

## 방광 이행세포암종 예후인자로서의 PCNA 표지지수의 가치

연세대학교 의과대학 병리학교실

이 상 엽 · 박 영 년 · 박 찬 일

### Prognostic Value of the PCNA Index in Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder

Sang Yeop Yi, M.D., Young Nyun Park, M.D., and Chanil Park, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

It is well known that histologic grade and tumor stage are important prognostic factors, and that the monoclonal antibody to proliferating cell nuclear antigen(PCNA) can recognize S-phase cells. The PCNA index of 53 transitional cell carcinomas(TCCs) of the urinary bladder was studied to evaluate its prognostic validity. The PCNA indices of TCCs ranged from 38 to 92, which were quite different from that of normal transitional epithelium(9.4). The PCNA indices were significantly higher in tumors of the higher histologic grade and/or tumor stage(correlation coefficient 0.64 and 0.43; P=0.00). The PCNA index was particularly valuable in discriminating the superficial TCCs from the deeply invasive TCCs( $67.1 \pm 15.46$  and  $79.9 \pm 9.70$ ; P=0.000). Among TCCs of the same tumor stage, the histologic grade affected the PCNA index. However, TCCs of the same histologic grade revealed similar PCNA indices regardless of tumor stage. These results indicate that the PCNA index is an objective and reliable prognostic factor in TCCs, which is superior to the conventional histologic grade. (**Korean J Pathol 1994; 28: 282~287**)

**Key Words:** Transitional cell carcinoma, Urinary bladder, Proliferating cell nuclear antigen, Prognosis

### 서 론

방광의 이행세포암종은 요로상피기원 암종의 약 90%를 차지하며, 일반적으로 조직학적 분화도와 종양의 병기가 가장 중요한 예후인자로 이용되고 있다. 이행세포암종의 조직학적 분화도는 종양의 병기에 상응하는 예후인자로서의 의미를 갖는다고 알려져 있으나<sup>1-4)</sup>

종양세포의 형태에 의존하는 것이기 때문에 재현성에 문제가 있고, 실제로 동일한 등급의 조직학적 분화도를 보이는 종양들 사이에도 서로 다른 예후를 보이는 경우가 적지 않다.

유두상 증식을 하는 종괴에서 생검을 시행하면 종괴의 침습 깊이를 알기 어려운 경우가 많기 때문에 조직학적 등급보다 객관적이고 재현성이 높은 예후인자를 찾기 위하여 유세포측정이나 증식기세포측정과 같은 연구들이 끊임없이 수행되고 있다<sup>5-10)</sup>. 특히 종양세포의 증식능이 종양의 생물학적 활성도를 반영한다는 논리하에 세포분열의 S기 연관 항원으로 알려진 증식세포 핵 항원(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)검사가 각종 악성 종양을 대상으로 이루어지고 있으나<sup>11-13)</sup> 이행세포암종을 대상으로 한 연구는 거

접 수: 1993년 12월 24일, 게재승인: 1994년 3월 2일  
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752  
연세대학교 의과대학 병리학교실, 박찬일

\*본 논문은 1991년도 연세대학교 의과대학 연구강사 연구비 보조로 이루어 졌음.

의 없다.

그러므로 저자들은 방광의 이행세포암종에서 PCNA에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하고 그 결과를 조직학적 분화도 및 중앙 병기와 비교하여 예후인자로서의 PCNA의 가치를 평가하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구재료

본 연구는 1988년 7월부터 1991년 4월까지 연세대학교 의과대학 병리학교실에서 방광의 이행세포암종으로 진단 받은 환자중 임상기록이 충분하며 보관된 조직의 상태가 양호한 53예를 대상으로 하였다. 그 중 48예는 경요도적 방광생검조직이며, 5예는 방광절제조직이었다. 경요도적생검이 시행되었던 48예중 18예에서는 추후에 방광 절제술을 시행하였다. 이행세포암종과 비교하기 위해 방광절제술을 시행한 조직 절편중 암종 및 이행성이 없으며, 염증의 소견이 없거나 미약하여 정상에 가까운 5예를 선택하여 대조군으로 하였다.

