다.¹⁷

그러나 최근의 다른 연구들에서는 특정 종양에서는 caveolin-1의 발현이 증가된다고 보고하였다. Yang 등²은 전립선암과 유방암 조직에서 caveolin-1의 발현을 보고하였고, 또한 caveolin-1의 발현이 전립선암의 Gleason 점수, 수술장자리의 종양 양성, 림프선 전이와 관련이 있다고 주장하였다.¹⁸ Rajjayabun 등¹⁹은 방광암 환자에서 caveolin-1의 발현이 종양의 병기와 등급과 관련이 있다는 것을 보고하였다. Kato 등³은 식도의 편평세포암에서 caveolin-1의 과다 발현은 림프선 전이와 수술 후의 나쁜 예후와 관련되었다고 하였고, Fine 등²⁰은 caveolin-1의 발현이 대장선암에서 정상 장상피세포보다 월등하게 많다고 하였다.

Caveolin-1의 종양에서의 역할에 대해서는 위와 같이 상반된 주장이 동시에 제기되고 있어 아직 명확한 결론이 없는 상태이다. 하지만 caveolin-1이 신세포암에 관해서는 주로 악성전환과 연관된다는 보고가 우세하다. Oh 등²¹은 caveolin-1 유전자는 신세포암 조직에서만 발현되고 정상 신조직에서는 관찰되지 않는다 하였다. Joo 등²²은 caveolin-1의 intensity의 상승은 종양의 크기, TNM 병기, M 병기, 핵분화도의 상승과 관련이 있었고, caveolin-1 score의 상승은 M 병기와 전이의 증가와 연관되며, caveolin-1 proportion의 상승은 전이의 증가와 관련되었다고 하였다. Campbell 등²³은 caveolin-1의 발현 증가는 높은 핵분화도, 혈관침범, 단기간의 재발, 생존율의 감소 등 신세포암의 나쁜 예후와 연관되었다고 하였다. 이렇게 caveolin-1의 발현 증가가 신세포암에서 나쁜 예후와 관련된 원인에 대해 Joo 등²²은 caveolin-1의 발현이 신세포암 진행에서 혈관신생에 영향을 주었기 때문이라고 주장하였고, Shim과 Choi²⁴는 caveolin-1이 다중약제내성과 관련되며, 이러한 약제내성은 전이암이 장기 환경에 적응할 때 중요한 요인이며, caveolin-1의 다량발현은 전이와 밀접한 관계가 있을 것이라 유추하였다.

한편 caveolin-1의 발현이 신종양의 병리조직소견에 따라서 상이하다는 보고도 있는데 Carrion 등²⁵은 신종양의 다양한 병리조직 소견에서 caveolin-1의 발현 정도를 비교한 결과 기타 악성 신종양에 비해 양성종양인 호산성과립세포종에서 caveolin-1의 발현이 특이적으로 증가한다고 하였고, Won 등²⁶은 비투명신세포암에 비해 투명신세포암에서 caveolin-1의 발현이 유의하게 증가한다고 하였다. 저자들은 이러한 신종양의 조직형태에서 오는 영향을 배제하기 위해 가장 흔한 투명신세포암만을 대상으로 연구를 진행하였다. 저자들의 연구의 결과 역시 caveolin-1의 발현 증가가 T병기, TNM병기의 상승과 전이, 수술 후 전이여부 등과 연관이 있는 것으로 나타나 기존의 보고와 같이 불량한 예후와 연관됨을 확인하였다.

