투명세포신세포암에서 NF- κ B의 발현과 임상병리인자에 관한 분석

경희대학교 강동경희대병원 ¹비뇨기과, ²병리과

이 영¹ · 최정혁¹ · 이동기¹ · 유구한¹ · 민경은¹ · 이형래¹ · 원규연² · 임성직²

Analysis of NF- κ B and Clinical Prognostic Factors in Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Young Lee¹, Jeonghyouk Choi¹, Dong-Gi Lee¹, Koo Han Yoo¹, Gyeong Eun Min¹,
Hyung-Lae Lee¹, Kyu Yeoun Won², Sung-Jig Lim²

Departments of ¹Urology, ²Pathology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong,
Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: A multi-subunit transcription factor NF- κ B is associated with anti-apoptotic signals in several cancers including renal cell carcinoma (RCC). In this study, we investigated whether the expression levels of the NF- κ B were related to the clinical properties of human renal cell carcinoma such as nuclear grade, TNM stage, and recurrence free survival.

Materials and Methods: Patients who were diagnosed with clear cell RCC between January 2006 and February 2013 were included. Clinicopathological data and survival were investigated. The expressions of NF- κ B were investigated by performing immunohistochemical staining on 61 clear cell RCC. The expression levels of NF- κ B were divided two groups by the expression levels.

Results: Results on the expression of NF- κ B were not significant. Analysis of NF- κ B expressions is not associated with any of the clinical properties including age, nuclear grade and TNM stage ($p=0.613$, $p=0.059$, $p=0.107$, $p=0.570$, and $p=0.760$, respectively). Also, a statistically correlation was not observed between recurrence free survival and NF- κ B expression levels ($p=0.573$).

Conclusions: The expressions of the NF- κ B were not associated with the clinical properties of clear cell RCC such as age, nuclear grade, TNM stage, and recurrence free survival. (Korean J Urol Oncol 2016;14:63-68)

Key Words: NF- κ B, Renal cell carcinoma, Prognosis, Immunohistochemistry

서론

신세포암은 신장에서 발생하는 악성종양 중 가장 흔한 형태이며 유병률은 점차 증가하는 추세이다. 2012년 발표된 통계에 따르면 한국에서 신세포암은 전체 악성종양의 1.85%를 차지하며, 유병률은 인구 10만명 당 8.2명으로 확인되었다.¹ 신세포암 환자의 20-50%에서는 진단 시 이미 원격전이가 있으며, 이 경우 예후가 불량하여 적절한 치료에도 불구하고 5년 생존율이 0-20%에 불과한 것으로 알려져 있다.² 최근에는 진단방법의 발전으로 신세포암의 조기진

Received July 1, 2016, Revised July 16, 2016,

Accepted August 1, 2016

Corresponding Author: Koo Han Yoo, Department of Urology,
Kyung Hee University School of Medicine, 892, Dongnam-ro,
Gangdong-gu, Seoul 05278, Korea. Tel: 82-2-440-7735, Fax:
82-2-440-7744, E-mail: yookoohan@khu.ac.kr

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2014R1A1A2A16049957).

단이 늘고 있으나, 국소성 신세포암 환자라 하더라도 근처적 신 적출술 후 재발 또는 전이가 발생하는 경우는 약 30%에 이른다.³ 그렇기 때문에 신세포암 환자의 예후를 정확하게 예측하여 환자 별 위험도에 따른 추적관찰을 계획하는 것은 중요하다. 이러한 목적으로 신세포암 환자의 예후인자 분석과 함께 다양한 종류의 예후 예측 모델들이 연구되어 왔다.^{4,7} 신세포암 환자의 생존율에 관여하는 예후인자로 는 핵등급, 병기, 나이, 그리고 종양크기 등이 있다. 그 중에서도 특히 핵등급은 악성도와 암 전이에 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹¹

분자생물학의 발전으로 신세포암의 발생 및 진행과 관련이 있는 변화들이 밝혀지면서 이들을 예후인자로 활용하거나 새로운 치료 표적을 찾는 개발이 활발히 진행되고 있다. 특히 세포자멸사 및 세포주기는 생체의 발달과 항상성에 관여하는 유전자들로 이들의 변화가 암의 발생과 진행에 관계한다는 사실들이 보고되면서 그 예후적 가치 및 임상적 활용을 밝히려는 노력이 현재까지 진행되고 있다. 세포자멸사와 연관된 많은 유전자들이 발견되었는데, 그 중 Nuclear factor- κ B (NF- κ B)는 세포자멸사, 세포주기 조절, 세포의 분화 및 이동에 관여하여 종양화 과정에 관련되어 있는 것이 밝혀졌다.¹² 이후 종양세포에서는 여러 종류의 분자생물학적 변화가 일어나고 NF- κ B의 조절기능이 손상되어 악성종양의 발생과 진행으로 이어진다는 연구결과가 밝혀졌으며, 여러 연구를 통해 폐암, 위암, 전립선암과 같은 고형암과 일부 혈액암의 발생에 NF- κ B가 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.¹³⁻¹⁸ 또한 병기가 높은 신세포암에서 NF- κ B의 활성이 증가된 것을 확인할 수 있었고 이를 통해 NF- κ B가 신세포암의 침윤과 전이로의 진행에 관련이 있다고 생각해 볼 수 있다.¹⁹

본 연구에서는 투명세포신세포암 조직에서 NF- κ B p105/p50 소단위 면역염색을 이용하여 단백질의 발현 정도에 따른 환자의 연령과 신세포암의 핵등급, TNM 병기와의 관련성을 비교하는 것이고, 발현 정도에 따른 무재발생존율 (recurrence-free survival, RFS) 차이도 같이 분석하고자 한다. 본 연구를 통해 NF- κ B의 발현 정도가 실제로 신세포암의 진행과 관련이 있는지와 이를 신세포암 환자의 예후인자로 사용할 수 있을지에 대해 알아보하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 1월부터 2013년 2월까지 강동경희대병원에서 근치적 또는 부분 신절제술을 시행받은 후 병리학적으로 투명세포신세포암으로 확진된 61명의 환자를 대상으로 하였

다. 신세포암군에서 병기는 2002년에 개정된 TNM 병기를 기준으로 나누었고, 암의 분화도 (grade)는 Fuhrman 분류법을 이용하였다.

2. 면역조직화학염색

검체를 4 μ m로 절편한 후 Bond Polymer Intense Detection System (Vision BioSystems, Victoria, Australia)을 이용하여 면역조직화학염색을 시행하였다. 절편은 biotin-free polymeric horseradish peroxidase-linker antibody conjugate system in a Bond-max automatic slide stainer (Vision BioSystems)를 이용하여 NF- κ B p105/p50 (E381, 1:3,000 dilution; abCam, Cambridge, MA, USA)와 결합한 뒤 15분간 실온에서 배양하였다. 핵은 헤마톡실린 (hematoxylin)을 이용하여 대조염색을 시행하였다. 음성 대조군은 일차항체 대신 쥐의 IgG를 이용하여 같은 방법으로 시행하였다. 염색결과의 판독은 2명의 병리전문의에 의하여 시행되었고, 신세포암 조직의 염색 강도 (intensity)와 면적 (proportion)에 따라 점수를 주었다. 염색이 되지 않은 경우 0점, 약하게 염색된 경우를 1점, 중등도로 염색된 경우를 2점, 강하게 염색된 경우를 3점으로 판독하였고 염색된 면적에 따라 0점 (0%), 1점 (1-33%), 2점 (34-66%), 3점 (67-100%)으로 평점하였다. 강도 점수와 비율 점수의 합을 최종 점수로 판단하여 0-4점은 낮은 발현, 5-9점은 높은 발현으로 분류하였다.