### 2. 연구방법

**1) 조직학적 분화도:** 절제한 조직을 10% 중성 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매한후 통상의 과정을 거쳐 hematoxylin-eosin염색을 시행하였다. 광학현미경하에서 검색하여 Mostofi등<sup>14)</sup>이 제안한 WHO의 분류법에 따른 조직학적 분화도를 결정하였다.

**2) 병기의 판정:** 병기는 American Joint Committee on Cancer(AJCC) 및 Union Internationale Contre le Cancer(UICC)의 분류<sup>15)</sup>에 따라 판정하였으며, 병리 및 임상 소견을 참조하였다.

**3) PCNA염색 및 PCNA 표지지수산정:** 병변을 대표하는 소견을 보이는 파라핀 블록 1개를 선정하였으며 2차적인 변성이 있는 것을 배제하였다. 파라핀 블록을 5~7  $\mu$ m로 박절하여 통상의 탈파라핀 및 탈수

과정을 거친 뒤 20배로 희석한 항 PCNA 마우스 항체(DAKO, Santa Babara, CA, USA)를 일차항체로 하여 Labeled Streptavidin Biotin Complex 방법으로 염색하였으며, 3-amino-9-ethyl-carbazole로 발색하였다. PCNA 표지지수는 이행세포암종을 구성하는 세포 300개중 핵이 PCNA에 표지된 세포 수의 백분율로 정하였으며, 두번 측정한 평균값을 취하였다. 대조군에서는 이행상피세포 300개를 세어 같은 방법으로 PCNA 표지지수를 구하였다.

**4) 통계학적 분석:** 통계학적 처리는 IBM-PC의 SPSSPC+를 이용하였으며, PCNA 표지지수와 조직학적 분화도 및 중앙병기와의 상관관계를 분석하였다.

## 결 과

### 1. 임상적 소견

이행세포암종 53예 중 42예는 남자였고 11예는 여자로 남녀비는 3.8:1이었다. 환자의 연령은 남녀사이에 차이 없이 평균 약 61세(29~83세)였다(Table 1). 대조군은 모두 남자였고 평균연령은 55.4세였다.

Table 1. Age and sex distribution of TCC

Age	Sex		Total
	Male	Female	
<30	1	0	1
31~40	1	1	2
41~50	6	0	6
51~60	10	4	14
61~70	13	4	17
71~80	10	1	11
81<	1	1	2
Total	42	11	53

TCC: Transitional cell carcinoma

Table 2. Histologic grade of TCC according to T-stages

Grade	T-stage					Total
	Ta	T1	T2	T3	T4	
1	5	3	0	0	0	8
2	2	18	3	2	0	25
3	0	5	4	6	5	20
Total	7	26	7	8	5	53

Ta: Noninvasive papillary carcinoma, T1: Tumor invades subepithelial connective tissue, T2: Tumor invades superficial muscle(inner half), T3: Tumor invades deep muscle or perivesicular fat, T4: Tumor invades any of the followings: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, or abdominal wall

p=0.00, correlation coefficient=0.67

**Table 3.** PCNA index of TCC according to histologic grades and T-stages

Grade \ T-stage	1 (n=8)	2 (n=25)	3 (n=20)
Ta (n= 7)	52.7±11.97	77.5±12.02	
T1 (n=26)	52.9±22.66	68.8±12.96	80.0±8.86*
T2 (n= 7)		78.3±10.87	82.3±6.16
T3 (n= 8)		65.0±17.44	83.0±8.77
T4 (n= 5)			81.2±7.21

Values are mean ±SD

n: Number of cases

\*: Statistically significant difference compared to grade 1 of T1(p<0.05, t-test).

