

유방암에서 Survivin 발현 이상의 임상적 의의

순천향대학교 천안병원 외과학교실 및 ¹병리학교실

장준호 · 김태윤 · 김성용 · 백무준 · 오미혜¹ · 김의한¹ · 이문수 · 김창호 · 이민혁 · 조무식

Expression of Survivin in Patients with Breast Cancer

Jun Ho Jang, Tae Yoon Kim, Sung Yong Kim, Moo Jun Baek, Mee Hye Oh¹, Eui Han Kim¹, Moon Soo Lee, Chang Ho Kim, Min Hyuk Lee, and Moo Sik Cho

Departments of Surgery and ¹Pathology, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

Purpose: Survivin is a member of the inhibitor of apoptosis (IAP) family, which is also involved in the regulation of cell division and is also overexpressed and associated with parameters of poor prognosis in most human cancers, including carcinomas of the lung, breast, colon, stomach, esophagus and pancreas. This study examined the expression patterns of survivin in normal breast tissue, atypical hyperplasia, primary breast cancer and lymph node tissues involved with breast cancer and to determined whether the expression of survivin is associated with the characteristics and prognosis of breast cancer.

Methods: Formalin-fixed paraffin-embedded samples from 80 breast cancer, 20 atypical hyperplasia and 20 malignant lymph node tissue cases were immunostained using polyclonal survivin (Novus Biologicals, CO). The degree of immunostaining was recorded on a scale of 0-3 according to the percentages of staining and distributions within the cytoplasm & nucleus.

Results: Survivin was expressed in 52, 14 and 17 of the 80 breast cancer (65%), atypical hyperplasia (70%) and breast cancer lymphoid (85%) specimens respectively. Among those expressing cancer, 11.3, 31.3 and 22.5% demonstrated nuclear staining only, cytoplasmic staining only and both nuclear and cytoplasmic staining respectively. A statis-

tical analysis revealed that cytoplasmic survivin expression was correlated with the stage, histological grade and L/N metastasis. In a Cox proportional hazard model analysis, the expression of survivin was not identified as a significant independent predictor of overall survival ($P=0.168$), although the decrease in the survival rate of survivin-positive patients did reach statistical significance ($P=0.048$).

Conclusion: Our results show that survivin is frequently overexpressed in primary breast cancer and its expression gradually increased from normal breast tissue to malignant lymph nodes. The expression of cytoplasmic survivin was common in breast cancer and could be both a useful diagnostic marker and important source of prognostic information. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2004;7:236-243)

Key Words: Breast cancer, Survivin

중심 단어: 유방암, Survivin

서론

유방암은 우리나라의 여성에서 흔히 발생하는 악성 종양 중 하나이며, 임상적 혹은 생물학적으로 매우 다양한 특징을 나타내므로 병인론과 환자의 예후와 관련하여 예후인자 및 암의 발생과 성장, 전이에 관한 다양한 유전자에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. 정상 세포에 비해 암세포에서는 종양 세포가 원발성 부위를 떠나 순환계를 통해 다른 부위로 이동하는 전이 과정과 세포고사 조절 기능이 마비되어 비정상적으로 성장을 하는 기전이 있다. 세포고사를 억제하는 기전은 사립체 막으로부터 cytochrome c가 전위하지 못하게 하는 bcl-2 계통의 단백질이 관여하는 것으로 알려져 있는데, 이외에도 Fap-1, decoy receptor (DR3, DR4), soluble Fas 등의 다양한 단백질이 정상 혹은 종양 세포들에서 세포고사를 억제하는 것으로 보고되고 있다.(1) 최근 세포고사를 억제하여 종양의 성장을 촉진하는 몇 종류의 단백질이 발견되고 있는데 이들 중 하나인 IAP (Inhibitor of Apoptosis) 단백질 중에서도 가장 최근에

책임저자 : 김태윤, 충남천안시 봉명동 23-20
330-721, 순천향대학교 천안병원 외과학교실
Tel: 041-570-2141, Fax: 041-571-0129
E-mail: tykim@schch.co.kr

접수일 : 2004년 10월 21일, 게재승인일 : 2004년 11월 18일
본 논문의 요지는 2004년 외과 춘계통합학술대회에서 포스터 발표됨.