저자들은 더 나아가 caveolin-1 발현의 유용성을 확인하기 위해, 이를 근래에 세포증식의 척도로서 널리 사용되고 있는 종양특이단백질 Ki-67의 발현과 비교해 보았다. Ki-67은 G0를 제외한 모든 주기의 각 세포주기에서 발현되는 항원으로써 면역조직화학 염색법을 통해 다양한 종류의 종양에서 세포증식정도의 척도로 사용되고 있다.²⁷ Papadopoulos 등²⁸은 신세포암에서 Ki-67의 발현 증가가 TNM병기와 핵분화도의 증가와 연관된다고 하였고, 다른 많은 연구에서도 Ki-67의 발현 증가는 신세포암에서의 핵분화도의 증가, 생존율, 혹은 무병 생존율의 감소와 연관되는 것으로 알려졌다.^{29,30} 본 연구에서도 Ki-67 발현의 증가는 T병기와 핵분화도의 상승, 혈관침범과 통계적 유의성이 있었다. 하지만 caveolin-1과 Ki-67 Grade의 증가 둘 다와 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보인 것은 T병기뿐이었고, T병기에 대한 caveolin-1과 Ki-67 Grade의 증가 사이에 통계적 유의성은 없었다($p=0.125$). 그리고 caveolin-1과 Ki-67 Grade 사이에도 통계적 연관성은 없었다($p=0.05$). 이는 caveolin-1과 Ki-67의 발현 증가가 암세포의 세포증식을 나타내는 척도로 사용되나, 각각 발현에 관여하는 기전이 다르기 때문으로 생각되며, 향후 개체수를 늘리고, 각각의 발현정도에 따른 Grade를 세분화하고 최적화하여 이루어지는 추가연구가 필요할 것으로 생각한다.

오늘날 근치적 신적출술 후에 재발되거나 전이된 신세포암의 경우 초음파검사나 전산화단층촬영 등의 영상의학적 방법 외에는 발견할 수 있는 방법이 없으며, 이 경우에도 종양이 어느 정도의 크기가 된 후기에나 발견이 가능하여 조기진단 및 치료에 많은 어려움이 있어왔다. 그러나 종양 조직의 면역조직화학염색에서 caveolin-1이 전이가 있을 경우 발현이 증가하며, 특히 수술 후 전이가 있는 경우에 더욱 특이적으로 증가를 보이는 특성을 이용하면 수술 후 재발 및 전이가능성을 미리 예측할 수 있고, 나아가 이에 따른 술

후의 적절한 추적관찰에도 많은 도움을 주리라 생각한다.