**2. 이행세포암종의 조직학적 분화도 및 중앙병기**

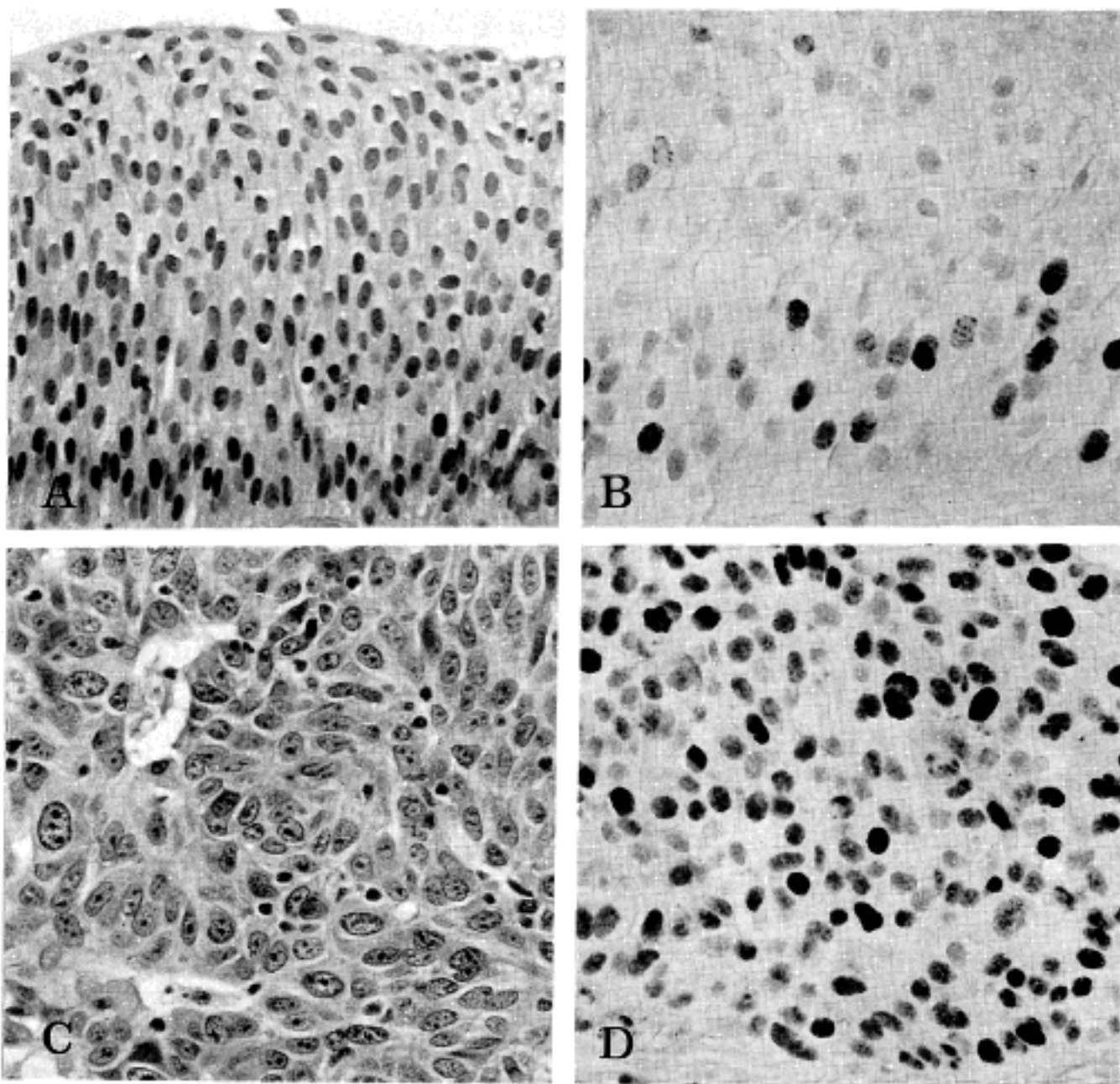
이행세포암종 53예의 조직학적 분화도는 1등급이 8

**Table 4.** PCNA index of TCC in relation to grade

Grade	PCNA index (No. of cases)
1	52.8±15.12( 8)
2	70.3±12.80(25)
3	81.7± 7.42(20)

Values are mean±SD

p=0.00, correlation coefficient=0.64



**Fig. 1.** A: Transitional cell carcinoma(TCC) grade 1. B: Immunohistochemical stain for proliferating cell nuclear antigen(PCNA) of TCC grade 1 showing some positive cells mostly in the lower layer. C. TCC grade 3. D Immunohistochemical stain for PCNA of TCC grade 3 revealing many positive cells in the whole layer.

예(15%), 2등급이 25예(47%), 3등급이 20예(38%)였으며, 종양병기는 Ta가 7예(13%), T1이 26예(50%), T2가 7예(13%), T3가 8예(15%), T4가 5예(9%)였다. 조직학적 분화도와 종양병기사이의 상관관계는 상관관계수 0.67이었으며 통계학적으로 유의하였다( $p=0.00$ )(Table 2).