Ambrosini 등(2)에 발견된 것이 survivin으로 이것은 bcl-2 family와는 다른 기전으로 세포고사를 방해하는 것으로 알려져 있다. Survivin 유전자는 염색체 17q25에 위치하고 있고 3개의 intron과 4개의 exon으로 구성되어 142개의 아미노산 배열을 가지고 있는데 이 중에는 세포고사를 방해하는 baculovirus IAP repeat (BIR)가 포함되어 있다.(2) 이것은 세포 주기 중 G2-M기에 발현되어 유사분열 시 방추 단백질과 반응을 하여 세포고사를 억제하는 한편, 세포고사 경로의 다양한 지점인 caspase 3, caspase 9, caspase 7 등에서도 세포고사를 억제하는 작용을 가진 것으로 보고되고 있다.(3,4) 그러나, 다른 IAP 단백질이 정상 성인 조직에 광범위하게 존재하는 데 반해 survivin mRNA는 분화된 성인조직에서는 발현되지 않고, 태아조직과 암세포에서 주로 과발현되어 신생종양의 성장을 촉진하고 항암제에 내성을 일으킨다는 등 다양한 암종에서 예후인자나 치료로 사용하기 위한 다양한 연구들이 이루어지고 있다.(5) survivin이 인체 각 장기의 신생물에서 어떠한 역할을 하는지에 대한 연구가 최근 수년 사이에 시작되고 있는데, 방광(6), 혈액(7), 대장(8), 간(9), 췌장(10)등을 포함한 여러 종류의 암에서 불량한 예후와 연관성이 있는 것으로 밝혀지고 있다. 비록 대부분의 면역조직화학적연구에서 survivin 단백질이 세포질에 우세하게 발현되지만 최근 유방암을 포함한 몇몇 종양의 연구에서 survivin 단백질이 핵에 우세하게 발현될 뿐 아니라 핵발현 여부가 좋은 예후와 관련이 있다는 보고(9,11) 등, 유방암에서 예후인자로서의 survivin의 역할 및 중요성에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 이에 저자들은 유방암에서 survivin 발현과 임상적인 변수와의 연관성을 관찰하고 survivin의 발현 부위 및 발현 위치에 따른 임상변수와의 관계와 예후인자로서의 의의를 관찰하고자 본 연구를 진행하였다.

방 법

1) 연구대상

1996년 3월부터 2000년 11월까지 순천향대학교 천안병원에서 유방암으로 진단 받고 수술 후 외래 추적관찰이 가능했고, 파라핀(paraffin) 포매 조직의 보존상태가 양호한 80명의 환자를 대상으로 이들의 의무기록을 참조하여 예후인자를 분석하였다. 모든 환자는 여성이었고 대상 환자를 유형별로 보면 침윤성 유관암 72예, 유두상암 1예, 수질성암이 3예, 관상피내암이 4예였다. 이들의 평균연령은 59.1 ± 12.39 세였고, 평균추적기간은 79개월(범위: 18~95)이었다. 조직 등급(Histologic grade)은 I등급이 45예, II등급이 22예 그리고 III등급이 13예였다. 림프절 전이여부가 확인된 예는 25예였다(Table

1). 또한 유방암으로 액와림프절 절제술을 시행한 군 중 조직학적으로 암세포가 침범된 림프절 20예 및 유방종물의 절제생검 상 비정형성 과형성(atypical hyperplasia)을 보인 20예를 추가로 검사하였다.

2) 면역조직화학적 염색

모든 대상 환자 유방암 조직의 Hematoxylin-Eosin 염색표본을 다시 검토하여 종양을 가장 대표할 수 있는 파라핀 포매 조직을 선택한 후 채취된 조직은 면역조직화학염색을 위해 즉시 포르말린에 고정하고 일련의 탈수과정을 파라핀에 포매하였다. 파라핀에 포매된 조직은 4 μ m 두께로 박절하여 슬라이드를 만든 후 탈파라핀 과정과 slide에서 고정하기 위해 57°C의 oven에서

Table 1. General characteristics of 80 study subjects

Variable	Number of patients (%)
Age	
<40	9 (11.3)
40~49	29 (36.3)
50~59	21 (26.3)
≥60	21 (26.3)
Menopausal status	
Premenopause	37 (46.3)
Postmenopause	43 (53.8)
Primary tumor	
Tis	4 (5)
T1	23 (28.8)
T2	38 (47.5)
T3	10 (12.5)
T4	5 (6.3)
L/N metastasis	
Positive	25 (31.2)
Negative	55 (68.8)
Stage grouping	
0	4 (5)
I	16 (20)
II	39 (48.8)
III	19 (23.8)
IV	2 (2.5)
Histologic grade	
I	45 (56.3)
II	22 (27.5)
III	13 (16.3)
ER status	
Positive	40 (50)
Negative	40 (50)

