The Korean Journal of Pathology
2005; 39: 151-7

비소세포 폐암종에서 Survivin의 발현
- 예후 및 종양 표지자와의 상관성 -

정민정 · 천봉권

고신대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2004년 12월 9일
게재승인 : 2005년 3월 10일

책임저자 : 천 봉 권
우 602-702 부산시 서구 암남동 34
고신대학교 의과대학 복음병원 병리학교실
전화: 051-990-6325
Fax: 051-241-7420
E-mail: bk1000@empal.com

*고신대학교 의과대학 교비 지원을 받아 연구되었음.

Expression of Survivin in Non-Small Cell Lung Carcinoma: Relationship to Tumor Biology and Prognosis in Surgically Treated Patients

Min Jung Jung and Bong Kwon Chun

Department of Pathology, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

Background : Survivin, a novel member of inhibitor-of-apoptosis, is undetectable in most terminally differentiated nonproliferative adult tissue, but is overexpressed in some human malignancies. The survivin gene expression is repressed by binding of wild-type p53 with the survivin promotor. In this study, we investigated the prevalence of survivin expression, its association with p53 overexpression and proliferative index, and clinicopathological significance in non-small cell lung carcinomas (NSCLC). **Methods :** Immunohistochemical stainings were performed in 59 cases of primary NSCLC for survivin, p53 and Ki-67. Correlations between the survivin expression, p53 overexpression and Ki-67 labeling index were analyzed. **Results :** Survivin expression was detected in 47 carcinomas (80%) with nuclear immunoreactivity (56%). Survivin nuclear immunoreactivity revealed significantly worse prognosis in NSCLC patients (p=0.003), and correlated with lymph node metastasis (p=0.014), lymphovascular invasion (p=0.032), p53 overexpression, and Ki-67 labeling index (KI 24.2±6.9, p=0.045). Survivin expression was not correlated with histological type and pT status. **Conclusions :** High incidence of survivin overexpression in NSCLC suggests that survivin is involved in lung carcinogenesis, and nuclear expression of survivin can be used as a poor prognostic predictor in NSCLC patients. Expression of mutant p53 seems to be a possible mechanism of survivin up-regulation in NSCLC.

Key Words : Survivin protein; p53 protein; Cell proliferation; Carcinoma, non-small-cell lung

암의 발생 및 진행은 원종양유전자의 활성화 및 종양억제유전자의 불활성화가 관련된 다단계 과정으로 알려져 있다. 이러한 측면에서 대부분의 인체암은 세포주기진행, 세포사망-생존의 균형 및 아포토시스 등을 조절하는 기전의 불균형을 특징으로 한다. 아포토시스의 이상은 세포사망의 감소를 초래하며 생존세포의 과다증식으로 종양의 형성 및 진행이 촉진된다.

Survivin은 16.5 kD의 inhibitor-of-apoptosis (IAP) 군에 속하는 단백으로, 그 유전자는 염색체 17q25에 위치하며 종말체와 약 3%의 거리만큼 떨어져 있으며, 3개의 인트론과 4개의 엑손으로 이루어져 있다.[1] Survivin은 배아조직 및 태아조직에서 발현되나, 분화된 정상 성인조직에서는 발현되지 않는다.[2] Survivin은 여러 종류의 인체암 세포에서 과발현되며, 아포토시스의 억제, 암세포의 과다한 증식, 신생혈관 형성 및 항암치료에 대한 저항성 등과 관련되어 암의 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되어 있다.[3,4] Survivin은 세포주기의 조절에 관여하는데 G2-M기에서 세포분열 방추사의 미세관과 상호작용하여 세포의 증식을 돕는다.[5] 이는 survivin의 과발현이 세포분열기가 원활히 진행되도록 함으로써 암의 진행에 중요한 역할을 한다는 것을 의미한다. 시험관 실험 및 생체 실험에서 survivin promotor는 암세포에서만 survivin 유전자가 발현되도록 유전자를 조절한다.[6] Survivin은 caspase-3과 caspase-7의 과정을 억제하며, Fas/TNF, Bax, effector caspase 및 항암제 등에 의한 아포토시스의 시작을 억제하여,[7,8] 암의 진행과 관련된 다양한 특성을 지니는 세포의 사망을 억제함으로써 암의 진행에 기여한다. 암에서 survivin 과발현의 기전에 대한 논의가 계속되고 있으며, 어떤 암에서는 17번 염색체의 survivin좌의 증폭과 promotor 부위의 DNA 메틸화가 가능한 기전으로 보고되었다.[9] 야생형 p53은 DNA가 손상을 받았을 경우 세포주기 진행을 중단시켜 DNA

손상을 복구시키거나 아포토시스를 야기한다고 알려져 있다. 최근에 야생형 p53이 survivin 유전자의 전사를 억제한다는 주장이 제기되었으며,[10] p53 유전자의 돌연변이가 인체 암의 40-45%에서 증명되고 있으며,[11] p53의 기능 상실은 인체 암에서 survivin의 과발현에 기여할 것으로 여겨진다.

