

대장암에서 Survivin의 발현과 예후와의 관계

순천향대학교 의과대학 ¹외과학교실, ²병리학교실, ³순천향대학교 천안병원 임상의학연구소

백무준^{1,3} · 이응민³ · 김창진^{2,3} · 박내경¹ · 신응진¹ · 장용석¹ · 김재준¹ · 김성용¹ · 이문수¹
김창호¹ · 송옥평¹

Expression of Survivin and Its Correlation with Prognosis in Colorectal Cancer

Moo Jun Baek, M.D.^{1,3}, Eung Min Lee, M.S.³, Chang Jin Kim, M.D.^{2,3}, Nae Kyung Park, M.D.¹, Eung Jin Shin, M.D.¹, Yong Seog Jang, M.D.¹, Jae Jun Kim, M.D.¹, Sung Yong Kim, M.D.¹, Moon Soo Lee, M.D.¹, Chang Ho Kim, M.D.¹, Ok Pyung Song, M.D.¹

Departments of ¹Surgery, ²Pathology, ³Clinical Research Institute, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

Purpose: Survivin is involved in both the control of cell division and the inhibition of apoptosis. Specifically, its anti-apoptotic function is related to the ability to inhibit caspases directly or indirectly. This study examined the expression patterns of survivin in normal colorectal tissues and in colorectal cancer tissues to determine whether the expression of survivin is associated with either the colorectal cancer characteristics or the prognosis. **Methods:** 4µm sections of the formalin-fixed paraffin-embedded samples of colorectal cancer tissues were the immunostained using antibodies for survivin. The immunostain was recorded as 0~3 depending on the stain intensity distribution in the cytoplasm and the nucleus. **Results:** Survivin was localized in the nucleus and/or cytoplasm of tumor cells. We could differentiate between cytoplasmic and nuclear localization of survivin protein expression. Among the cancer expressions, 35.8% demonstrated nuclear staining, and 51.9% demonstrated cytoplasm staining. Statistical analysis revealed that cytoplasmic survivin expression was correlated with lymph-node metastasis, tumor stage, and patient survival. **Conclusions:** Survivin expression was correlated with clinicopathologic prognostic parameters and with the outcome. Thus, it can be both a useful diagnostic marker for colo-

rectal carcinomas and an important source of prognostic information for patients with a colorectal carcinoma. Survivin will become a potential new target in anti-cancer therapy in near future. **J Korean Soc Coloproctol 2006; 22:125-131**

Key Words: Colorectal cancer, Survivin, Immunohistochemical stain, Prognosis
대장암, Survivin, 면역조직염색법, 예후

서 론

세포고사(apoptosis)는 세포의 괴사와는 다른 세포의 자발적이고 능동적인 사망기전으로 이는 유전자적으로 계획된 세포 사멸(programmed cell death)로서 외부 혹은 환경의 신호변화가 유전적 프로그램을 활성화시켜 결국 세포의 사망을 일으키게 하는 정상적인 신체 변화 기전이다. 이러한 세포고사 기전의 억제 또는 저발현으로 종양이 발생하며 치매와 같은 질환에서는 세포고사의 과발현이 원인이 되기도 한다. 최근의 보고에 의하면 세포고사억제(anti-apoptosis) 기전으로 인해 비정상적인 세포가 지속적으로 생존하게 되며 이 현상으로 유전자 변형과 개체의 면역체계에 저항하면서 종양 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다.^{1,2}

이러한 세포고사(apoptosis) 혹은 계획된 세포사멸

접수: 2005년 9월 26일, 승인: 2006년 3월 30일
책임저자: 백무준, 330-721, 충남 천안시 봉명동 23-20
순천향대학교 천안병원 외과
Tel: 041-570-3633, Fax: 041-571-0129
E-mail: ssurge@sch.ac.kr

이 논문은 순천향대학교 대학 자체 학술 연구비의 지원으로 연구되었음.