60분간 가열 후 xylene과 알코올을 거쳐 증류수로 2회 수세하였다. 일차 항체는 survivin kit (Novus Biologicals, CO, USA, 1 : 150)를 이용하였다. 항원성 회복을 위하여 pH 6.0의 10 mM citrate 완충용액에 슬라이드를 담근 후, 750 watt의 극초단파로 15분간 끓이고 20분간 실온에서 식힌 다음 내부의 peroxidase 활성도를 억제시키기 위해 3% H₂O₂로 30분간 처리 후 TBS (Tris buffered saline)에 10분간 세척하고 일차항체를 37.5°C에서 1시간 동안 처리한 후 TBS로 10분 간격으로 세 차례 세척하고 polymer detection kit (Zymed, san francisco)으로 20분간 상온에서 작용시켰다. 발색은 DAB Kit (Zymed, Diaminobenzidine)로 substrate-chromogen을 사용했고, Mayer hematoxyline으로 대조염색하고 세척한 후 96% 알코올, 100% 알코올, Xylene을 거쳐 봉입하여 슬라이드를 완성한 후 현미경으로 관찰하였다.

3) 판정 및 통계학적분석

종양세포의 핵과 세포질 그리고 전체적으로 고르게 발현되는 경우를 구분하였고 각각의 분포된 곳이 짙은 갈색으로 염색되지 않은 경우 음성으로, 20% 미만의 염색 정도를 보인 경우 1+, 50% 미만의 염색정도를 보일 경우 2+, 그리고 50% 이상의 염색정도를 나타낼 때 3+로 정의하였다. 이때 두 명의 병리의사가 각각 판독한 후 합의된 의견을 결과로 하였다. 유방암의 조직병리학적 소견에 따른 발현율을 비교검토하기 위하여 Chi-square method에 의한 P-value를 측정하였고 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산출하였으며 생존율에 영향을 미치는 혼란변수를 통제하기 위한 다변량 분석은 Cox proportional hazard model을 이용하여 독립적인 설명변수를 알아보려고 하였다. 모든 통계적 분

