인체 신세포암에서 Clusterin 발현과 Ki-67 발현 및 병리학적 특성과의 관계

The Relationship of Clusterin Expression with Ki-67 Expression and Clinicopathological Factors in Human Renal Cell Carcinoma

Hyun Cheol Park, Jeong Man Kim, Chang Leol Lee, Wan Lee, Sang Don Lee, Jeong Zoo Lee, Moon Kee Chung

From the Department of Urology, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Purpose: This study was performed to evaluate the relationship of the expressions of clusterin with Ki-67 and the clinicopathological factors and significance of clusterin expression in human renal cell carcinoma (RCC).
Materials and Methods: Normal kidney (n=26) and RCC tissues (n=111) were obtained from 111 patients who had undergone a radical or partial nephrectomy. The expressions of clusterin and Ki-67 protein were analysed using immunohistochemical staining. The medical records of the patients were retrospectively reviewed to evaluate the clinicopathological factors.
Results: In contrast to the clusterin and Ki-67 expressions of 30.8 and 11.5%, respectively in the normal kidney (n=26), those in the RCC tissues were 93.7 and 28.8% (n=111), respectively ($p<0.05$). In contrast to the normal tissues, Ki-67 staining was significantly correlated with the expression of clusterin in the RCC tissues ($p<0.05$). The expression level of clusterin protein in the RCC tissues was significantly related to the tumor stage and grade ($p<0.05$), but not to age, gender or histological cell type ($p>0.05$). Furthermore, the recurrence-free survival in patients with strong clusterin expression was significantly lower than in those with weak expression ($p<0.05$).
Conclusions: These findings suggest that clusterin may be involved in the progression of RCC and; therefore, a useful prognostic variable in patients with an RCC. **(Korean J Urol 2007;48:244-251)**

Key Words: Renal cell carcinoma, Clusterin, Ki-67 antigen, Clinicopathological factor

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 3 호 2007

부산대학교 의과대학 비뇨기과학교실

박현철 · 김정만 · 이창렬 · 이 완
이상돈 · 이정주 · 정문기

접수일자 : 2006년 7월 27일
채택일자 : 2007년 1월 27일

교신저자: 정문기
부산대학교병원 비뇨기과
부산광역시 서구 아미동 1가 10번지
㉾ 602-739
TEL: 051-240-7349
FAX: 051-247-5443
E-mail: mkchung@pusan.ac.kr

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

서 론

신세포암은 성인의 신장에서 발생하는 악성 신생물 중 가장 흔한 것으로 그 발생빈도는 꾸준히 증가하고 있다.[1] 하지만 신세포암은 항암요법, 방사선요법 등의 일반적인 치료에 반응률이 매우 낮기 때문에, 국소 신세포암에 대한 수술적 절제만이 유일한 완치적 치료방법이며 더욱이 진행된 신세포암의 경우 예후가 매우 불량하다.[2]

Clusterin은 Sulfated glycoprotein-2 (SGP-2)로 잘 알려져 있으며, 포유류의 Sertoli 세포 및 부고환 상피세포에서 정상적으로 생성 분비되는 당 단백의 일종으로 거세한 쥐의 전립선에서 그 분비가 증가한다는 사실이 발견됨에 따라 호르몬 변화에 영향을 받는 물질로 간주하여 castration-induced protein 또는 testosterone-repressed prostate massage-2 (TRPM-2) 등으로 알려져 왔다.[3] 이후 clusterin이 단순히 호르몬 변화에 영향을 받는 것만이 아니라 세포 주기를 진행시키고 세포고사를 억제하는 매개물질임이 알려지면서, 다양한 양성 종양 및 악성 종양 조직에서 세포고사의 표지자로서 중요한 의미를 갖는 단백질로 알려져 있다.[4,5] 또한 신이형성

증, 사구체신염, 다낭성신병증 및 신세포암 등 여러 신장질환에서 clusterin의 발현이 증가한다는 보고가 있다.[4-8]

Ki-67은 Go를 제외한 모든 주기에서 발현되는 항원으로서 면역조직화학염색법을 통해 다양한 종류의 종양에서 세포증식의 척도로 사용되고 있으며,[9] Ki-67과 종양의 분화도, 병기 및 재발의 관계에 대한 많은 보고가 있다.[10]

Clusterin과 Ki-67의 직접적인 연관성에 대한 보고는 아직 없으나 각각 세포고사 억제의 지표와 세포증식능을 나타내는 지수로 종양의 재발 및 악성도의 예측지표로서의 역할에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다.

이에 저자는 신세포암 조직에서 clusterin의 발현 양상을 알아보고, Ki-67 염색 지수를 이용하여 세포증식 능력을 조사하고, 이들과 종양의 분화도 및 병기 등의 예후 결정인자들의 상관 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1999년 3월부터 2004년 12월까지 부산대학교병원에서 신세포암으로 근치적 (n=93) 또는 부분 신적출술 (n=18)을 시행한 총 111례를 대상으로 하였다. 적출한 신장에서 종양의 침범된 부위를 신세포암 조직 (n=111)으로 정의하였고, 근치적 신적출술로 적출된 신장 중 신세포암에서 변연 2cm 이상 떨어진 정상 조직을 대조군으로서 정상 신조직 (n=26)으로 정의하였다. 병리판독은 한 명의 병리과 전문의에 의해 TNM 병기 (1997년 개정)에 따라 분류되었다. 평균 추적관찰기간은 22.9개월 (3-58)이었으며 모든 환자는 6개월 단위로 검사실검사, 방사선검사 및 신체검사를 통해 재발 유무를 추적관찰하였다.