폐암종은 예후가 불량한 악성종양으로 세계적으로 암 사망의 가장 흔한 원인 가운데 하나이며, 여전히 빈도가 증가하고 있다. 최근 근치적 절제술, 항암제 투여 및 방사선 요법 등의 치료법의 발전에도 불구하고 예후는 여전히 나쁘다. 폐암종의 예후는 병기에 좌우되기는 하나, 병기 이외의 폐암종의 예후 및 치료와 관련된 생물학적 표지자를 찾으려는 연구가 많이 이루어지고 있다. 이러한 생물학적 표지자는 고위험군의 환자를 구별하고 그들에 대한 새로운 치료법을 연구하는 데 필수적이다. 비소세포 폐암종에서 survivin의 과발현이 p53의 불활성화 및 c-myc의 과발현과 함께 종양의 발생 과정에서 역할을 할 것이라는 주장이 제기되었으나, survivin의 발현 및 예후와의 상관성에 관한 연구는 제한적이며, 특히 survivin 발현과 변이형 p53의 발현의 상관성에 관한 연구는 매우 미진한 실정이다.

본 연구의 목적은 비소세포 폐암종에서 survivin의 발현 정도를 알아보고, survivin의 과발현과 변이형 p53 발현 및 세포증식능 등 예후와 관련된 여러 임상적 표지자 및 병리학적 표지자와의 상관관계를 조사하고, 비소세포 폐암종의 수술 후 환자의 예후와의 관계를 알기 위한 것이다.

재료와 방법

연구 재료

본 연구에서는 비소세포 폐암종 진단을 받고 편측 폐절제술 혹은 폐엽절제술을 받은 환자 중 생존분석이 가능한 59명의 환자에서 얻은 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매한 조직을 사용하였다. 환자의 연령 분포는 30세에서 73세로 평균 연령은 59.8세였고, 성별 분포는 남자가 50예(84.7%), 여자가 9예(15.3%)였다. 1999년 WHO 분류에 따라 59예의 비소세포 폐암종의 조직학적 유형을 나누어 보면 편평세포암종(squamous cell carcinoma, SCC)이 47예(79.7%), 샘암종(adenocarcinoma, AC)이 12예(20.3%)였다. 병리학적 병기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC)의 TNM 분류체계를 따라서 결정하였다.[12] TNM I기가 26예(44.1%), II기가 12예(20.3%), III기가 21예(35.6%)였다. TNM 병기에 따른 원발 종양의 T 병기(T1, T2, T3, T4)와 림프절 전이 유무(N0, N1-2)는 환자의 병력지 또는 조직검사 보고서를 참고하였다.

연구 방법

각 증례에서 대표적인 파라핀 블록을 한 개씩 선택한 뒤 4 μm 두께의 연속 절편을 각각 5장씩 잘라서 1장은 헤마톡실린-에오진 염색을 하였고, 나머지 조직절편은 2% 3-aminopropyletoxysil로 도포된 슬라이드(Probe-On Plus Microscope Slides, Fisher Scientific, Pittsburgh, USA)에 부착한 후 survivin, p53, Ki-67 항원에 대한 면역조직화학 염색을 실시하였다. 1차 항체로서 survivin에 대한 토끼 다클론성 항체(FL-142, Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA, USA), p53에 대한 생쥐 단클론성 항체(Clone DO-7, NeoMarkers, Fremont, CA, USA), 그리고 Ki-67에 대한 생쥐 단클론성 항체(Clone 7B11, Zymed, South San Francisco, CA, USA)를 각각 1:500, 1:50, 1:30으로 희석하여 사용하였다.