결론

Caveolin-1의 발현 증가는 투명 신세포암의 T병기, TNM 병기의 상승, 전이 여부, 술 후 전이의 증가와 연관이 있으나 N병기, M병기, 핵분화도의 증가, 혈관침범, 생존 여부와는 연관성이 없었다. Ki-67의 발현 증가는 T병기와 핵분화도의 상승, 혈관침범 여부와 연관이 있었으나 N병기, M병기, TNM병기의 상승, 혈관침범, 전이, 술 후 전이의 증가, 생존 여부와는 연관이 없었다. Caveolin-1의 발현은 종양특이단백질인 Ki-67의 발현보다 현재의 병기와 전이 여부를 평가하는 데 유용하며, 특히 술 후 전이가 있을 때 발현이 높아 향후 암의 진행을 사전에 예측하는 데 도움을 줄 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Anderson RG. Caveolae: where incoming and outgoing messengers meet. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10909-13
- Yang G, Truong LD, Timme TL, Ren C, Wheeler TM, Park SH, et al. Elevated expression of caveolin is associated with prostate and breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:1873-80
- Kato K, Hida Y, Miyamoto M, Hashida H, Shinohara T, Itoh T, et al. Overexpression of caveolin-1 in esophageal squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis and pathologic stage. *Cancer* 2002;94:929-33
- Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80:992-3
- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-63
- Anderson RG. The caveolae membrane system. *Annu Rev Biochem* 1998;67:199-225
- Scherer PE, Lewis RY, Volonte D, Engelman JA, Galbiati F, Couet J, et al. Cell-type and tissue-specific expression of caveolin-2. Caveolin 1 and 2 co-localize and form a stable hetero-oligomeric complex in vivo. *J Biol Chem* 1997;272:29337-46
- Song KS, Scherer PE, Tang Z, Okamoto T, Li S, Chafel M, et al. Expression of caveolin-3 in skeletal, cardiac, and smooth muscle cells. Caveolin-3 is a component of the sarcolemma and co-fractionates with dystrophin and dystrophin-associated glycoproteins. *J Biol Chem* 1996;271:15160-5
- Okamoto T, Schlegel A, Scherer PE, Lisanti MP. Caveolins, a family of scaffolding proteins for organizing "preassembled signaling complexes" at the plasma membrane. *J Biol Chem* 1998;273:5419-22
- Davidson B, Nesland JM, Goldberg I, Kopolovic J, Gotlieb WH, Bryne M, et al. Caveolin-1 expression in advanced-stage ovarian carcinoma-a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 2001;81:166-71
- Lee SW, Reimer CL, Oh P, Campbell DB, Schnitzer JE. Tumor cell growth inhibition by caveolin re-expression in human breast cancer cells. *Oncogene* 1998;16:1391-7
- Smart EJ, Graf GA, McNiven MA, Sessa WC, Engelman JA, Scherer PE, et al. Caveolins, liquid-ordered domains, and signal transduction. *Mol Cell Biol* 1999;19:7289-304
- Wiechen K, Sers C, Agoulnik A, Arlt K, Dietel M, Schlag PM, et al. Down-regulation of caveolin-1, a candidate tumor suppressor gene, in sarcomas. *Am J Pathol* 2001;158:833-9
- Galbiati F, Volonte D, Engelman JA, Watanabe G, Burk R, Pestell RG, et al. Targeted downregulation of caveolin-1 is sufficient to drive cell transformation and hyperactivate the p42/44 MAP kinase cascade. *EMBO J* 1998;17:6633-48
- Bender FC, Raymond MA, Bron C, Quest AF. Caveolin-1 levels are down-regulated in human colon tumors, and ectopic expression of caveolin-1 in colon carcinoma cell lines reduces cell tumorigenicity. *Cancer Res* 2000;60:5870-8
- Fiucci G, Ravid D, Reich R, Liscovitch M. Caveolin-1 inhibits anchorage-independent growth, anoikis and invasiveness in MCF-7 human breast cancer cells. *Oncogene* 2002;21:2365-75
- van Deurs B, Roepstorff K, Hommelgaard AM, Sandvig K. Caveolae: anchored, multifunctional platforms in the lipid ocean. *Trends Cell Biol* 2003;13:92-100
- Yang G, Truong LD, Wheeler TM, Thompson TC. Caveolin-1 expression in clinically confined human prostate cancer: a novel prognostic marker. *Cancer Res* 1999;59:5719-23
- Rajjayabun PH, Garg S, Durkan GC, Charlton R, Robinson MC, Mellon JK. Caveolin-1 expression is associated with high-grade bladder cancer. *Urology* 2001;58:811-4
- Fine SW, Lisanti MP, Galbiati F, Li M. Elevated expression of caveolin-1 in adenocarcinoma of the colon. *Am J Clin Pathol* 2001;115:719-24
- Oh W, Bae EK, Youn SS, Ahn KS, Choi HY. Increased expression of caveolin-1 in renal cell carcinoma. *Korean J Urol* 2000;41:602-8
- Joo HJ, Oh DK, Kim YS, Lee KB, Kim SJ. Increased expression of caveolin-1 and microvessel density correlates with metastasis and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2004;93:291-6
- Campbell L, Gumbleton M, Griffiths DF. Caveolin-1 overexpression predicts poor disease-free survival of patients with clinically confined renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2003;89:1909-13
- Shim HY, Choi HY. Correlation between up-regulation of caveolin-1 gene in human renal cell carcinoma and multi-drug resistance. *Korean J Urol* 2003;44:446-51

25. Carrion R, Morgan BE, Tannenbaum M, Salup R, Morgan MB. Caveolin expression in adult renal tumors. *Urol Oncol* 2003;21:191-6
 26. Won YY, Joo HJ, Cho DS, Seo KS, Ahn BC, Kim KH, et al. Correlation of caveolin-1 expression on tissue microarray with prognosis in renal cell carcinoma. *Korean J Urol* 2006;47:607-6
 27. Mellon K, Neal DE, Robinson MC, Marsh C, Wright C. Cell cycling in bladder carcinoma determined by monoclonal antibody Ki67. *Br J Urol* 1990;66:281-5
 28. Papadopoulos I, Weichert-Jacobsen K, Wacker HH, Sprenger E. Correlation between DNA ploidy, proliferation marker Ki-67 and early tumor progression in renal cell carcinoma. A prospective study. *Eur Urol* 1997;31:49-53
 29. Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A, Ribas JL. Proliferation of renal cell carcinoma assessed by fixation-resistant polyclonal Ki-67 antibody labeling. Correlation with clinical outcome. *Cancer* 1995;75:2714-9
 30. Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, Fietkau RJ, Kühn R, Wittekind CW. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer* 1996;77:164-71
-