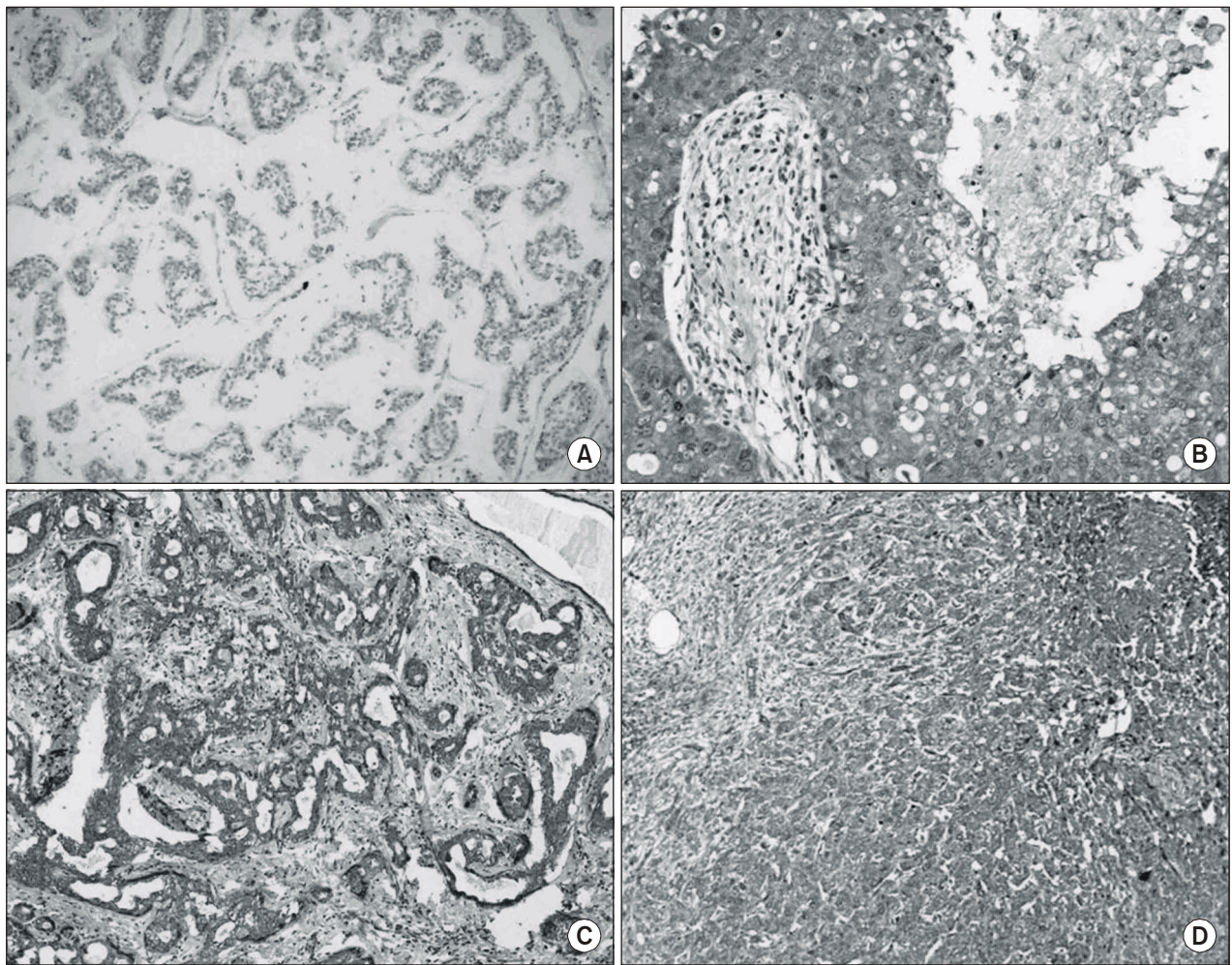


Fig. 1. Immunohistochemical examination. The tumor cells of infiltrating ductal carcinoma show negative reaction (A, $\times 100$) and show positive reaction in survivin (B, $\times 100$). (C) The cytoplasm of atypical cells in moderate epithelial hyperplasia shows strong positive reaction in survivin ($\times 100$). (D) The metastatic tumor cells of infiltrating ductal carcinoma lymph node show positive reaction in survivin ($\times 100$).

Table 2. Survivin expression in breast carcinoma

	Survivin expression (%)			
	+	++	+++	Total
Control	1/10 (10.0)	1/10 (10.0)	0	2/10 (20.0)
Atypical hyperplasia*	4/20 (20.0)	9/20 (45.0)	1/20 (5.0)	14/20 (70.0)
Primary cancer*	21/80 (26.3)	18/80 (22.5)	13/80 (16.3)	52/80 (65.0)
Malignant L/N*	8/20 (40.0)	6/20 (30.0)	3/20 (15.0)	17/20 (85.0)

*: $P < 0.05$ (control vs. atypical hyperplasia, cancer, L/N)

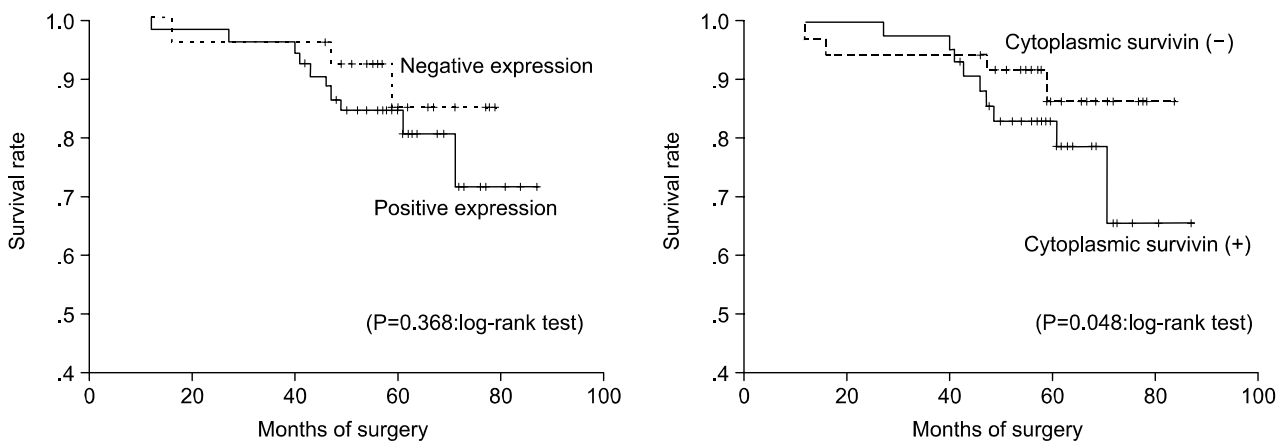


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curve according to overall survivin expression (A) and cytoplasmic survivin expression (B).