본 논문의 주요 내용은 2004년 대한대장항문학회 춘계학술대회에서 구연 발표되었음.

Received September 26, 2005, Accepted March 30, 2006
Correspondence to: Moo Jun Baek, Department of Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, 23-20 Bongmyung-dong, Cheonan, Chungnam 330-721, Korea.
Tel: +82-41-570-3633, Fax: +82-41-571-0129
E-mail: ssurge@sch.ac.kr

(programmed cell death)을 피하는 능력이 거의 모든 인간의 암에서 나타나는 특성일 것이다. 이러한 결과로 세포의 생명력이 연장되고 변이의 위험성이 증가하며 질병의 진행이 촉진되고 치료에 대한 저항성이 나타나게 된다. 현재까지 인체 내에서 발생하는 다양한 종양들의 세포고사를 피해가는 기전에 대해서 많은 연구들이 있어왔고, 종양세포의 생존능력과 세포고사에 저항성을 조절할 수 있는 가능성을 가진 여러 유전자 산물들이 알려져 있다. 대표적인 세포고사와 관련된 유전자로는 bcl-2와 p53 등이 있다.^{3,4}

세포고사 억제 유전자 가족(inhibitor of apoptotic proteins; IAPs)은 최근에 알려진 항세포사멸 단백질의 군을 일컫는데, 이들은 세포사멸에 관여하는 terminal effector caspase 3과 7에 직접적인 영향을 미친다. 최근에 암에 연관되어 이러한 세포사멸을 조절하는 것들 중에 IAP (inhibitor of apoptosis)의 한 구성원인 survivin이라는 유전자 산물에 많은 관심이 모아지고 있다.⁵ 이 survivin은 다른 IAP와 달리 태아 발달기에서 나타나며 정상 성인 조직에서는 거의 나타나지 않지만 대부분의 인체 암에서 현저하게 재발현되는데, 암 환자에 있어 생존기간의 단축, 나쁜 예후, 그리고 치료에 대한 저항성과 암의 재발되는 속도에 관여하는 것으로 알려져 있다. 지금까지 정상조직과 비교하여 여러 암 조직에서 이러한 survivin의 수준이 높게 나타나는 것이 보고되고 있다.⁶

Survivin은 세포고사를 억제하는 기능만이 아니라 세포의 분할을 조절하는 두 가지 기능을 가지고 있다.⁶ Survivin은 16.5 kDa 크기의 단백질로 일반적으로 세포질 내에 존재하며 염색체 17q25에 유전자가 존재하는데, survivin의 역할은 세포고사에서 세포주기 중 G2/M기에서 발현되어 mitotic spindle의 microtubule의 기능을 억제하는 것으로, caspase 3과 caspase 7을 직접적으로 억제하여 미토콘드리아 경로 및 사망 수용체 경로의 공통적인 하달경로를 막아 세포고사를 억제한다.⁷

이에 연구자들은 우리나라에서 네 번째로 흔하게 발생하고 식생활의 변화와 문화의 서구화로 앞으로 발생률이 점점 더 증가할 것으로 예상되는 대장암 조직에서, survivin의 단백질 수준에서의 발현과 여러 임상 병리학적인 변수와의 연관성을 관찰하며 대장암 조직에서의 survivin 발현의 차이를 면역조직염색법을 이용하여 규명함으로써 대장암에서 survivin의 발현과 임상적인 연관성을 알아보고 이를 통해 survivin의 대장암에서의 역할을 규명하고자 한다.

방 법

1) 연구 대상

1998년 1월부터 1999년 12월까지 순천향대학교 천안병원 외과에서 대장 및 직장암으로 진단받고 수술을 시행한 환자 중 수술 후 조직보관상태가 양호한 대장암 환자 81예를 대상으로 하였다. 연구 대상 환자의 의무 기록지를 검토하여 나이, 성별, 병기 및 원격전이 유무를 조사하고, 병리조직 보고서에서 분화 정도, 원발 암의 침윤 깊이 및 림프절 전이 유무를 조사하였다. 총 81예의 결장암 환자 중 남자가 40예(49.4%), 여자가 40예(51.6%)였고, 환자의 평균연령은 63.2세였다.