면역조직화학 염색

각 증례의 파라핀 블록에서 얻은 조직 절편은 10% xylene에서 탈파라핀하고 100%, 95%, 70% 알코올에서 차례대로 함수과정을 거친 후 흐르는 물에서 10분간 씻었다. 목적 항원 단백들의 항원을 더 잘 노출시키기 위해 전자레인지(Samsung RE-400B, 700 W)에서 4분간 끓인 10 mM/L citrate buffer (pH 6.0)가 담긴 용기에 조직절편을 넣은 후, 전자레인지를 이용하여 마이크로파를 4분간 세 차례 더 쬐었다. 실온에서 냉각시킨 후 흐르는 물에서 10분간 충분히 씻었고, 내인성 과산화수소를 억제하기 위하여 3% 과산화수소수에 10분간 처리한 후 증류수로 세 차례 씻고, pH 7.6의 Tris buffered saline (TBS; X10 immunoassay buffer, Biomeda, Foster, USA)에 10분간 두었다. 상기한 1차 항체들 중에서 survivin은 조직 절편과 함께 4℃에서 하룻밤 동안 반응시켰다. p53과 Ki-67은 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 이 후의 면역조직화학 염색과정은 streptavidin-biotin 복합체 형성에 기초한 LSAB Kit (DAKO, Carpinteria, CA, USA)를 사용하였고, 그 과정은 일반적인 면역조직화학 염색과정과 동일하다. 면역염색 후 발색은 3-amino-9-ethyl-carbazole (AEC, DAKO, Carpinteria, CA, USA)로 염색하였고, 대조염색은 마이어 헤마톡실린을 사용하였다. Universal Mount (Biomeda, Foster, USA)로 1차 봉입하고, xylene으로 희석한 (50:50) malinol로 2차 봉입한 뒤 광학현미경(Olympus BX, Tokyo, Japan)으로 관찰하였다.

음성 대조군은 염색과정에서 1차 항체 대신 정상 면양 혈청을 적용한 것을 제외하면, 전 과정에서 실험 예들과 동일하게 처리하였다. 양성 대조군으로 survivin은 RT-PCR에서 증명된 대장암종 조직을 이용하였고, p53과 Ki-67은 p53 양성 및 Ki-67 양성 위암종 조직을 이용하였다.