근치적 또는 부분 신적출술로 적출되어 파라핀 블록이 되어 있던 111개의 신세포암 조직 및 26개의 정상 신조직을 절편으로 제작하여 xylene을 이용해 파라핀을 제거하고 에탄올의 농도를 감소시키기 위해 다시 재수화시켰다. 메탄올에서 3% hydrogen peroxide로 내인성 과산화물을 차단한 후 절편을 0.01M citrate 완충제에서 10분 동안 비등시켰고, Tri-bufferde saline에 5% normal blocking serum과 함께 20분간 부란기에 보관하였다. 이후 2시간 동안 상온에서 anti-human Ki-67 mouse monoclonal Ab (Dako, Carpineria, USA)과 antihuman clusterin rabbit polyclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, USA) 등의 항체들과 함께 3시간 부란기에 보관하였다. 절편을 biotinylated goat antimouse 또는 rabbit IgG (Vector Laboratories, Burlingame, USA)와 함께 30분간 부란기에 보관하였다. Avidin-biotin peroxidase complex와 30분간 부란기에 보관한 후, 샘플을 diamino-benzidine hydrochloride solution에 노출시키고 haematoxylin과 함께 대조염색을 시행했다.

신세포암 조직 및 정상 신조직의 염색결과는 임상정보에 노출되지 않은 동일 연구자에 의하여 해석되었으며 현미경 200배 시야에서 1,000개의 세포 중 염색에 양성인 세포의 수를 세어 평균값으로 염색정도를 판단하였다. Clusterin 염색의 강도 (intensity)는 약양성, 강양성으로 분류하였고, 염색 정도 (extents)는 음성 (5% 이하), 약양성 (5-50%), 강양성 (51% 이상)으로 분류하였으며, Ki-67 염색정도는 음성 (5% 이하), 약양성 (5-25%), 강양성 (25% 이상)으로 분류하였다.

대상 환자들의 임상병리학적 요소들은 chi-square test를 이용하여 분석하였다. 무병생존율은 Kaplan-Meier 추정법을 이용하여 구했고, 비교는 Log-rank test를 적용하였다. 분석결과 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. Clusterin 발현

근치적 (n=93) 또는 부분 신적출술 (n=18)을 시행받은 111례의 환자로부터 얻어진 111개의 신세포암 조직 및 26개의 정상 신조직을 clusterin 확인을 위해 면역조직화학염색을 시행하였으며, 그 결과는 Table 1 및 Fig. 1과 같았다. 신세포암 조직은 111례 중 104례 (93.7%)에서 clusterin 양성을 나타낸 반면, 정상 조직은 26례 중 8례 (30.8%)에서 양성을 보였다. 염색양성인 조직을 염색정도에 따라 분류하였을 때 정상 조직은 8례 모두에서 약하게 발현되었으나, 신세포암 조직은 60례 (54.1%)에서 약하게 발현되었고, 44례 (39.6%)에서 강하게 발현되어 정상 조직에 비하여 clusterin 발현정도가 현저히 증가하였다 ($p<0.001$).

2. Ki-67 발현

동일한 111례의 환자로부터 얻어진 신세포암 조직 및 정

Table 1. Results of clusterin immunohistochemical staining in normal kidney and renal cell carcinoma tissues

Clusterin expression	Normal kidney		RCC		p-value
	n	%	n	%	
Negative (<5%)	18	69.2	7	6.3	
Weak expression (5-50%)	8	30.8	60	54.1	
Strong expression (>50%)	0	0	44	39.6	
Total	26	100	111	100	<0.001*