2) 연구 방법

모든 예의 hematoxylin-eosin 염색표본을 재검색하고 원발 종양을 대변할 수 있는 가장 대표적인 파라핀 포매 블록 하나를 선택하여 통상의 ABC 방법으로 survivin의 면역조직화학적 염색을 시행하였다. Paraffin 포매 절편을 4 μ m 두께로 박절한 후 조직 슬라이드를 항원의 재활성을 위해, 1 mM EDTA와 압력가열기에서 5분간 가열하여 파라핀을 제거하고, 내인성 peroxidase를 제거하기 위하여 3% 과산화수소(3% H₂O₂)에 30분간 작용시킨 후 증류수로 흡수시켰다. 이후 30분간 실온에서 항 survivin 항체(NOVUS Biologicals Inc., Littleton, CO, USA)와 배양하였다. 면역조직화학적 염색은 표준 avidin-biotin-peroxidase kit (DAKO Hamburg, Germany)를 이용하였고, 항 rabbit 면역글로블린으로 적정하였다. 마지막으로 조직 절편을 2,4-diaminobenzidine과 hematoxylin으로 역 염색하였다.

환자에 대한 정보를 알지 못하는 두 명의 병리학자가 각각 독립적으로 대장암 조직과 정상 대장 조직에서 survivin 면역반응성의 정도와 양상을 평가하였다. Survivin의 평균 발현율은 400배 시야에서 적어도 5개의 영역을 조사하여 이루어졌고 관독방법은 survivin 단백질 핵이나 세포질에 갈색으로 염색되면 양성으로 판정하였고, 양성 세포의 양적 평가는 양성 세포가 없거나 10% 미만인 경우는 음성(negative), 양성 세포가 10~25%인 경우는 1+ (양성), 25~50%인 경우는 중등도 양성(2+), 51% 이상인 경우는 3+ (강양성)로 분류하였으며 이 중 음성인 군은 survivin의 발현이 되지 않은 군으로 분류하였고 1+ 이상의 발현을 보이는 경우는 survivin의 발현이 되는 군으로 구분하고 이들을 다시 세포질과 핵 내의 발현으로 구분하였다.