석은 양측 검정을 이용하였으며 유의성은 P 값이 0.05 이하인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) Survivin의 발현

전반적인 survivin의 발현은 유방암 환자 80예 중 52예(65%)에서 발현되었다, 비정형성 과형성(atypical hyperplasia)조직 20예 중 14예(70%), 암세포가 침윤된 림프절 20예 중 17예(85%)에서 발현되어 대조군에 비해 유의하게 점점 증가하는 모습을 볼 수 있었다(Table 2, Fig. 1). 유방암 환자 80예 중 survivin의 발현이 핵에 우세하게 발현되는 경우는 9예(11.3%) 세포질에 우세하게 발현되는 경우는 25예(31.3%), 전체적으로 미만성으로 발현되는 것은 18예(22.5%)로 대개 세포질에 우세하게 발현되는 것을 관찰할 수 있었다(Table 3).

2) 유방암의 예후인자와 survivin의 발현과의 상관관계

전체적인 survivin 발현과 유방암의 각종 조직병리학 적 변수와의 상관관계를 보면 종양의 병기, 액와림프절

Table 3. Localization of survivin expression in breast cancer (n=80)

	Survivin expression (%)			
	+	++	+++	Total
Nucleus only	2	4	3	9/80 (11.3)
Cytoplasm only	14	5	6	25/80 (31.3)
Both	5	9	4	18/80 (22.5)
Total	21	18	13	52/80 (65.0)

전이 유무가 통계학적인 의의가 있었고 세포질에 우세하게 발현된 군과의 관계를 보면 종양의 병기, 액와림프절 전이 유무, 조직학적 분화도가 상관관계가 있었으나(Table 4) 핵에 우세하게 발현된 군과 예후인자와의 상관관계는 찾을 수 없었다. Kaplan meier 방법을 이용한 생존곡선에서는 survivin의 세포질 발현여부가 통계적으로 유의하게 생존율의 감소를 볼 수 있었으나($P=0.048$, Fig. 2), Cox proportional hazard model을 이용

Table 4. Correlation between clinicopathological factors and expression of survivin in breast cancer

	Survivin expression(%)			
	Overall positive	P-value	Cytoplasmic positive	P-value
Menopausal status		0.981		0.960
Premenopause	24/37 (64.9)		20/37 (54.1)	
Postmenopause	28/43 (65.1)		23/43 (53.5)	
Tumor size (cm)		0.823		0.808
<2	18/27 (66.7)		14/27 (51.9)	
>2	34/53 (64.2)		29/53 (54.7)	
L/N metastasis		0.001		0.001
Positive	23/25 (92.0)		20/25 (80.0)	
Negative	29/55 (52.7)		23/55 (41.8)	
Stage grouping		0.001		0.001
0, I, II	32/59 (54.2)		25/59 (42.4)	
III, IV	20/21 (95.2)		18/21 (85.7)	
Histologic grade		0.052		0.038
I	25/45 (55.6)		22/45 (48.9)	
II	14/22 (63.6)		11/22 (50.0)	
III	12/13 (92.3)		10/13 (76.9)	
ER status		0.639		0.501
Positive	27/40 (67.5)		23/40 (57.5)	
Negative	25/40 (62.5)		20/40 (50.0)	

Table 5. Cox proportional hazard model analysis

	Risk rate	95% CI*	P-value
Menopausal status (pre vs. post)	2.184	0.61~7.79	0.221
Tumor size (cm) (<2 vs. >2)	0.131	0.02~1.07	0.030
L/N metastasis (negative vs. positive)	0.315	0.09~1.07	0.055
Stage (0, I, II vs. III, IV)	0.226	0.07~0.78	0.013
Histologic grade (I, II vs. III)	0.179	0.05~0.71	0.008
ER status (positive vs. negative)	0.832	0.26~2.73	0.762
Survivin expression (negative vs. positive)	0.504	0.13~2.01	0.325
Cytoplasmic survivin (negative vs. positive)	1.458	0.13~1.71	0.168

*: CI = confidence interval.

한 결과에서는 survivin 발현 여부가 생존율과 관련이 있는 유의한 독립적 예측인자는 아니었다(Hazard ratio=1.458, P=0.168, Table 5).

고 찰

세포고사(Apoptosis)경로에 작용하여 세포고사를 방해하는 단백질로 bcl-2 단백질질군, heat shock pro-

tein, IAP (Inhibitor of Apoptosis) 단백질질군이 잘 알려져 있다. IAP는 1992년과 1994년 baculovirus 일종인 Cydia pomonella granulosis virus (OpMNPV)를 통해서 발견된 것으로 여러 종류의 세포고사 유도물질로부터 세포를 보호하며 이런 세포고사의 억제가 암의 형성에 중요한 역할을 하는 것이 알려지면서 이에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다.(12,13) IAP는 구조상 80개의 아미노산으로 이루어진 BIR (Baculoviral Inhibitor of apop-