3. 통계학적 분석

연구 결과는 Version 20.0 IBM SPSS statistics program을 이용하여 통계학적으로 분석하였다. 피서의 직접확률법을 이용하여 NF- κ B 유전자의 단백질 발현 정도와 환자의 임상적 특성과의 연관성을 확인하였고, Kaplan-Meier test를 이용하여 신세포암 환자들의 무재발생존율 곡선을 형성하고 log-rank test를 통해 NF- κ B 유전자의 단백질 발현 정도의 차이에 따른 연관성에 대하여 확인하였다. p 값이 0.05미만인 경우 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

1. 임상소견

전체 대상환자의 중간 연령은 62세였으며 30세부터 84세까지 분포하였다. 65세 이상의 환자를 고령으로 구분하였고, 총 61명 중 28명 (45.9%)이 이에 속했다. 환자의 병기 별로는 T1 병기가 30명 (49.2%), T2 병기가 11명 (18.0%), T3 병기가 15명 (24.6%), T4 병기가 5명 (8.2%)이었고, N0 병기는 58명 (95.1%), N1 병기는 3명 (4.9%)이었고, M0 병기는 57명 (93.4%), M1 병기는 4명 (6.6%)이었다. 핵 등급 별로는

1등급이 0명, 2등급이 27명 (44.3%), 3등급이 28명 (45.9%), 4등급이 6명 (9.8%)으로 나타났다 (Table 1).

신세포암의 염색강도에 따라서 염색이 되지 않은 경우는 8명 (13.1%), 약하게 염색된 경우가 19명 (31.2%), 중등도로 염색된 경우가 11명 (18.0%), 강하게 염색된 경우가 23명 (37.7%)이었다. 염색면적에 따라서 염색이 안된 경우 (0%) 16명 (26.3%), 좁게 염색이 된 경우 (1-33%)가 24명 (39.3%),

넓게 염색이 된 경우 (34-66%)가 15명 (24.6%), 대부분 염색이 된 경우 (67-100%)가 6명 (9.8%)이었다 (Table 2). 이를 바탕으로 NF- κ B 발현을 두 군으로 나누었을 때, 저발현군은 26명 고발현군은 35명이었다.

2. NF- κ B 발현정도와 예후인자와의 상관관계

신세포암조직에서 염색 정도는 진행된 병기일수록 높게 나타나는 경향을 보였다 (Fig. 1). NF- κ B 발현군의 차이에 따른 환자의 연령은 저발현군에서 65세 미만 13명 (50.0%), 65세 이상 13명 (50.0%)으로 관찰되었고, 고발현군에서 65세 미만 20명 (57.1%), 65세 이상 15명 (42.9%)으로 관찰되었다. NF- κ B 발현군과 연령 간의 연관성은 통계학적으로 유의하지 않은 걸로 확인되었다 ($p=0.613$). 핵등급은 저발현군에서 1등급 0명, 2등급 7명 (27.0%), 3등급 16명 (61.5%), 4등급 3명 (11.5%)으로 관찰되었고, 고발현군에서는 1등급 0명, 2등급 20명 (57.1%), 3등급 12명 (34.3%), 4등급 3명 (8.6%)으

Table 1. Patients characteristics (n=61)

	n (%)
Age (year)	
Range	30-84
Median	62
Sex	
Male	40 (65.6)
Female	21 (34.4)
T stage	
T1	30 (49.2)
T2	11 (18.0)
T3	15 (24.6)
T4	5 (8.2)
N stage	
N0	58 (95.1)
N1	3 (4.9)
M stage	
M0	57 (93.4)
M1	4 (6.6)
Fuhrmans' Grade	
G1	0 (0)
G2	27 (44.3)
G3	28 (45.9)
G4	6 (9.8)

Table 2. Staining Properties of NF- κ B p50/105 subunit

	No. (%)
Intensity (score)	
Negative (0)	8 (13.1)
Weak (1)	19 (31.2)
Moderate (2)	11 (18.0)
Strong (3)	23 (37.7)
Proportion (score)	
0% (1)	16 (26.3)
1-33% (2)	24 (39.3)
34-66% (3)	15 (24.6)
67-100% (4)	6 (9.8)

Fig. 1. NF- κ B Immunohistochemical staining (brown color staining in positive cells). (A) Low expression showing weak staining with 60% proportion. (B) High expression showing strong staining with 100% proportion.