RCC: renal cell carcinoma. *: chi-square test

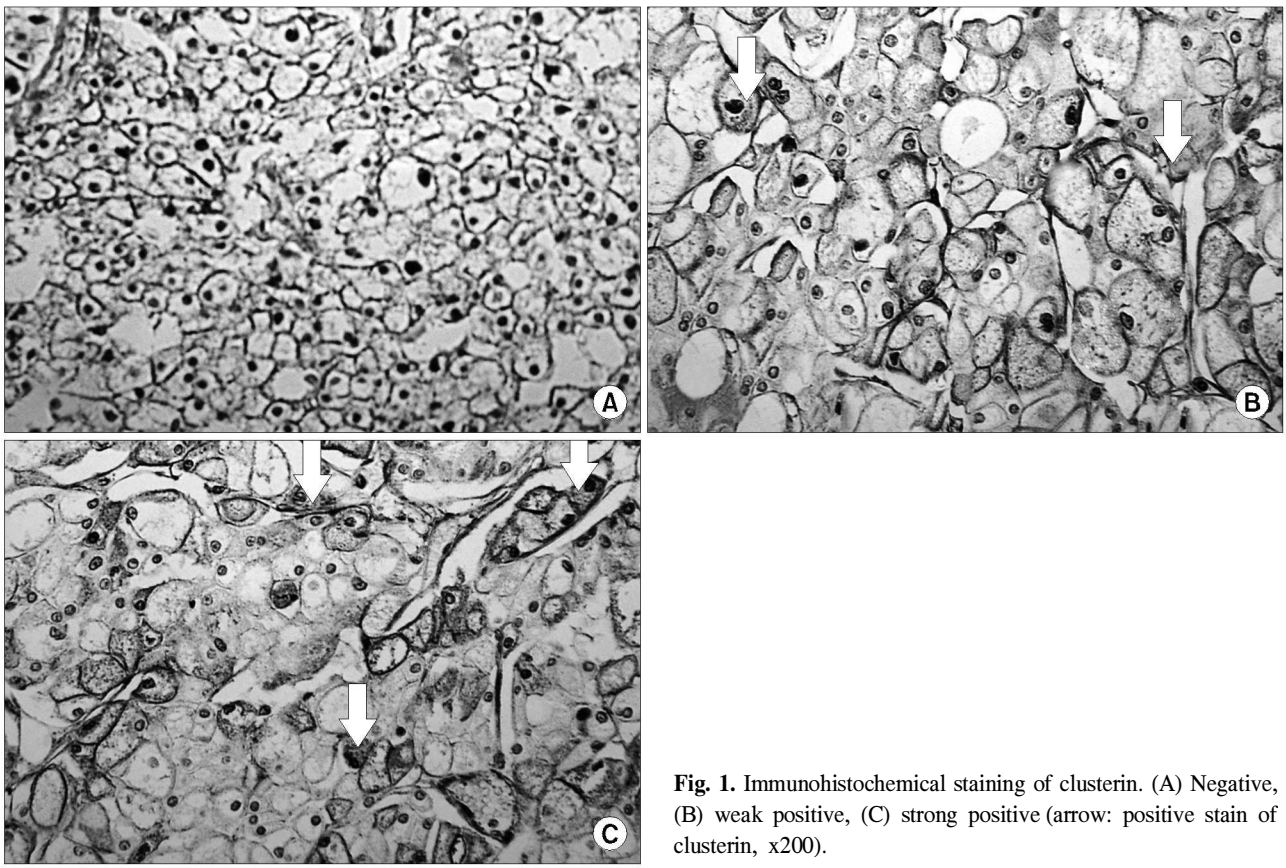

Fig. 1. Immunohistochemical staining of clusterin. (A) Negative, (B) weak positive, (C) strong positive (arrow: positive stain of clusterin, x200).

Table 2. Results of Ki-67 immunohistochemical staining in normal kidney and renal cell carcinoma tissues

Ki-67 expression	Normal kidney		RCC		p-value
	n	%	n	%	
Negative (<5%)	24	92.3	75	67.6	
Weak expression (5-25%)	2	7.7	27	24.3	
Strong expression (>25%)	0	0	9	8.1	
Total	26	100	111	100	0.036*

RCC: renal cell carcinoma. *: chi-square test

상 신조직을 Ki-67 확인을 위해 면역조직화학염색을 시행하였으며, 그 결과는 Table 2 및 Fig. 2와 같았다. 신세포암 조직은 111례 중 32례 (28.8%)에서 Ki-67에 양성을 나타낸 반면, 정상 조직은 26례 중 2례 (7.7%)에서 양성을 보였다. 염색양성인 조직을 염색정도에 따라 분류하였을 때 정상 조직은 2례 모두에서 약하게 발현되었으나, 신세포암 조직은 27례 (24.3%)에서 약하게 발현되었고, 5례 (8.1%)에서 강하게 발현되어 정상 조직에 비하여 Ki-67 염색지수가 증가하였다 (p=0.36).

3. Clusterin 발현과 Ki-67 발현 및 임상병리학적 특성과의 관계

대상 환자 111례의 평균 나이는 55세 (28-80)였으며, 보통 신세포암이 95례, 나머지는 형태가 16례로 유두상 신세포암이 6례, 혐색소 신세포암이 7례, 집뇨관 신세포암이 2례, 그리고 상세 불명이 1례였다.

111례의 신세포암 조직에서 T 병기가 1인 경우 clusterin 발현은 약양성 61례 (80.3%), 강양성 15례 (19.7%), T 병기가 2 에서 clusterin 발현은 각각 6례 (31.6%) 및 13례 (68.4%) 그리고 T 병기가 3에서는 16례 (100%) 모두 강양성으로 높은 병기에서 clusterin 발현의 정도가 강하게 염색되었다 (p< 0.001).