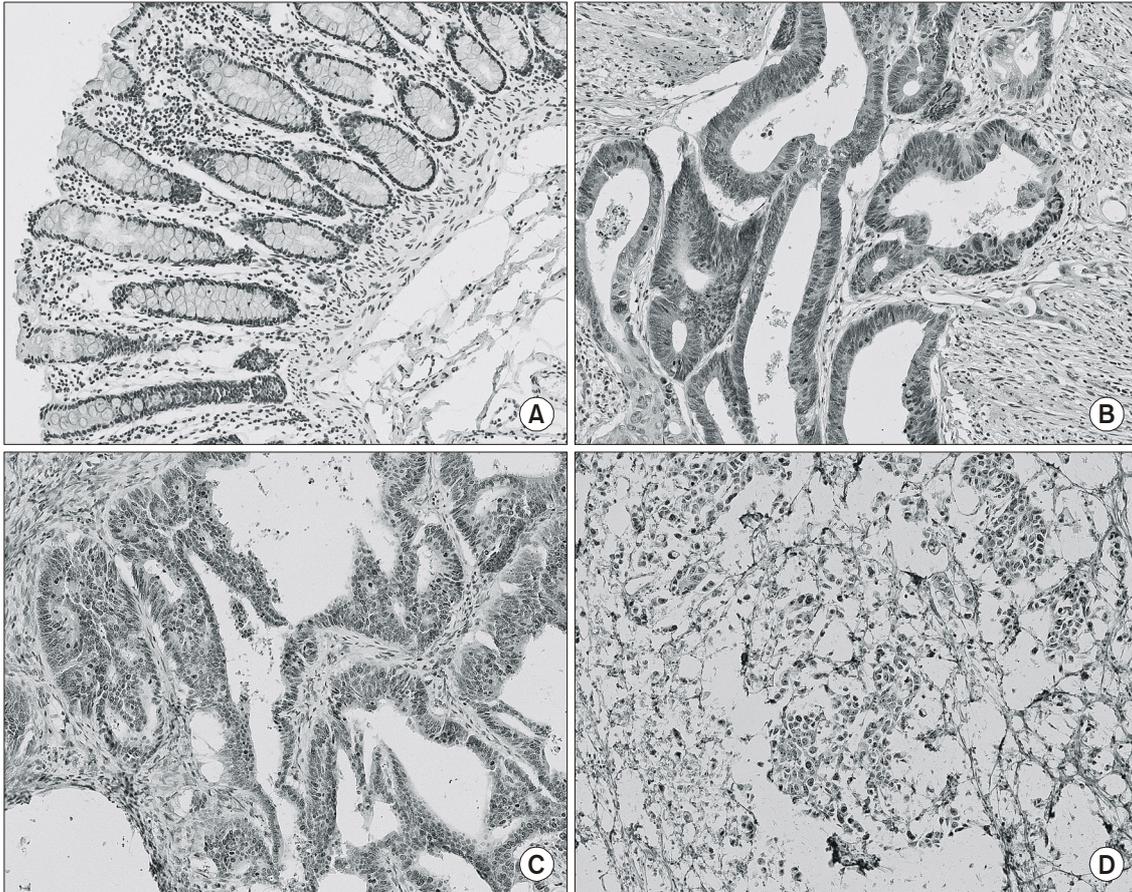


Fig. 1. Differential localization of survivin in colorectal cancer cells. (A) Immunohistochemical stain of survivin in the normal colonic mucosa. (B) Strong cytoplasmic immunoreactivity in colorectal cancer cells. (C) Strong nuclear and cytoplasmic overlapping staining in colorectal cancer. (D) Immunoreactivity for survivin is most prominent in tumour cell nuclei.

3) 통계처리

자료의 입력 및 필요한 통계분석은 SPSS program을 이용하였다. 자료의 분포에 대한 1차적인 분석 후 연속변수의 평균에 대한 차이는 Student's t-test로 검정하였으며 범주형 자료는 Chi-square test를 이용하였다. 생존 기간은 수술일로부터 생존 시에는 마지막 추적일까지로, 사망 시는 사망일까지 하였으며 중앙 추적 기간은 53개월이었다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 산출하였고 모든 통계적 분석은 양측 검정을 이용하였으며 P값이 0.05 이하인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) Survivin의 발현 양상

면역화학적 염색 결과 survivin의 발현은 세포질에만

있는 경우와 핵 내에만 발현된 경우, 그리고 핵과 세포질 모두에서 발현된 경우로 구분할 수 있었다(Fig. 1). 정상 대장 조직에서 염색을 시행한 32예 중에서는 6예(18.8%)에서 핵 내 survivin이 양성으로 나타났으며 cytoplasm 내에서는 5예(15.5%)에서 survivin이 양성으로 나타났다. 총 81예의 대장암 조직 중에서는, 10% 이상의 발현(1+)을 보인 예를 양성으로 판독하여 핵 내에서 survivin (nuclear survivin)이 1+ 이상의 양성을 보인 경우가 29예(36.3%)로, 이 중 남자인 경우가 18예(45%), 여자인 경우가 11예(26.8%)였으며 환자들의 평균 연령은 64.3세였다. 세포질에서 survivin (cytoplasmic survivin)이 1+ 이상의 양성을 보인 예는 모두 42예(51.2%)로, 이 중 남자는 23예(57.5%), 여자는 19예(46.3%)였으며, 환자들의 평균연령은 62.8세였다. 이처럼 81예 전체 대상 결장, 직장암 조직에서 survivin의 발현은 모두 49예(60.5%)에서 나타났다(Table 1).