로 관찰되었다. NF- κ B 발현군과 핵등급 간의 연관성은 통계학적으로 유의하지 않은 결과로 확인되었다 ($p=0.059$). NF- κ B 발현군의 차이에 따른 T 병기는 저발현군에서 T1 10명 (38.5%), T2 8명 (30.8%), T3 7명 (26.9%), T4 1명 (3.8%)으로 관찰되었고, 고발현군에서는 T1 20명 (57.1%), T2 3명 (8.6%), T3 8명 (22.9%), T4 4명 (11.4%)으로 관찰되었다. 핵 등급과 마찬가지로 두 발현군과 T 병기와의 관련성은 나타나지 않았다 ($p=0.107$). 그 외의 N 병기와 M 병기와의 관련성도 통계학적으로 유의하지 않은 것으로 확인되었다 ($p=0.570$, $p=0.760$) (Table 3).

3. NF- κ B 발현정도에 따른 무재발 생존율

저발현군 26명에서 도중탈락 된 3명을 제외한 23명 중 5명에서 재발하였고, 그 중 3명은 1년 이내에, 1명은 2년 이내에, 1명은 5년 이내에 재발하였다. 1년, 2년, 5년 무재발 생존율은 각각 84.6%, 78.1%, 68.3% 이었고, 평균 생존 기간은 51개월이었다. 고발현군 35명에서 도중탈락 된 2명을 제외한 33명 중 5명에서 재발하였고, 그 중 3명은 1년 이내에, 1명은 2년 이내에, 1명은 5년 이내에 재발하였다. 1년, 2년, 5년 무재발 생존율은 각각 89.3%, 83.7%, 69.8%이었고, 평균 생존기간은 59개월이었다. 무재발 생존율에 있어 양군 간에 통계학적인 차이는 없었다 ($p=0.573$) (Fig. 2).

Table 3. Fisher's exact test of NF- κ B p50/105 subunit

	NF- κ B expression		p-value
	Low (n=26)	High (n=35)	
Age			
≤65 years	13	15	0.613
>65 years	13	20	
Fuhrman nuclear grade			
1	0	0	0.059
2	7	20	
3	16	12	
4	3	3	
T stage			
T1	10	20	0.107
T2	8	3	
T3	7	8	
T4	1	4	
N stage			
N0	24	34	0.570
N1	2	1	
M stage			
M0	24	33	0.760
M1	2	2	

고 찰

NF- κ B는 5개의 유전자로 구성되어 NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/100), RelA (p65), c-Rel, RelB로 구분할 수 있다. 포유동물에서는 전형적 (classical) 경로와 비전형적 (non-classical) 경로, 2종류의 NF- κ B 활성화 경로가 존재한다. 전형적 경로에서는 lipopolysaccharide (LPS), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1 α/β 가 자극인자로 관여하고, 비전형적 경로의 경우 TNF family에 속하는 B-cell activating factor (BAFF), CD40 리간드, lymphotoxin β (LT β)가 자극인자로 관여한다. 이들 자극인자에 의해 NF- κ B가 활성화되고, 이를 조절하는 것은 IKK (I κ B kinase)이다.²⁰ NF- κ B의 상위 kinase인 IKK 복합체는 α , β , γ 3개의 성분으로 구성되어 있으며 전형적 경로에는 IKK β 가 관여하고, 비전형적 경로에는 IKK α 가 관여하고, IKK γ 는 조절역할을 한다. 전형적 경로는 자극에 의해 IKK β 가 활성화되면 인산화 된 I κ B는 유비퀴틴화에 의해 분해되어, p50/p65 이합체가 세포질에서 핵으로 이동한 후, 핵 안에서 전사인자로 작용하여 면역조절, 세포증식, 세포 생존 및 염증발생에 관여한다. 비전형적 경로는 자극에 의해 IKK α 가 활성화되어 p100을 인산화, 분해 시켜 p52로 변환시키고, 그 결과로서 만들어진 p52/RelB 이 합체가 핵안으로 이동하여 B 세포 성숙, 이차 림프 기관발생에 관여한다.²¹