tosin Repeat) domain과 carboxy 말단의 Ring zinc-finger를 가지고 있다.(13) IAP 가족군은 활성화된 caspase 3와 caspase 7을 직접 억제하여 작용할 뿐만 아니라 많은 연구들에서 포유동물의 IAP 가족군이 caspase의 억제가 아닌 다른 작용으로도 세포고사를 억제하는 것으로 보고되는데 이것은 주로 NF- κ B와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.(14,15) IAP 가족군은 TNF- α , Fas 리간드, cytochrome c, etoposide, cisplatin, taxol 등 여러 종류의 항암제, 방사선 조사, UV radiation 등의 여러 가지 자극들에 의해 일어나는 세포고사를 차단하며 bcl-2 단백질에 의한 세포고사 차단부위보다 더 아래쪽 있는 caspase를 차단하므로 bcl-2 단백질보다 세포고사를 억제하는 기능이 더 강한 것으로 보고되어 있다. IAP 단백질 중에서도 가장 최근에 Ambrosini 등(2)에 발견된 것이 survivin으로 이것은 bcl-2 단백질과는 다른 기전으로 세포고사를 방해하는 것으로 연구되어 있다. survivin은 다른 IAP 가족군과는 달리 단일 BIR domain을 갖고 있으며 두 개의 monomer가 공유결합으로 연결된 구조로 monomer에는 N-terminal Zn²⁺ binding BIR 영역과 65Å amphipathic C-terminal alpha helix 영역으로 구성된 이합체이다.(16) 사람의 survivin 유전자 좌위는 17q25이며 142개의 아미노산으로 이루어져 있고 16.5 kd의 분자량을 가지고 있다.(17) survivin 단백질의 발현은 세포주기의 조절을 받아 S기에서 발현 증가가 시작되어 주로 세포분열시 mitotic spindle의 microtubule에 작용하여 G1 억제자에 의해 조절되는 G2/M 시기에 발현이 40배 정도 증가되고 세포 주기 정지 후에 빠르게 감소하는 것으로 알려져 있다.(18,19) survivin은 caspase 3, 7, 9에 작용하여 이들 caspase들의 과발현에 의한 세포고사를 억제하며 최근 세포 주기 진행에도 관여하는 것으로 알려졌는데 Olie 등(20)의 연구에 의하면 survivin antisense oligonucleotide를 이용하여 survivin mRNA를 하향조절시킨 결과, 세포내 survivin의 발현이 줄어들고 세포고사와 배수성이 증가하며 세포질분열을 완결하지 못하여 다핵성세포가 증가한 것으로 보아 survivin은 세포고사를 억제하는 기능만이 아니라 세포의 분할을 조절하는 두 가지의 중요한 역할을 한다고 하였다. survivin은 태아 조직에서는 높은 발현율을 보이지만 정상 분화된 성인 조직에서는 거의 발현이 되지 않고 여러 종류의 암세포주에서 발현되는 것이 알려지면서 주목을 받기 시작했고, 폐암, 대장암, 위암, 유방암, 전립선암, 췌장암, 신경아세포종, 고분화된 림프종의 여러 암조직에서 발현되어 새로운 종양 표지자로서의 survivin에 대해 많은 관심이 있어왔다.(2,18) Monzo 등(21)은 비소세포폐암 조직에서 RT-PCR을 사용하여 survivin이 종양 조직에서 80% 이상 발현되었고 survivin 발현군에 비해 비발현군에서 생존율이 더 좋은