Fuhrman의 분류에 의한 세포의 악성도에 따라 분류하였을 때 악성도가 1인 경우 clusterin 발현은 11례 (100%) 모두 약양성이었고, 악성도 2에서 각각 약양성 53례 (79.1%), 강양성 14례 (20.9%), 악성도 3에서 각각 약양성이 3례 (9.7%), 강양성이 28례 (90.3%)였으며 악성도 4에서는 2례 (100%) 모두가 clusterin 발현이 강양성으로, 악성도가 높은 경우에 clusterin 발현이 유의하게 강하게 나타났다 (p<0.001). 그 외 나이, 성별 및 세포의 조직학적 특성 등은 clusterin 발현

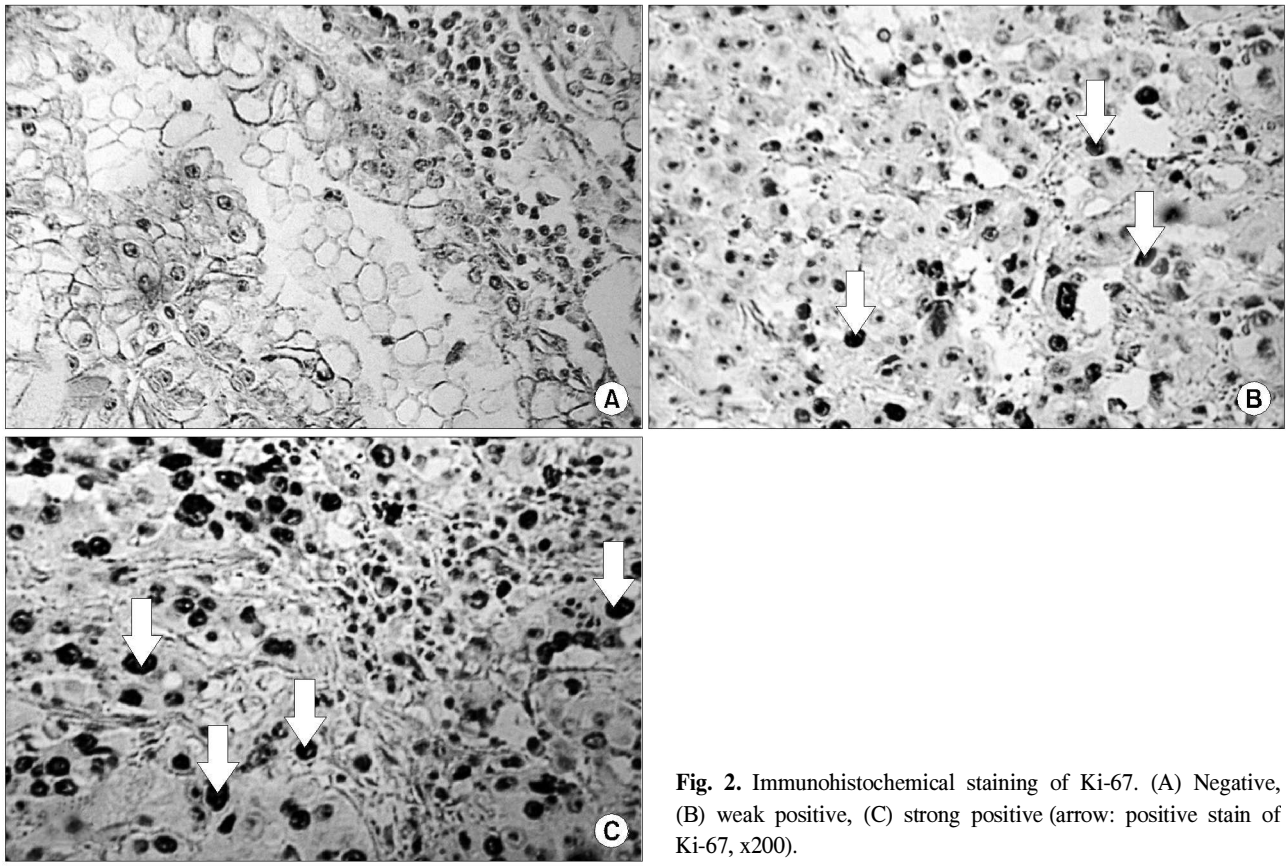

Fig. 2. Immunohistochemical staining of Ki-67. (A) Negative, (B) weak positive, (C) strong positive (arrow: positive stain of Ki-67, x200).

정도와 유의한 연관성이 없었다 ($p>0.05$).

Ki-67 염색정도에 따라 분류하였을 때, 음성 (5% 이하)에서 clusterin 발현은 약양성 62례 (78.5%), 강양성 17례 (21.5%)였고, 약양성 (5-25%)에서 clusterin 발현은 약양성 5례 (21.5%), 강양성 22례 (78.5%)였다. 그리고 강양성 (25% 이상)에서는 5례 (100%) 모두 clusterin 강양성이었다. Ki-67 염색정도가 증가함에 따라 clusterin 발현 정도도 같이 유의하게 증가하는 양상을 보였다 ($p<0.001$) (Table 3).