### 3. PCNA 표지지수

PCNA는 핵에 과립상 또는 미만성으로 염색되었으며, 그 중 과립상으로 염색된 것을 PCNA 표지세포로 판정하였다. 대조군의 PCNA 표지지수는 평균 9.4였으며, 이행세포암종의 PCNA 표지지수를 암종의 분화도 및 종양병기에 따라 살펴 본 결과는 table 3과 같다. 이행세포암종의 PCNA 표지지수는 38에서 92로 조직학적 등급 및 종양병기에 따라 차이를 보였으며, 분화도 1등급이면서 병기 Ta인 경우의 PCNA 표지지수가 가장 낮았으나 대조군의 PCNA 표지지수보다는 현저하게 높았다( $p=0.00$ ).

이행세포암종의 PCNA 표지지수를 조직학적 분화도에 따라 살펴보면 1등급인 경우  $52.8 \pm 15.12$ , 2등급인 경우  $70.3 \pm 12.80$ , 3등급인 경우  $81.7 \pm 7.42$ 로 조직학적 분화도의 등급간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다( $p=0.00$ )(Table 4). 이러한 PCNA 표지지수와 조직학적 분화도는 밀접한 상관관계를 보여, 조직학적 분화도가 나쁠 수록 PCNA 표지지수가 높은 경향을 보였다(상관계수=0.64,  $p=0.00$ ). 또한

PCNA 표지세포는 1등급의 경우 주로 하부층에서 관찰되었으나, 분화가 나쁠 수록 상부층의 종양 세포들에도 표지되어 3등급의 경우에는 전층에 걸쳐 다수의 종양세포들이 표지되었다(Fig. 1).

이행세포암종의 PCNA 표지지수를 종양병기에 따라 살펴보면 Ta는  $59.8 \pm 16.30$ , T1은  $69.1 \pm 14.94$ , T2는  $80.6 \pm 7.92$ , T3는  $78.5 \pm 12.95$ , T4는  $81.2 \pm 7.21$ 로 종양의 병기가 높을 수록 PCNA 표지지수가 높은 경향을 보였으며(상관계수=0.43,  $p=0.000$ )(Table 5), 특히 T1과 T2 사이에 뚜렷한 차이를 보였다( $p=0.01$ ). Ta와 T1을 표재성 암종군으로 T2, T3 및 T4를 침윤성 암종군으로 나누어 비교하여 보면 PCNA 표지지수는 침윤성 암종군에서 표재성암종군에 비해 유의하게 높았다( $p=0.00$ )(Table 6).

조직학적 분화도가 같은 암종들에서 침윤 깊이에 따라 PCNA 표지지수에 차이가 있는지를 알아보기 위해, 증례의 수가 비교적 많았던 2등급과 3등급의 이행세포암종들을 대상으로 살펴 본 결과 같은 분화도를 보이는 이행세포암종들의 PCNA 표지지수는 암종의 침윤깊이와 관계없이 비슷하였다. 그러나 병기가 동일한 경우에는 조직학적 분화도의 등급이 높을 수록 PCNA 표지지수가 증가되었으며, 1등급과 3등급 사이에 PCNA 표지지수의 차이가 뚜렷하였다( $p<0.05$ ).