것으로 보고하였고 Adida 등(22)은 신경아세포종 조직의 60%에서 survivin이 발현되어 survivin이 신경아세포종의 예후 인자로 작용할 수 있다고 주장하였다. 또한 Kawasaki 등(8)은 survivin이 p53처럼 대장암의 암화 과정 중 선종의 저이형성(low dysplasia)에서 고이형성(high dysplasia)의 선종으로 이행하는 동안 중요한 역할을 할 것이라고 하였으며 다른 암에 대한 연구에 의하면 survivin은 유방암, 대장암, 급성골수성백혈병, 폐암, 피부상피세포암, 췌장암, 식도암, 등에서 나쁜 예후와 관련 있는 것으로 보고되고 있어 그 임상적 의의가 부각되고 있다. 저자들은 일차적으로 유방암 조직과 정상 유방조직, 비정형성 과형성(atypical hyperplasia)조직 및 암세포가 침윤된 림프절에서 survivin 발현정도를 관찰한 결과 정상조직보다 유방암 조직(65%) 및 비정형성 과형성조직(70%)과 암세포가 침윤된 림프절(85%)에서 survivin의 발현이 유의하게 점점 증가하는 모습을 볼 수 있었다. 이러한 결과는 여러 암종의 연구와 마찬가지로 유방암에서 survivin의 발현이 증가되는 것은 survivin이 유방암 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 환자의 예후와 관련된 가능성을 시사하는 것이다. Okada 등(11)은 위암에서 survivin의 발현은 세포질 및 핵에 모두 발현되었으며 특히 핵에 우세하게 발현되는 것이 다변량 검사 상 좋은 예후와 관련이 있고, 세포질에 우세하게 발현되는 것은 나쁜 예후와 관련이 있다고 보고하였고 Ito 등(9)은 간암세포의 연구에서 주로 핵에 발현되며 소수가 세포질에 발현된다고 보고하였다. 또한 SM Kennedy 등(23)에 의하면 유방암에서 survivin의 발현은 대개 핵에 우세하게 발현되며 이것이 유방암의 독립적인 좋은 예후인자로 작용한다고 보고하였다. 저자들은 80명의 유방암 환자에서 survivin의 발현을 면역조직화학염색법을 이용하여 조사하였는데, 발현분포에 있어 핵에 우세하게 발현된 것은 9예(11.3%) 세포질에서 우세하게 발현된 것은 25예(31.3%), 전체적으로 미만성으로 발현되는 것은 18예(22.5%)로 대개 세포질에 우세하게 발현되는 것을 관찰할 수 있었다. 저자들의 연구에서 나타난 결과는 이전에 보고된 경우처럼 survivin이 세포 내의 세포질과 핵내에서 모두 발현될 수 있음을 보여주는데 이러한 결과는 survivin 발현이 세포질 또는 핵내에만 국한되어 나타난다고 하는 보고와는 다른 결과이다. 또한 survivin의 발현 정도와 유방암의 여러 예후인자를 연관시켜 비교해 보았을 때, 전체적인 survivin 발현과 종양의 병기, 액와림프절 전이 유무가 상관관계가 있었고 세포질에 우세하게 발현된 군과의 관계를 보면 종양의 병기, 액와림프절 전이 유무, 조직학적 분화도가 상관관계가 있었으나 핵에 우세하게 발현된 군과 예후인자와의 상관관계는 찾을 수 없어 신경아세포종, 후두편평상피세포암, 그리고 대

장, 직장암에서의 연구(18)처럼 본 연구에서도 세포질 내에서의 survivin 발현이 환자의 나쁜 예후와 좀 더 관련이 있었다. Survivin은 주로 암세포에 분포하므로 항암제 개발에 있어서 survivin 억제물질의 개발은 survivin과 결합하여 활성을 억제함으로써 세포고사를 유도하기 때문에 암세포에만 선택적으로 작용할 수 있어 인체에 부작용을 최소화할 가능성이 크다. 또한 Smith 등(24)은 소변으로 배출되는 survivin의 양을 조사하면 방광암의 조기진단이 가능하다고 하였고 대장암이나 폐암 환자 연구(25)에서는 혈청 내 항 survivin 항체의 존재 유무로 진단의 표지자로 사용할 수 있다 하였다. 저자의 연구에서는 survivin의 발현이 매우 유용한 예후 예측 인자가 될 수 있음을 보여 주었다. 특히 세포질 내에서의 survivin의 발현은 임파절 전이 유무와 환자의 병기와 직접적인 상관관계가 있어 향후 좀더 많은 자료가 축적되면 예후인자로서 사용이 가능할 것으로 기대해 볼 수 있을 것이다.