4. Clusterin 발현 및 Ki-67 발현과 무병생존율 및 재발률과의 관계

연구기간 동안 111례 중 1례는 사망 그리고 1례는 추적관찰에 실패하여 109례의 관찰기간 중 8례 (7.3%)에서 재발을 보였다. 대상환자 109례 중 clusterin 발현이 약양성을 보인 경우 65례 중 2례 (3.0%)에서 재발을 보인 반면 강양성을 보인 경우는 44례 중 6례 (13.6 %)가 재발하여 높은 재발률을 보였고, 무병생존율은 clusterin 발현 약양성군에서 96.9%, 강양성군에서 86.3%로 강양성군에서 유의하게 낮은 것으로 나타났다 ($p=0.043$) (Fig. 3). 그리고 대상환자 109례 중 Ki-67 발현이 약양성을 보인 경우 73례 중 3례 (4.1%)에서 재발을 보인 반면 강양성을 보인 경우는 36례 중 5례 (13.8 %)가 재발하여 높은 재발률을 보였고, 무병생존율은 Ki-67 발현 약양성군에서 95.8%, 강양성군에서 86.1%로 강양성군에서 유의하게 낮은 것으로 나타났다 ($p=0.047$) (Fig. 4). 또한 clusterin 및 Ki-76 발현이 모두 약양성인 경우를 경증군 (mild group), 둘 중 하나만 강양성인 경우를 중등도군 (moderate group) 그리고 모두 강양성인 경우를 중증군 (severe group)으로 분류하였을 때, 109례 중 경증군의 경우 60례 중 2례 (3.3%)에서 재발을 보였고, 중등도군의 경우 18례 중 1례 (5.5 %)에서 재발을 보였으며 중증군의 경우 31례 중 5례 (16.1%)에서 재발을 보여 염색정도가 증가함에 따라 재발률이 높아졌으며, 무병생존율은 경증군, 중등도군 및 중증군에서 각각 96.6%, 94.4% 및 83.8%로 염색정도가 증가하는 군에서 유의하게 낮은 것으로 나타났다 ($p=0.024$) (Fig. 5).

고 찰

Clusterin은 1983년 양의 고환망에서 처음 발견되어 알려진 이후 고환, 부고환, 뇌, 신장, 심장, 폐, 자궁, 난소, 유선, 전립선 등 여러 다양한 조직에도 포함되어 있음이 밝혀졌다. SGP-2, TRPM-2, apolipoprotein J 등의 다양한 명칭으로

Table 3. The correlation of clusterin expression in renal cell carcinoma tissues, with the clinicopathological factors and cell proliferative activity

Variables	n	Staining extents, n (%)			Staining intensity, n (%)		
		Weak	Strong	p-value	Weak	Strong	p-value
Age (years)				0.573			0.524
≤60	68	41 (60.3)	27 (39.7)		38 (55.9)	30 (44.1)	
≥61	43	26 (60.5)	17 (39.5)		28 (65.1)	15 (34.9)	
Gender				0.114			0.213
Male	72	40 (55.6)	32 (44.4)		39 (54.2)	33 (45.8)	
Female	39	27 (69.2)	12 (30.8)		28 (71.8)	11 (28.2)	
Stage				<0.001			<0.001
pT1	76	61 (80.3)	15 (19.7)		59 (77.6)	17 (22.4)	
pT2	19	6 (31.6)	13 (68.4)		7 (36.8)	12 (63.2)	
pT3	16	0 (0.0)	16 (100)		0 (0)	16 (100)	
Fuhrman grade				<0.001			<0.001
Grade 1	11	11 (100)	0 (0.0)		11 (100)	0 (0)	
Grade 2	67	53 (79.1)	14 (20.9)		51 (76.1)	16 (23.9)	
Grade 3	31	3 (9.7)	28 (90.3)		2 (6.5)	29 (93.5)	
Grade 4	2	0 (0.0)	2 (100)		0 (0)	2 (100)	
Histology				0.540			0.621
Conventional	95	57 (60.0)	38 (40.0)		53 (55.8)	42 (44.2)	
Non conventional	16	10 (62.5)	6 (37.5)		9 (56.3)	7 (43.7)	
Cell activity % of positive cells with Ki-67				<0.001			<0.001
<5	79	62 (78.5)	17 (21.5)		59 (74.7)	20 (25.3)	
5-25	28	5 (21.5)	22 (78.5)		6 (21.4)	22 (78.6)	
≥25	5	0 (0.0)	5 (100)		0 (0)	5 (100)	

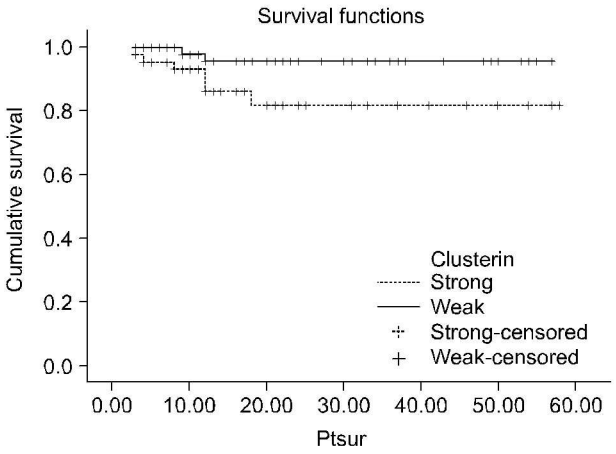

Fig. 3. Recurrence-free survival of patients with a renal cell carcinoma according to the clusterin expression status (p=0.043).