NF- κ B는 종양 발달과정에서 세포자멸사에 중요한 역할을 하는 전사인자이다.²² NF- κ B의 면역화학염색을 이용한 연구는 다양하게 진행되었다. 위암 환자를 대상으로 NF- κ B p50 소단위의 핵 내 발현과 세포질 내 발현에 대해 조사한 연구에서, 핵 내 발현은 병기와 침윤의 깊이, 향후 생존율과

Fig. 2. The Kaplan-Meier estimates of probability of recurrence free survival for both groups. Straight line: NF- κ B high expression group; dotted line: NF- κ B low expression group.

의 관련성이 있다는 것이 밝혀졌다.¹⁷ 유방암환자를 대상으로 NF- κ B의 p50, p52, c-Rel 아형에 대한 면역화학염색 연구에서도 이들의 핵 내 활성화를 확인하였으며, 전립선암 환자를 대상으로 한 면역화학염색 연구에서도 p50 아형의 발현이 증가된 것을 확인할 수 있었다.^{15,18} 신세포암과 NF- κ B와의 연관성을 입증하려는 연구들이 진행되었고, 이를 통해 진행된 신세포암에서는 NF- κ B의 활성이 증가된 것을 확인할 수 있었다.¹⁹ 신세포암 환자의 생존율에 관여하는 예후인자로써는 핵등급, 병기, 나이, 그리고 종양크기 등으로 밝혀졌으며, 그 중에서도 핵등급은 악성도와 암 전이에 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹¹ 이전 연구를 통해 신세포암의 NF- κ B 발현 정도와 핵등급, T 병기와의 관련성이 밝혀졌지만,¹⁹ 다른 연구에서는 NF- κ B의 발현이 증가하였으나 환자의 생존율과 관련된 예후인자와는 관련이 없는 것으로 보고되었다.²³ 본 연구에서는 신세포암 환자에서 NF- κ B의 발현과 예후인자와의 관련성 및 생존율과의 관련성을 분석하여 향후 신세포암 환자의 예후 판정을 위한 정기적 검사로 NF- κ B를 이용하는 것이 적절한지를 확인하고자 하였다. 결과에 따르면 NF- κ B의 발현 정도와 나이, TNM 병기 및 핵 등급 간의 관련성이 없는 것으로 확인되었고, 무재발생생존율과도 관련성이 없는 것으로 나타났다. 이전 연구와의 결과 차이는 제한된 수의 RCC로 진행된 연구이기 때문에 유의한 결과를 얻지 못한 것으로 판단된다. 이에 대해서는 추후 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

세포자멸사에 관여하는 인자들은 신세포암 발생과 병리학적, 임상적 특성들을 결정하는데 많은 영향을 미칠 것으로 생각한다. NF- κ B는 다른 종양에서 관련성이 높게 보고된 인자로, 신세포암에서의 연구는 아직 많이 진행되지 않았다. 세포자멸사에 관여하는 다른 인자들 간의 상호작용에 대한 복잡성 때문에 각 유전자들의 종양화 또는 세포자멸사에 대한 역할도 각기 다르게 작용할 것으로 생각되기 때문에 좀 더 정확한 역할 분석을 위해 다른 인자들의 추가적인 조사가 필요할 것으로 생각된다.