Table 1. Clinicopathological data of patients and tumors according to survivin expression

	Patients		Nuclear survivin			Cytoplasm survivin		
	No.	%	Positive	%	P-value	Positive	%	P-value
Total	81		29			42		
Male	40	49.4	18	45	0.088	23	54.8	0.315
Female	41	51.6	11	26.8		19	45.2	
Age (years)								
Median	63.2		64.3		0.380	62.8		0.990
Range	36~86		36~80			36~86		
T-stage								
T1+T2	13	16.1	3	23.1	0.398	3	23.1	0.044
T3+T4	68	83.9	26	38.2		39	57.4	
Lymph node metastasis								
Node negative	45	55.6	14	31.1	0.325	18	40	0.017
Node positive	36	44.4	15	41.7		24	66.7	
Grading								
Well+moderate	73	90.1	26	35.6	0.916	37	50.7	0.167
Poor	8	9.9	3	37.5		5	62.5	
Stage								
I	11	13.6	2	18.2	0.360	2	18.2	0.018
II	34	42.0	12	35.3		16	47.1	
III	31	38.3	14	45.2		22	71	
IV	5	6.1	1	20		2	40	

2) Survivin의 발현과 임상병리학적 변수와의 상관관계

TNM (AJCC, 6th edition) 분류와의 연관 관계를 보면 총 81예 중 병기가 1기인 경우는 11예(13.6%), 2기인 경우는 34예(42.0%), 3기는 31예(38.3%), 4기는 5예(6.1%)였는데, 각각의 병기를 survivin의 발현 양상과 비교하여 보았을 때, 핵 내 survivin의 발현 양상과의 비교에서 TNM 분류 1기에서는 2예(18.2%), 2기에서는 12예(35.3%), 3기에서는 14예(45.2%), 4기에서는 1예(20%)로 핵 내 survivin의 발현과 TNM 병기와의 연관이 없는 것으로 나타났다(P=0.325)(Table 1).

반면, 세포질 내 survivin (cytoplasmic survivin)의 발현은 1기에서 2예(18.2%), 2기에서 16예(47.1%), 3기에서 22예(71%), 4기에서 2예(40%)로 환자의 병기가 진행될수록 세포질 내 survivin의 양성 발현율이 증가하는 것으로 나타나, 세포질 내 survivin의 발현이 대장암 환자의 병기 진행과 연관이 있음을 알 수 있었다

(P=0.018). 또한, 종양의 침습정도(T stage)와 survivin의 발현을 핵 내와 세포질 내로 나누어서 서로 비교하였을 때에도, 세포질 내 survivin (cytoplasmic survivin)의 발현이 종양의 침습 정도와 연관이 있는 것으로 나타났다(P=0.044)(Table 1).

전체 81예의 대상 환자 중 종양 주위 림프절로 암 세포의 전이가 없었던 경우는 45예(55.6%)였는데, 이들 림프절 전이가 있는 군과 없는 군을 survivin의 발현과 비교하였을 때 림프절 전이가 없는 군에서는 45예 중 14예(31.1%)에서 핵 내 survivin이 발현되었으며 림프절 전이가 있는 군에서는 36예 중 15예(41.7%)에서 핵 내 survivin이 발현되었다. 세포질 내에서 survivin이 발현된 경우는 림프절 전이가 없는 45예 중 18예(40%)에서 survivin이 양성으로 발현되었으며 림프절 전이가 있는 군에서는 36예 중 24예(66.7%)에서 survivin이 양성으로 발현되었다. 이 같은 결과로 세포질 내에서 survivin이 발현된 군에서 림프절 전이가 더욱 빈번하게 있음을 관찰할 수 있었다(P=0.017)(Table 1).