결 론

유방암 환자 80명을 대상으로 항세포고사 단백질의 하나인 survivin의 발현을 조사하고 이를 환자의 임상병리학적 인자들과 비교한 결과 전반적인 survivin의 발현은 유방암 조직 및 비정형성 과형성 조직과 암세포가 침윤된 림프절에서 대조군에 비해 유의하게 점점 증가하는 모습을 볼 수 있었고 survivin 발현은 특히 세포질에 우세하게 발현된 군이 종양의 병기, 액와림프절 전이 유무, 조직학적 분화도가 상관관계가 있었다. survivin은 정상세포에는 발현되지 않고 암세포에만 특이적으로 발현되므로 앞으로 survivin이 세포고사를 억제하는 경로를 선택 차단하는 기법을 개발한다면 암세포의 증식억제는 물론 치료에 대한 반응을 증가시켜 치료방침 결정, 추적관찰 및 예후 판정에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Adams JM, Cory S. The bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. *Science* 1998;281:1322-6.
- 2) Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nature Med* 1997;3:917-21.
- 3) Tamm I, Wang Y, Sausville E, Scudiero DA, Vigna N, Oltersdorf T, et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anti-cancer drugs. *Cancer Res* 1998;58:5315-20.
- 4) Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tognin S, Marchisio PC, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 1998;396:580-4.
- 5) Adida C, Crotty PL, McGrath J, Berrebi D, Diebold J, Altieri DC. Developmentally regulated expression of the novel cancer anti-apoptosis gene survivin in human and mouse differentiation. *Am J Pathol* 1998;152:43-9.
- 6) Swana HS, Grossman D, Anthony JN, Weiss RM, Altieri DC. Tumor content of the antiapoptosis molecule survivin and recurrence of bladder cancer. *N Engl J Med* 1999;341:452-3.
- 7) Adida C, Haioun C, Gaulard P, Lepage E, Morel P, Briere J, et al. Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2000;96:1921-5.
- 8) Kawasaki H, Altieri DC, Lu CD, Toyoda M, Tenjo T, Tanigawa N. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5071-4.
- 9) Ito T, Shiraki K, Sugimoto K, Yamanaka T, Fujikawa K, Ito M, et al. Survivin promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:1080-5.
- 10) Satoh K, Kaneko K, Hirota M, Masamune A, Satoh A, Shimosegawa T. Expression of survivin is correlated with cancer cell apoptosis and is involved in the development of human pancreatic duct cell tumors. *Cancer* 2001;92:271-8.
- 11) Okada E, Murai Y, Matsui K, Isizawa S, Cheng C, Masuda M, et al. Survivin expression in tumor cell nuclei is predictive of a favorable prognosis in gastric cancer patients. *Cancer Lett* 2001;163:109-16.
- 12) Crook NE, Clem RJ, Miller LK. An apoptosis-inhibiting baculovirus gene with a zinc finger-like motif. *J Virol* 1993;67:2168-74.
- 13) Birnbaum MJ, Clem RJ, Miller LK. An apoptosis-inhibiting gene from a nuclear polyhedrosis virus encoding a polypeptide with Cys/His sequence motifs. *J Virol* 1994;69:2521-8.
- 14) Deveraux QL, Takahashi R, Salvesen GS, Reed JC. X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death protease. *Nature* 1997;388:300-4.
- 15) Roy N, Deveraux QL, Takahashi R, Salvesen GS, Reed JC. The c-IAP-1 and c-IAP-2 proteins are direct inhibitors of specific caspases. *EMBO J* 1997;16:6914-25.
- 16) Verdecia MA, Huang H, Dutil E, Kaiser DA, Hunter T, Noel JP. Structure of the human anti-apoptotic protein survivin reveals a dimeric arrangement. *Nat Struct Biol* 2002;7:620-3.
- 17) Hague A, Moorghen M, Hicks D, Champman M, Paraskeva C. Bcl-2 expression in human colorectal adenomas and carcinomas. *Oncogene* 1994;9:3367-70.
- 18) LaCasse EC, Baird S, Korneluk RG, Mackenzie AE. The inhibitor of apoptosis (IAPs) and their emerging role in cancer. *Oncogene* 1998;17:3247-59.
- 19) Deveraux QL, Reed JC. IAP family protease-suppressors of

- apoptosis. *Gene* 1999;12:239-52.
- 20) Olie RA, Simoes-Wust AP, Baumann B, Leech SH, Fabbro D, Stahel RA, et al. A novel antisense oligonucleotide targeting survivin expression induces apoptosis and sensitizes lung cancer cells to chemotherapy. *Cancer Res* 2000;60:2805-9.
- 21) Monzo M, Rosell R, Felip E, A studillo J, Sanchez JJ, Maestre J, et al. A novel anti-apoptosis gene: Re-expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in non-small cell lung cancers. *J Clin Oncol* 1999;17:2100-4.
- 22) Adida C, Berrebi D, Peuchmaur M, Reyes-Mugica M, Altieri DC. Anti-apoptosis gene, survivin, and prognosis of neuroblastoma. *Lancet* 1998;351:882-3.
- 23) SM Kennedy, L O'Driscoll, R Purcell, N Fitz-simons, EW McDermott, AD Hill, et al. Prognostic importance of survivin in breast cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1077-83.
- 24) Smith SD, Wheeler MA, Plescia J, Colberg JW, Weiss RM, Altieri DC. Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer. *JAMA* 2001;285:324-8.
- 25) Rohayem J, Diestelkoetter P, Weigle B, Oehmichen A, Schmitz M, Mehlhorn J. Antibody response to the tumor-associated inhibitor of apoptosis protein survivin in cancer patients. *Cancer Res* 2000;60:1815-7.