## 고 찰

방광의 이행세포암종에서 예후에 영향을 주는 인자로는 임상병기<sup>1,3,4,16)</sup>, 림프절 침범여부<sup>17)</sup>, 조직학적 분화도<sup>2-4,18-21)</sup>, 환자의 나이<sup>22)</sup>, 발생 부위, 주변점막의 상태, 혈관 침범 여부<sup>23,24)</sup>, 종양 변연부의 형태와 염증 반응 유무<sup>25)</sup>, 혈액 항원 상태<sup>26,27)</sup>, DNA 분포 상태<sup>28,29)</sup> 등이 알려져 있다. 그 중에서 조직학적 분화도와 임상병기는 매우 민감한 예후인자로 밝혀져 있으며, 특히 이 두가지는 상호 밀접한 연관관계를 보여 분화도가 좋은 경우는 대부분 표재성이며 분화가 나쁜 경우는 대부분이 침윤성 암종이다<sup>2-4,20,21,30,31)</sup>. 본 연구에서도 이행세포암종의 조직학적 분화도와 종양병기사이에는 상관관계수 0.67의 밀접한 관계가 있었다. 그러나 조직학적 분화도를 결정하는 것이 주관적일 수 있어서 재현성이 낮다<sup>32)</sup>. 그러므로 조직학적 분화도만으로는 예후를 정확하게 예측하지 못하는 경우가 적지 않으나 적어도 일정한 병기 내에서는 예후인자로서의 높은 가치를 지닌다는 보고들이 있다<sup>20,21)</sup>. 따라서 좀더 객관적인 예후 측정인자를 알아 보고자 종양세포의 증식능에 대한 연구들이 시도되고 있다<sup>10-12,33)</sup>.

그 중 PCNA는 DNA 중합효소  $\delta$ 의 보조단백질로서<sup>34)</sup> 전신성 홍반성 루푸스 환자의 혈청에서 처음 발견되었으며<sup>34)</sup>, 진핵세포(eukaryote)의 선도가닥(leading strand) 합성에 촉매작용을 하여 DNA 수리에도 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>35)</sup>. 따라서 항

Table 5. PCNA index of TCC in relation to T-stage

T-stage	PCNA index(No. of cases)
Ta	$59.8 \pm 16.30$ ( 7)
T1	$69.1 \pm 14.94$ (26)
T2	$80.6 \pm 7.92$ ( 7)
T3	$78.5 \pm 12.95$ ( 8)
T4	$81.2 \pm 7.21$ ( 5)

Values are mean  $\pm$  SD

$P=0.00$ , correlation coefficient=0.43

Table 6. PCNA index of TCC in relation to invasion depth

Invasion depth	PCNA index(No. of cases)
Superficial tumor(Ta~T1)	$67.1 \pm 15.46^*(33)$
Deep tumor(T2~T4)	$79.9 \pm 9.70$ (20)

Values are mean  $\pm$  SD

\*: Statistically significant difference compared with PCNA index of deep tumor( $p<0.05$ , t-test)



PCNA 항체는 DNA 복제 부위의 단백질과 결합하는 특이성이 높으며 항 PCNA 항체를 이용하여 증식하는 세포를 표지할 수 있다. PCNA에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하면, 세포주기 중 G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub> 및 G<sub>2</sub>/M 단계의 세포 핵에서는 미만성으로 염색되는 반면 DNA 합성의 마지막 단계를 제외한 S기에서는 핵이 과립상으로 염색되어, replisome과 결합한 PCNA를 표지한다. 그러나 PCNA는 복제의 활성도와는 무관하며, S기 세포 중 정상속도로 DNA를 복제하는 세포와 DNA를 매우 느리게 복제하거나 복제하지 않은 세포를 식별 하지는 못하는 것으로 알려져 있다<sup>13)</sup>.

본 연구에서는 항 PCNA 항체를 이용하여 이행세포암종의 증식능을 알아보았으며, 면역조직염색상 핵이 과립상으로 염색되는 세포만을 세어 PCNA 표지 지수를 구하였으므로, PCNA 표지는 S기의 종양세포들을 의미한다. 본 연구결과, PCNA 표지 지수는 조직학적 분화도 및 종양병기와 높은 상관관계를 보였으며, 조직학적 분화도의 등급 및 종양병기가 높을수록 PCNA 표지 지수가 의의있게 높았다. 이러한 결과는 항 Ki67 항체를 이용한 세포역동학적 연구<sup>10)</sup> 및 유세포측정기를 이용한 검색결과 조직학적 분화도가 나쁘며 침습성 성장을 할수록 비배수성 암종의 발생이 높아지며 S기 분획 및 세포증식능도 증가되었다는 보고<sup>5,6,28,29)</sup>와 일치하는 것으로 보아 PCNA 표지 지수가 이행세포암종의 예후인자로서 높은 가치를 지닌다고 생각된다. 또한 이 방법은 파라핀 블록을 이용할 수 있어 후향적 연구가 가능하며 비교적 안전하고 간편하다는 장점이 있다.