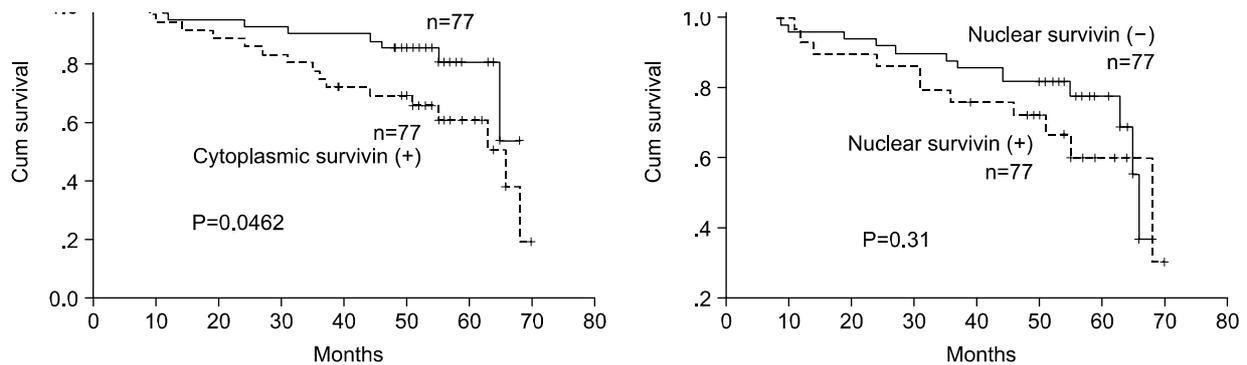


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves for negative and positive cases of colorectal cancer regarding nuclear and cytoplasmic survivin expression (log-rank test).

Survivin에 대한 생존 곡선 분석상 생존율은 핵 내의 survivin 발현 양상과는 서로 관계가 없었으나 세포질 내 survivin의 발현은 발현이 양성인 군에서 발현이 음성인 군에서보다 유의하게 생존율이 감소하는 것으로 나타났고($P=0.04$)(Fig. 2), survivin의 발현 양상에 따른 5년 생존율은 세포질 내 발현군에서 63.9%, 발현 되지 않은 군에서 85.3%로 나타나 세포질 내의 survivin의 발현이 환자의 예후를 예측할 수 있는 도구가 될 수 있음을 보여주었다.

고 찰

Survivin은 태아기에 발현이 증가하다가 정상 성인에서는 발현이 거의 되지 않지만 위암이나 식도암, 췌장암, 폐암 조직과 같은 악성 종양에서 그 발현이 다시 증가하는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹¹ 인간은 NAIP, cIAP1, cIAP2, XIAP, Ts-XIAP, ML-IAP, Apollon 등의 8종류의 세포고사 억제 단백질을 가지고 있으며,¹² 이 중 survivin은 여러 가지 특별한 성격을 가지고 있다. 첫 번째 특징으로는 survivin은 zinc-binding domain이 없는 하나의 baculovirus IAP repeat를 가지고 있으며 두 번째 특징으로 survivin은 인간의 여러 종양 조직에서 흔하게 발현되고,¹³ 태아기의 조직에서는 survivin이 발현되지만 흉선과 태반을 제외하고는 정상 성인 조직에서는 발현이 거의 되지 않는 특징을 가지고 있다.¹³ 이처럼 survivin의 발현은 인간의 모든 유전자 산물 중 가장 종양 조직에 특이적인 것 중 하나이다.

대장암 조직에서의 survivin의 발현이 환자의 짧은 생존율과 관련이 있다는 보고가 있으며,¹⁴ Kawasaki 등¹⁵은 survivin이 p53처럼 대장암의 암화 과정 중 선종의

저이형성(low dysplasia)에서 고이형성(high dysplasia)으로 이행하는 동안 아주 중요한 역할을 할 것이라고 하였다. 저자들은 81예의 결장, 직장암 환자에서 survivin의 발현을 면역조직화학염색법을 이용하여 조사하였는데, 세포질에서는 42예에서 양성 반응을 보였으며, 핵 내에서의 양성 반응은 29예에서 나타났다. 저자들의 연구에서 나타난 결과는 survivin이 세포 내의 세포질과 핵 내에서 모두 발현될 수 있음을 보여주는데, 이는 이전에 보고된 위암의 경우와 비슷한 결과라 할 수 있다.⁸