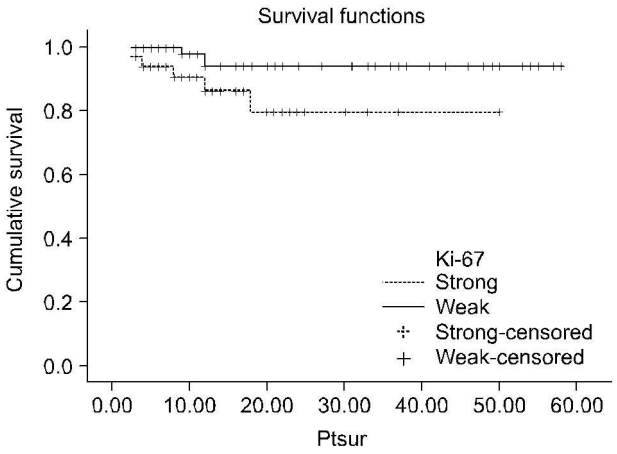

Fig. 4. Recurrence-free survival of patients with a renal cell carcinoma according to the Ki-67 expression status (p=0.047).

불리며 α쇄와 β쇄 두 개의 소단위로 구성된 이합체로서 약 75kDa의 분자량을 가진다.[11,12] 세포응집, 보체억제와 지질수송 등의 다양한 기능이 보고되었고, 또한 정상 쥐의 전립선에는 clusterin mRNA가 거의 검출되지 않지만, 거세 후에는 clusterin mRNA가 상대적으로 증가하며, 이러한 clusterin의 증가가 세포고사와 직접적인 관련이 있다는 사

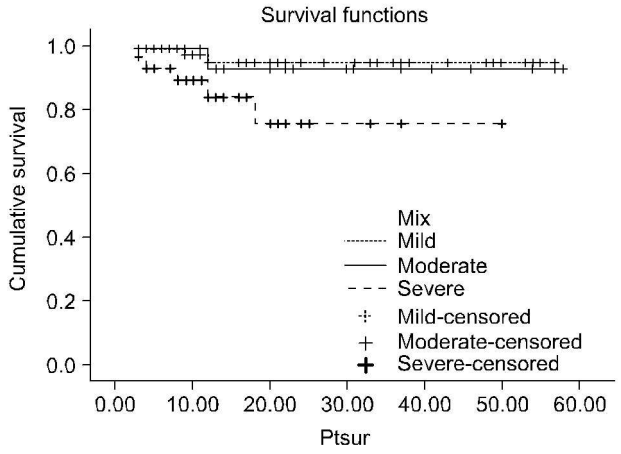

Fig. 5. Recurrence-free survival of patients with a renal cell carcinoma according to both the clusterin and Ki-67 expression stati (p=0.024).

실은 잘 알려져 있다.[13,14] 신장에서 clusterin 발현의 up-regulation은 요로폐색, 산화성 스트레스 등 다양한 종류의 자극에 의해 유발되는 세포고사로부터 신장조직을 보호하는 것으로 보고되었다.[15,16] 신장 이형성, 막성 사구체 신염, 유전성 다낭신 등 신장의 양성질환에서 clusterin 발현이 증가하는 것으로 알려져 있으며, 신장의 악성종양에서도 증가함이 보고되었다.[8] 신장의 종양을 대상으로 한 연구에서 종양의 특성에 따라 clusterin 발현에 대한 의견이 일치하지는 않으나 일반적으로 신세포암 조직에서 clusterin 발현이 증가한다.[4,17] Miyake 등[18]은 정상 조직에 비해 신세포암 조직에서 clusterin이 2.5배 정도 과발현된다고 하였고, 본 연구에서도 clusterin 발현이 신세포암 조직에서 정상 조직에 비해 약 3배 높은 것을 확인하였다.

종양의 평가를 위한 다른 방법으로 종양의 증식능력을 평가하여 종양의 성장정도와 악성도를 간접적으로 알아보는 연구가 활발히 진행되고 있는데, 이중 Ki-67 항체는 휴지기 세포를 제외한 증식하는 세포들에서만 발현되는 핵 항원을 인식하는 것으로 세포증식능력을 평가하는 데 유용하다.[19] 세포 증식의 척도인 Ki-67의 증가는 S-phase 세포의 분획과 이수체 개체수의 증가를 반영하는 것으로 종양의 병기, 분화도, 재발, 진행, 생존율의 감소와 연관이 있는 것으로 알려져 있다.[20]

Ki-67 표지인자는 모든 인간세포의 G1, S, G2, M 시기에 세포의 핵에 존재하는 항원으로 종양세포의 분열성을 잘 나타내는 표지인자이며, 신세포암 환자에서 독립적 예후인자이다.[21] Ki-67 면역조직화학염색 지수는 종양의 악성도에 따라서 차이가 있으나 보고에 의하면 평균적으로 신세포암 조직에서 양성률이 6.2-13%라 하였고, 전체적인 연구에서 0-60%의 양성률이 보고되는 반면 양성의 신장조직에서는 일반적으로 1% 이하로 보고되었다.[22-24]