이행세포암종이 방광벽의 고유근육층을 침범하는 경우 생존율이 급격히 감소하는데<sup>30)</sup>, 이는 근육층에 혈관이 풍부한 것과 관련이 있는 것으로 생각된다. 그러나 경요도적 방광생검술로 채취한 조직에서는 고유근육층을 확인할 수 없는 경우가 많고 이러한 경우에는 암종의 침습정도를 판단할 수 없다.

따라서 PCNA 표지 지수 측정이 객관적인 방법이라는 점 그리고 본 연구결과 PCNA 표지 지수가 종양의 침습깊이와 밀접한 상관관계를 갖는다는 점은 의미가 매우 크다. 즉, 이행세포암종의 PCNA 표지 지수가 종양병기 별로 뚜렷한 차이를 보이므로 생검조직검사상 고유근육층의 존재를 확인하기 어려운 경우 항 PCNA 항체를 이용한 검색이 결정적인 도움이 될 것으로 생각한다.

### 결 론

방광 이행세포암종 53예를 대상으로 항 PCNA 항체를 이용한 면역조직화학적 염색을 시행하여 예후인자로서의 PCNA 표지 지수의 가치를 알아보고자 본 연구를 시행하였다. 이행세포암종의 PCNA 표지 지수는 38~92로서 정상 이행상피의 9.4에 비해 의의있게

높았다. 이행세포암종의 PCNA 표지 지수는 조직학적 분화도 및 종양병기와 의의있는 상관관계를 보여 조직학적 분화가 나쁠수록, 그리고 종양병기가 높을수록 PCNA 표지 지수가 높았으며(상관계수 0.64 및 0.43; P=0.00), 특히 표재성과 침윤성 이행세포암종의 PCNA 표지 지수(67.1±15.46 및 79.9±9.70; P=0.00)는 더욱 뚜렷한 차이를 나타내었다. 종양병기가 같을 때에는 조직학적 분화가 나쁠수록 PCNA 표지 지수가 높았으나 조직학적 분화도가 같은 예들의 PCNA 표지 지수는 종양병기와 관계없이 비슷하였다. 이상의 결과를 종합하면 PCNA 표지 지수는 조직학적 분화도를 객관적으로 나타내는 예후인자라 할 수 있으며 또한 종양병기의 예측에 유용한 지표라고 생각한다.

### 참 고 문 헌

- 1) Prout GR Jr. *Classification and staging of bladder carcinoma. Cancer* 1980; 45: 1832-41.
- 2) Kern WH. *The grade and pathologic stage of bladder cancer. Cancer* 1984; 53: 1185-9.
- 3) 정도영, 조재홍. 표재성 방광암의 예후에 관한 분석. *대한비뇨기과학회지* 1990; 31: 354-60.
- 4) 박동수, 이진무, 이영태. 방광의 침윤성 및 전이성 이행상피세포암의 예후인자. *대한비뇨기과학회지* 1989; 30: 135-42.
- 5) 주명수, 이상은. 방광암에서 DNA Flow Cytometry로 측정된 Proliferation Index의 보완적 예후인자로서의 가치. *대한비뇨기과학회지* 1991; 32: 9-15.
- 6) Tribukait B, Gustafson H, Esposti PL. *The significance of poldy and proliferation in the clinical and biological evaluation of bladder tumors: a study of 100 untreated cases.*
- 7) Lipponen PK, Collan Y, Eskelinen MJ, Pesonen E, Sotarauta M, Nording S. *Comparison of morphometry and DNA flow cytometry with standard prognostic factors in bladder cancer. Br J Urol* 1990; 65: 589-97.
- 8) Parham DM, Morton K, Coghill G, Robertson AJ, Kerr MA. *Expression of CD15 antigen in urinary bladder transitional cell carcinoma. J Clin Pathol* 1990; 43: 541-3.
- 9) Thierry AF, Dominique KC, Christian L, Claude CA, Adolphe S, Sharon D, Liliane BG. *Immunohistochemical markers defined by monoclonal antibodies and response to Bacillus Calmette-Guerin endovesical immunotherapy for superficial bladder tumors. Eur Urol* 1990; 17: 338-42.
- 10) 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.