이러한 결과는 survivin의 발현이 세포질 내에만 국한되어 나타난다고 하는 보고^{14,16}와는 다른 결과이다. 그러나 RT-PCR이나 Southern blot, Western blot 등의 실험 방법을 통해서 배양된 암 세포와 면역형광염색법을 통하여 survivin이 세포질 내와 핵 내 모두에서 발현된다는 것은 이미 증명된 바 있다.^{8,10} 본 저자들의 연구에서도 핵 내와 세포질 모두에서 survivin이 발현됨을 관찰할 수 있었다. 또한 저자들의 연구에서는 세포질 내 survivin의 발현이 결장, 직장암 환자에서 림프절 전이와 환자의 병기와 상관관계가 있음이 입증되었으며 세포질 survivin의 발현 여부와 대장암 환자의 생존율과도 관련이 있음을 알 수 있었다. 이러한 사실로 survivin이 결장, 직장암 환자의 독립적인 예후 인자로서 역할을 할 수 있음을 보여 주었다. Survivin 양성 비율은 위암에 있어서 35%¹⁷에서부터 일차 또는 전이성 악성 흑색종의 93%¹⁸까지 매우 다양하게 나타난다. 이들의 보고에서도 저자들의 경우와 같이 세포질 내에 발현되는 경우가 더 현저한 경우가 있는가 하면,^{6,14,19} survivin의 발현이 핵 내에서 더 많이 나타난다는 보고^{8,20}도 있다.

핵 내에서 survivin의 발현이 악성종양의 나쁜 조직학적 구조, 진행된 병기, 5년 및 전체 생존율의 감소, 그리고 높은 재발률과 관련이 있다는 보고²¹가 있는 반면, 본 연구에서와 같이 세포질 내에서의 survivin의 발현이 환자의 나쁜 예후와 좀더 관련이 있다는 보고가 신경아세포종,²² 후두편평상피세포암,²³ 그리고 결장, 직장암^{6,24}에서 보고되고 있다. 국내의 한 연구²⁵에서는 대장암 조직의 immunoblot을 통해 대장암 조직 전 예에서 survivin의 발현을 증명함으로써 대장암의 screening 검사에서 survivin을 새로운 암 표지자로 활용할 수 있는 가능성을 제시하기도 하였다.

Survivin의 발현은 어떤 악성종양의 경우에 진단적인 혹은 예후를 예측할 수 있는 인자가 될 수 있다. 폐암 환자에서 혈청내 항 survivin 항체의 존재 유무로 진단의 표지자로 사용할 수 있다고 보고^{22,26}하였으며 소변에서의 survivin 분석으로 요도암을 진단하는 데 있어 방광경보다 쉽고 비용이 적게 드는 검사 방법이 될 수 있을 것이라고 보고하기도 하였다.²⁷ 저자들의 연구에서는 대장암 환자에서 survivin 발현이 대장암 환자의 예후를 예측하는 데 매우 유용한 인자가 될 수 있음을 보여 주었다. 특히 세포질 내에서의 survivin의 발현은 대장암 환자의 림프절 전이 유무와 환자의 병기와 연관성이 있었고, 또한 환자의 생존율과도 관계가 있어 향후 좀더 많은 자료가 축적되면 예후인자로서 사용이 가능할 것으로 기대해 볼 수 있을 것이다.