본 연구에서 정상 신조직과 신세포암 조직에서 Ki-67 면역조직화학염색의 양성률은 각각 11.5%와 28.8%였다. 신세포암 조직에서의 양성률은 다른 연구들의 평균치와 유사하였으나 정상 조직에서는 다른 연구에 비하여 현저히 높은 양성률을 나타낸 이유에 대하여 저자들은 약양성에 대한 판독기준의 차이와 정상 조직군의 표본 크기가 작음에 기인한다고 판단하였고, 정상 조직에 비해 신세포암에서 Ki-67 염색이 유의하게 증가하는 것을 확인하였다. Kurahashi 등[25]은 신세포암에서 clusterin 발현이 종양의 진행과 밀접한 관계가 있음을 보고하였고, 더불어 종양의 증식지표로서 Ki-67 면역조직화학염색을 이용하여 clusterin 발현이 증가한 군에서 Ki-67 염색이 유의하게 증가한다고 하였다. 본 연구에서도 정상 조직보다 세포의 증식이 활발한 신세포암에서 Ki-67 발현이 현저히 증가하였으며, 특히 clusterin이 과발현된 신세포암 조직에서 Ki-67 발현이 유의하게 증가하였다.

Clusterin에 대한 연구가 신세포암을 포함한 다양한 종양에서도 활발히 진행되고 있으나 clusterin과 종양과의 관계에 대한 연구는 아직도 정립되어 있지 못한 상태이며 신세포암 조직에서의 clusterin 발현과 임상병리학적 특성에 대한 보고들을 살펴보면 아직 저자들에 따라 의견이 분분하다.[26-28] Miyake 등[18]은 임상적으로 신세포암에서 clusterin 발현이 병리학적 병기와 종양의 재발과 유의한 관계가 있음을 보고하였고, 성별, 나이, 세포악성도, 그리고 세포특성과는 유의한 연관성이 없다고 하였다. 그 반면 Kurahashi 등[25]은 신세포암에서 clusterin 발현이 성별, 나이 그리고 세포특성과는 유의성이 없으나 병리학적 병기, 생존율뿐 아니라 세포의 악성도와 유의한 관계가 있다고 하였다. 본 연구에서는 병리학적 병기, 종양의 재발 뿐 아니라 종양세포의 악성도와 유의한 상관관계를 보여 Kurahashi 등[25]의 보고와 같았고, 저자들은 그 원인이 clusterin의 과발현에 따른 세포고사 억제로 인한 세포증식의 촉진에 기인할 것으로 생각한다.

Clusterin 발현과 종양 재발률 및 생존율의 관계에는 다양한 이견들이 보고되고 있으나, 대부분의 연구에서 clusterin 발현이 종양의 재발률 증가 및 생존율 감소와 연관이 있다고 한다.[18,25] Kurahashi 등[25]은 신세포암에서 clusterin 발현이 강양성군에서 약양성군에 비해 현저히 생존율이 줄었으며, 그에 따라 신세포암의 예후 예측인자로서 가치가 있다고 하였다. 본 연구에서도 clusterin 발현의 약양성군과 강양성군의 재발률 및 생존율이 각각 2.3%와 7.2% 및 97.7%와 92.8로 clusterin 강양성군에서 재발률이 증가하였고 생존율은 감소하였다. 신세포암뿐 아니라 다른 종양에서도 clu-

sterin 발현과 생존율의 관계에 대한 다양한 보고에서도 유사한 결과를 보고하였다.[18,27] Steinberg 등[27]은 clusterin up-regulation과 전립선암의 조직분화도 그리고 세포 내 clusterin 발현이 전립선암의 생물학적 악성도에 의해 결정되며 생존율의 감소에 영향을 미치는 것으로 보고하였고, Miyake 등[18]은 방광종양환자에서 clusterin mRNA의 up-regulation이 생존율 감소와 유의한 연관이 있다고 하였다.

결론적으로 clusterin 및 Ki-67 발현이 정상 신조직에 비해 신세포암 조직에서 현저히 증가하며, clusterin 발현이 증가한 신세포암에서 높은 병리학적 병기 및 재발률, 그리고 낮은 세포 분화도와 생존율을 보였다.