결론

세포자멸사에 관여하는 NF- κ B의 발현은 정상 조직에 비해 신세포암 조직에서 증가되어 있었으나 핵등급, 병기 등의 예후에 관여하는 임상적 특성들과는 관련성이 없는 것으로 확인되었다. 본 연구는 제한된 수의 RCC로 진행된 연구로 유의한 결과를 얻지 못한 것으로 판단되며 추후 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Cho H, Lee DH, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat* 2015;47:127-41
2. Linehan W ZB, Bates S, Zelefsky M, Yang J. *Cancer of the kidney and ureter*: 6th ed. Devita VT HS, Rosenberg SA, editor. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001
3. Rafla S. Renal cell carcinoma. Natural history and results of treatment. *Cancer* 1970;25:26-40
4. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A post-operative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:63-7
5. Zisman A, Pantuck AJ, Wiedner J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4559-66
6. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97:1663-71
7. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005;173:48-51
8. Ficarra V, Righetti R, Pilloni S, D'Amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 2002;41:190-8
9. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168:2395-400
10. Gettman MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer* 2001;91:354-61
11. Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, Sault MC, Rampal M, Coulange C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:2543-9
12. Orlowski RZ, Baldwin AS, Jr. NF-kappaB as a therapeutic target in cancer. *Trends Mol Med* 2002;8:385-9
13. Krappmann D, Emmerich F, Kordes U, Scharschmidt E, Dorken B, Scheidereit C. Molecular mechanisms of constitutive NF-kappaB/Rel activation in Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Oncogene* 1999;18:943-53
14. Mukhopadhyay T, Roth JA, Maxwell SA. Altered expression of the p50 subunit of the NF-kappa B transcription factor

- complex in non-small cell lung carcinoma. *Oncogene* 1995; 11:999-1003
15. Lessard L, Begin LR, Gleave ME, Mes-Masson AM, Saad F. Nuclear localisation of nuclear factor-kappaB transcription factors in prostate cancer: an immunohistochemical study. *Br J Cancer* 2005;93:1019-23
16. Lerebours F, Vacher S, Andrieu C, Espie M, Marty M, Lidereau R, et al. NF-kappa B genes have a major role in inflammatory breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:41
17. Levidou G, Korkolopoulou P, Nikiteas N, Tzanakis N, Thymara I, Saetta AA, et al. Expression of nuclear factor kappaB in human gastric carcinoma: relationship with I kappaB a and prognostic significance. *Virchows Arch.* 2007; 450:519-27
18. Cogswell PC, Guttridge DC, Funkhouser WK, Baldwin AS, Jr. Selective activation of NF-kappa B subunits in human breast cancer: potential roles for NF-kappa B2/p52 and for Bcl-3. *Oncogene* 2000;19:1123-31
19. Oya M, Takayanagi A, Horiguchi A, Mizuno R, Ohtsubo M, Marumo K, et al. Increased nuclear factor-kappa B activation is related to the tumor development of renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2003;24:377-84
20. DiDonato JA, Hayakawa M, Rothwarf DM, Zandi E, Karin M. A cytokine-responsive IkappaB kinase that activates the transcription factor NF-kappaB. *Nature* 1997;388:548-54
21. Seo GS. The Role of NF- κ B in Colon Cancer. *Korean J Gastroenterol* 2001;57:1, 3-7
22. Kucharczak J, Simmons MJ, Fan Y, Gelinas C. To be, or not to be: NF-kappaB is the answer--role of Rel/NF-kappaB in the regulation of apoptosis. *Oncogene* 2003;22:8961-82
23. Sourbier C, Danilin S, Lindner V, Steger J, Rothhut S, Meyer N, et al. Targeting the nuclear factor-kappaB rescue pathway has promising future in human renal cell carcinoma therapy. *Cancer Res* 2007;67:11668-76