결 론

이상의 결과를 토대로 대장암의 암화 과정에서 세포고사사이에 관여하는 것으로 알려진 survivin은 대장암의 생물학적 표지자로서의 역할을 할 수 있고, 특히 세포질 내의 survivin의 발현은 환자의 예후와 연관이 있을 것으로 생각되며 향후 치료에도 적용할 수 있는 물질이 될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995;267:1456-62.
2. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995;267:1445-9.
3. Hockenbery D, Nunez G, Millman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990;348:334-6.
4. Bates S, Vousden KH. p53 in signaling checkpoint arrest or apoptosis. *Curr Opin Genet Dev* 1996;6:12-8.
5. Crook NE, Clem RJ, Miller LK. An apoptosis-inhibiting baculovirus gene with a zinc finger-like motif. *J Virol* 1993;67:2168-74.
6. Altieri DC, Marchisio PC. Survivin apoptosis: an interloper between cell death and cell proliferation in cancer. *Lab Invest* 1999;79:1327-33.
7. 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.
8. 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.
9. Kato J, Kuwabara Y, Mitani M, Shinoda N, Sato A, Toyama T, et al. Expression of survivin in esophageal cancer: correlation with the prognosis and response to chemotherapy. *Int J Cancer* 2001;95:92-5.
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. Monzo M, Rosell R, Felip E, Astudillo J, Sanchez JJ, Maestre J, et al. A novel anti-apoptosis gene: reexpression of survivin messenger RNA as a prognostic marker in non-small cell lung cancers. *J Clin Oncol* 1999;17:2100-4.
12. Reed JC. The survivin saga goes in vivo. *J Clin Invest* 2001;108:965-9.
13. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997;3:917-21.
14. 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.
15. Kawasaki H, Toyoda M, Shinohara H, Okuda J, Watanabe I, Yamamoto T, et al. Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis. *Cancer* 2001;91:2026-32.
16. Swana HS, Grossman D, Anthony JN, Weiss RN, Altieri DC. Tumor content of the antiapoptosis molecule survivin and recurrence of bladder cancer. *N Engl J Med* 1999;341:452-3.
17. Lu CD, Altieri DC, Tanigawa N. Expression of a novel anti-apoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas. *Cancer Res* 1998;58:1808-12.
18. Grossman D, McNiff JM, Li F, Altieri DC. Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, survivin, in human melanoma. *J Invest Dermatol* 1999;113:1076-81.
19. Adida C, Berrebi D, Peuchmaur M, Reyes-Mugica M, Altieri DC. Anti-apoptosis gene, survivin, and prognosis of neuroblastoma. *Lancet* 1998;351:882-3.
20. 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.
21. Cohen C, Lohmann CM, Cotsonis G, Lawson D, Santoianni R. Survivin expression in ovarian carcinoma: correlation with apoptotic markers and prognosis. *Mod Pathol* 2003;16:574-83.
 22. Yagihashi A, Asanuma K, Nakamura M, Araya J, Mano Y, Torigoe T, et al. Detection of anti-survivin antibody in gastrointestinal cancer patients. *Clin Chem* 2001;47:1729-31.
 23. Dong Y, Sui L, Watanabe Y, Sugimoto K, Tokuda M. Survivin expression in laryngeal squamous cell carcinomas and prognostic implications. *Anticancer Res* 2002;22:2377-83.
 24. LaCasse EC, Baird S, Korneluk RG, MacKenzie AE. The inhibitors of apoptosis (IAPs) and their emerging role in cancer. *Oncogene* 1998;17:3247-59.
 25. 강성구, 이령아, 김인경, 문선미, 황대용. 대장암 조직에서 Western Blotting을 이용한 survivin의 발현. *대한대장항문학회지* 2003;19:386-90.
 26. Rohayem J, Diestelkoetter P, Weigle B, Oehmichen A, Schmitz M, Mehlhorn J, et al. Antibody response to the tumor-associated inhibitor of apoptosis protein survivin in cancer patients. *Cancer Res* 2000;60:1815-7.
 27. Sharp JD, Hausladen DA, Maher MG, Wheeler MA, Altieri DC, Weiss RM. Bladder cancer detection with urinary survivin, an inhibitor of apoptosis. *Front Biosci* 2002;7:e36-41.
-