결 론

정상 신조직에 비하여 신세포암 조직에서 clusterin 발현이 현저히 증가하였고, 발현 강도도 높았으며, clusterin 발현의 증가에 따른 세포 증식능력의 증가를 Ki-67 염색으로 확인하였다. 그리고 clusterin 발현과 신세포암의 병리학적 병기, 악성도, 재발 사이에 유의한 상관관계가 있었다. 따라서 clusterin 및 Ki-67의 발현 정도는 신세포암의 진행 및 예후 예측에 있어 보조적인 역할을 할 수 있을 것으로 판단되며, 그 가능성에 대하여 추후 대규모 연구가 필요할 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Weiss RH, Lin PY. Kidney cancer: identification of novel targets for therapy. Kidney Int 2006;69:224-32
2. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal cell carcinoma. N Engl J Med 1996;335:865-75
3. Sylvester SR, Morales C, Oko R, Griswold MD. Localization of sulfated glycoprotein-2 (clusterin) on spermatozoa and in the reproductive tract of the male rat. Biol Reprod 1991; 45:195-207
4. Parczyk K, Pilarsky C, Rachel U, Koch-Brandt C. Gp 80 (clusterin; TRPM-2) mRNA level is enhanced in human renal clear cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 1994;120:186-8
5. Slawin K, Sawczuk IS, Olsson CA, Buttyan R. Chromosomal assignment of the human homologue encoding SGP-2. Biochem Biophys Res Commun 1990;172:160-4
6. Chevalier RL, Chung KH, Smith CD, Ficenec M, Gomez RA. Renal apoptosis and clusterin following ureteral obstruction: the role of maturation. J Urol 1996;156:1474-9
7. Kelin T, Miller MI, Buttyan R, Raffo AJ, Burchard M, Devris G. Apoptosis in the rat penis after penile denervation. J Urol 1997;158:626-30
8. Rosenberg ME, Silkensen J. Clusterin and the kidney. Exp Nephrol 1995;3:9-14
9. Mellon K, Neal DE, Robinson MC, Marsh C, Wright C. Cell cycling in bladder carcinoma determined by monoclonal antibody Ki 67. Br J Urol 1990;66:281-5
10. Okamura K, Miyake K, Koshikawa T, Asai J. Growth fractions of transitional cell carcinomas of the bladder defined by the monoclonal antibody Ki-67. J Urol 1990;144:875-8
11. Lakin J, Bennett SA, Chen JH, Arnold JM, Morrissey C, Wong P. Clusterin biogenesis in altered during apoptosis in the regressing rat ventral prostate. J Biol Chem 1998;273:27887-95
12. Ahuja HS, Tenniswood M, Lockshin R, Zakrei ZF. Expression of clusterin in cell differentiation and cell death. Biochem Cell Biol 1994;72:523-30
13. Rittmaster RS, Magor KE, Manning AP, Norman RW, Lazier DB. Differential effect of 5 alpha-reductase inhibition and castration on androgen-regulated gene expression in rat prostate. Mol Endocrinol 1991;5:1023-9
14. Nickerson T, Pollak M, Huynh H. Castration-induced apoptosis in the rat ventral prostate is associated with increased expression of gene encoding insulin-like growth factor binding protein 2, 3, 4 and 5. Endocrinology 1998;139: 807-10
15. Yamada K, Hori Y, Hanafusa N, Okuda T, Nagano N, Choi-Miura NH, et al. Clusterin is up-regulated in glomerular mesangial cells in complement-mediated injury. Kidney Int 2001;59:137-46
16. Schwochau GB, Nath KA, Rosenberg ME. Clusterin protects against oxidative stress in vitro through aggregative and nonaggregative properties. Kidney Int 1998;53:1647-53
17. Dvergsten J, Manivel JC, Correa-Rotter R, Rosenberg ME. Expression of clusterin in human renal diseases. Kidney Int 1994;45:828-35
18. Miyake H, Hara S, Arakawa S, Kamidono S, Hara I. Over expression of clusterin is an independent prognostic factor for nonpapillary renal cell carcinoma. J Urol 2002;167:703-6
19. Bubendorf L, Tapia C, Gasser TC, Casella R, Grunder B, Moch H. Ki-67 labeling index in core needle biopsies independently predicts tumor-specific survival in prostate cancer. Hum Pathol 1998;29:949-54
20. Cohen MB, Waldman FM, Carroll PR, Kerschmann R, Chew K, Mayall BH. Comparison of five histopathologic methods to assess cellular proliferation in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Hum Pathol 1993;24:772-8
21. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. Cancer 2005;104:511-20
22. Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A, Ribas JL. Proliferation of renal cell carcinoma assessed by fixation-resistant polyclonal Ki-67 labeling. Cancer 1995;75:2714-9
23. Rioux-Leclercq N, Turlin B, Bansard J, Patard J, Manunta A, Moulinoux JP. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53

determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. Urology 2000;55:501-5
24. Visapaa H, Bui M, Huang Y, Seligson D, Tsai H, Pantuck A. Correlation of Ki-67 and gelsolin expression to clinical outcome in renal clear cell carcinoma. Urology 2003;61: 845-50
25. Kurahashi T, Muramaki M, Yamanaka K, Hara I, Miyake H. Expression of the secreted form of clusterin protein in renal cell carcinoma as a predictor of disease extension. BJU Int 2005;96:895-9
26. Kadomatsu K, Anzano MA, Slayter MV, Winokur TS, Smith JM, Sporn MB. Expression of sulfated glycoprotein 2 is associated with carcinogenesis induced by N-nitroso-N-methylurea in rat prostate and seminal vesicle. Cancer Res 1993;53:1480-3
27. Steinberg J, Oyasu R, Lang S, Sintich S, Rademaker A, Lee C. Intracellular levels of SGP-2 (clusterin) correlate with tumor grade in prostate cancer. Clin Cancer Res 1997;3:1707-11