- 11) Jorma JI, Heikki JH, Markku JH, Olli-Pekka K. *Evaluation of cell proliferation in breast carcinoma. Cancer* 1990; 65: 1180-4.
- 12) Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EM. *Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. J Immunol* 1978; 121: 2228-34.
- 13) Van Dierendonck JH, Wijsman JH, Keijzer R, Van de Velde CJH, Cornelisse CJ. *Cell-cycle-related staining patterns of anti-proliferating cell nuclear antigen monoclonal antibodies. Am J Pathol* 1991; 138: 1165-72.
- 14) Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. *Histological typing of urinary bladder tumors. WHO international histological classification of tumors. Geneva: WHO, 1973.*
- 15) Oliver HB, Donald EH, Robert VPH, BL Kennedy. *Manual for staging of cancer, 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992: 195-200.*
- 16) Jewett HJ, King LR, Shelley WM. *A study of 365 cases of in filtrating bladder cancer. Relation of certain pathological characteristics to prognosis after extirpation. JUrol* 1964; 92: 668-78.
- 17) Cordonnier JJ. *Cystectomy for carcinoma of the bladder. JUrol* 1968; 99: 172-3.
- 18) Gilbert HA, Logan JL, Kagan AR, Friedman HA, Cove JK, Fox M, Muldoon TM, Lonni YW, Rowe JH, Cooper JF, Nussbaum H, Chan P, Rao A, Starr A. *The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading JUrol* 1978; 119: 488-92.
- 19) Heney HM, Ahined S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafemann MD, Hawkins IR. *Superficial bladder cancer. Progression and recurrence. J Urol* 1983; 130: 1083-6.
- 20) Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. *Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? Cancer* 1987; 60: 2766-74.
- 21) Narayana AS, Loening SA, Slymen DJ, Culp DA. *Bladder cancer. Factors affecting survival. J Urol* 1983; 130: 56-60.
- 22) Javadpour N, Mostofi FK. *Primary epithelial tumors of the bladder in the first two decades of life. JUrol* 1969; 101: 706-10.
- 23) Bell JT, Burney SW, Friedell GH. *Blood vessel invasion in human bladder cancer. JUrol* 1971; 105: 675-8.
- 24) Heney NM, Proppe K, Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. *Invasive bladder cancer. Tumor configuration, lymphatic invasion and survival. JUrol* 1983; 130: 895-7.
- 25) Sarma KP. *The role of lymphoid reaction in bladder cancer. JUrol* 1970; 104: 843-9.
- 26) Juhl BR, Hartzn SH, Hainau B. *Lewis antigen in transitional cell tumors of the urinary bladder. Cancer* 1986; 58: 222-8.
- 27) Limas C, Lange PH. *Lewis antigens in normal and neoplastic urothelium. Am J Pathol* 1985; 121: 176-83.
- 28) Farsund T, Hoestmark JG, Laerum OD. *Relation between flow cytometric DNA distribution and pathology in human bladder cancer. A report on 69 cases. Cancer* 1984; 54: 1771-7.
- 29) Murphy WM. *DNA flow cytometry in diagnostic pathology of the urinary tract. Hum Pathol* 1987; 18: 317-9.
- 30) Heney NM, Ahmed S, Flamigan MJ. *Superficial bladder cancer: progression and recurrence. JUrol* 1983; 130: 1083-6.
- 31) Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. *Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. JUrol* 1982; 127: 250-2.
- 32) Onms ECM, Anderson WAD, Alons CL. *Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. Hum Pathol* 1983; 14: 140-3.
- 33) Hall PA, Richards MA, Gregory WM. *The prognostic value of Ki67 immunostaining in Non-Hodgkin's lymphoma. J Pathol* 1988; 154: 223-5.
- 34) Bravo R, Frank R, Blundell PA, Macdonald-Bravo H. *Cyclin/PCNA is the auxillary protein of DNA polymerase- $\delta$ . Nature* 1987; 326: 515-7.
- 35) Nishida C, Reinhard P, Linn S. *DNA repair synthesis in human fibroblasts requires DNA polymerase  $\delta$ . J Biol Chem* 1988; 263: 510-10.
- 36) 홍성준, 정우식, 이영태, 이진무. *침윤성 방광암의 예후에 영향을 미치는 임상적 요소 분석. 대한비뇨기과학회지* 1987; 28: 775-82.