면역조직화학 염색 결과의 판독

Survivin은 세포핵과 세포질에 염색되었다. 세포핵에 염색된 경우에는 염색의 강도에 따라서 연한 염색은 +1, 중등도 염색

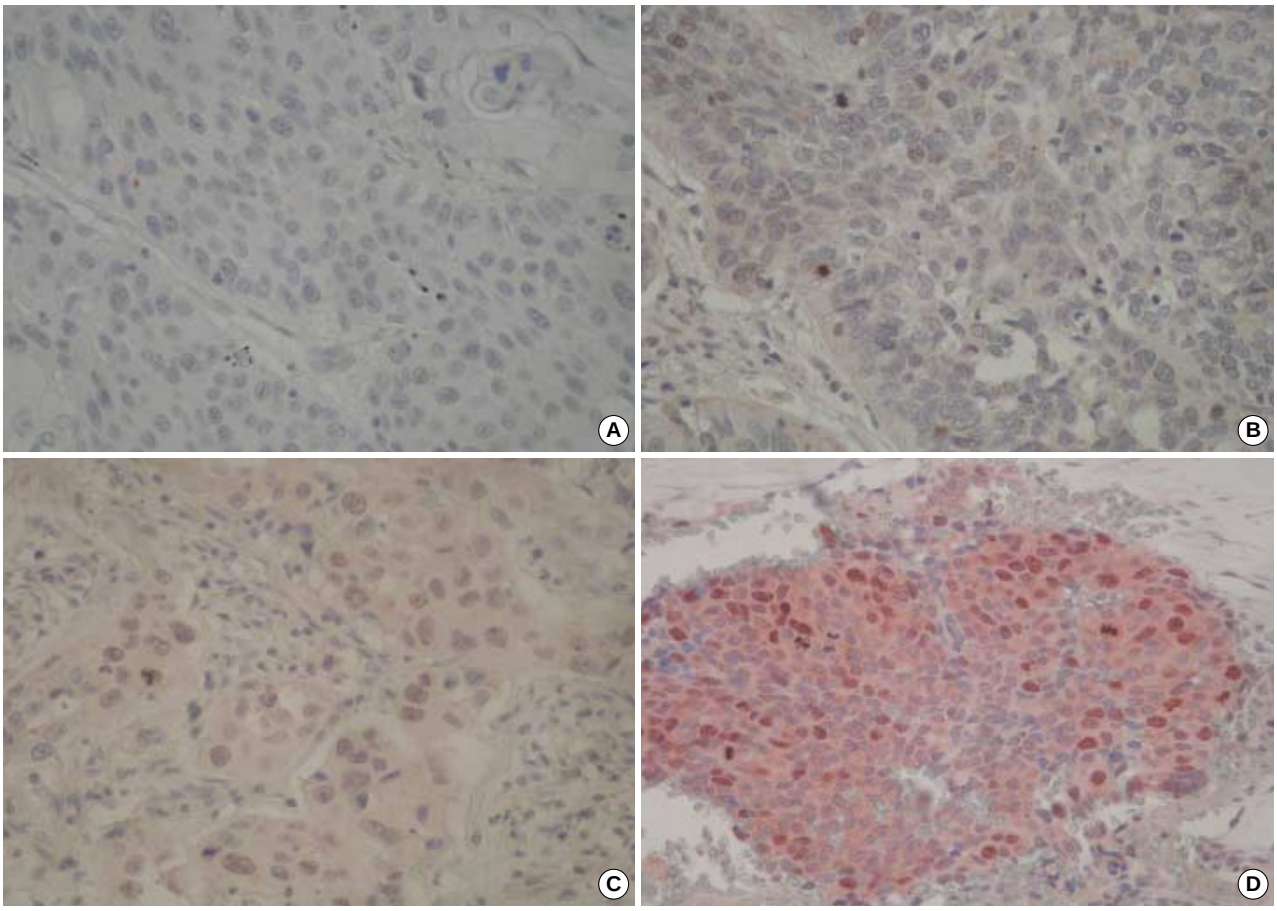

Fig. 1. The immunohistochemical stainings for nuclear survivin show no reactivity, 0 (A), weakly positive reactivity, 1+ (B), intermediately positive reactivity, 2+ (C), and strongly positive reactivity, 3+ (D), respectively.

+2, 강염색 +3으로 등급을 정하고, 염색이 되지 않거나 연한 염색(+1)은 음성, 중등도 또는 강염색은 양성으로 판정하였다(Fig. 1). 세포질에 염색된 경우에는 염색된 세포 수에 따라 0-3 등급의 4단계 등급체계: 0, <1%; 1, 1-14%; 2, 15-29%; 3, ≥30%)로 나누었고, 염색 강도에 따라 0-3 등급의 4단계 등급체계[0, 음성; 1+ (약); 2+ (중등도); 3+ (강)]으로 나누었다. 각 증례에서 염색된 세포 수의 등급과 염색 강도의 등급을 곱한 수치가 1 미만인 경우는 음성으로, 1 이상은 양성으로 판정하였다. p53은 20% 이상의 종양세포 핵에서 중등도 이상의 강도로 염색된 경우를 양성으로 판정하였다(Fig. 2). Ki-67은 종양세포의 핵에서 적갈색의 염색 반응이 관찰될 때 양성세포로 인정하였다(Fig. 2). 양성세포들이 출현하는 경우 양성반응이 가장 현저한 부위를 선별하여 400배 시야에서 종양세포 1,000개를 계수한 후 양성세포들의 백분율을 구하여 Ki-67 지수를 결정하였다.

통계학적 분석

비소세포 폐암종의 전 예에서 종양의 조직학적 유형, 임상병기, TNM-T 상태, TNM-N 상태, 장측 흉막 침범의 유무 및 림프관/혈관 침범의 유무 등 임상, 병리학적 변수와 survivin 발현 사이의 상관관계는 χ^2 검정 혹은 Fisher 정확 확률 검정을 이용하여 분석하였다. Survivin 발현과 p53의 이상 발현은 χ^2 검정을 이용하여 분석하였다. Survivin 발현과 Ki-67 표지 지수와의 관련성은 Student-t 검정으로, 그리고 survivin 단백 발현에 따른 비소세포 폐암종 환자들의 생존율의 차이는 Kaplan-Meier 분석 후 log-rank 검정으로 유의성을 평가하였다. 통계분석은 SPSS 프로그램(Windows 표준 버전 10.1, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

Survivin의 발현

Survivin 발현은 59예 중에서 47예(80%)에서 관찰되었고, 종양세포의 핵 또는 세포질에서 발현되었다(Fig. 1). Survivin은 종양에서 떨어진 비종양 폐조직에서는 발현되지 않았다. Sur-

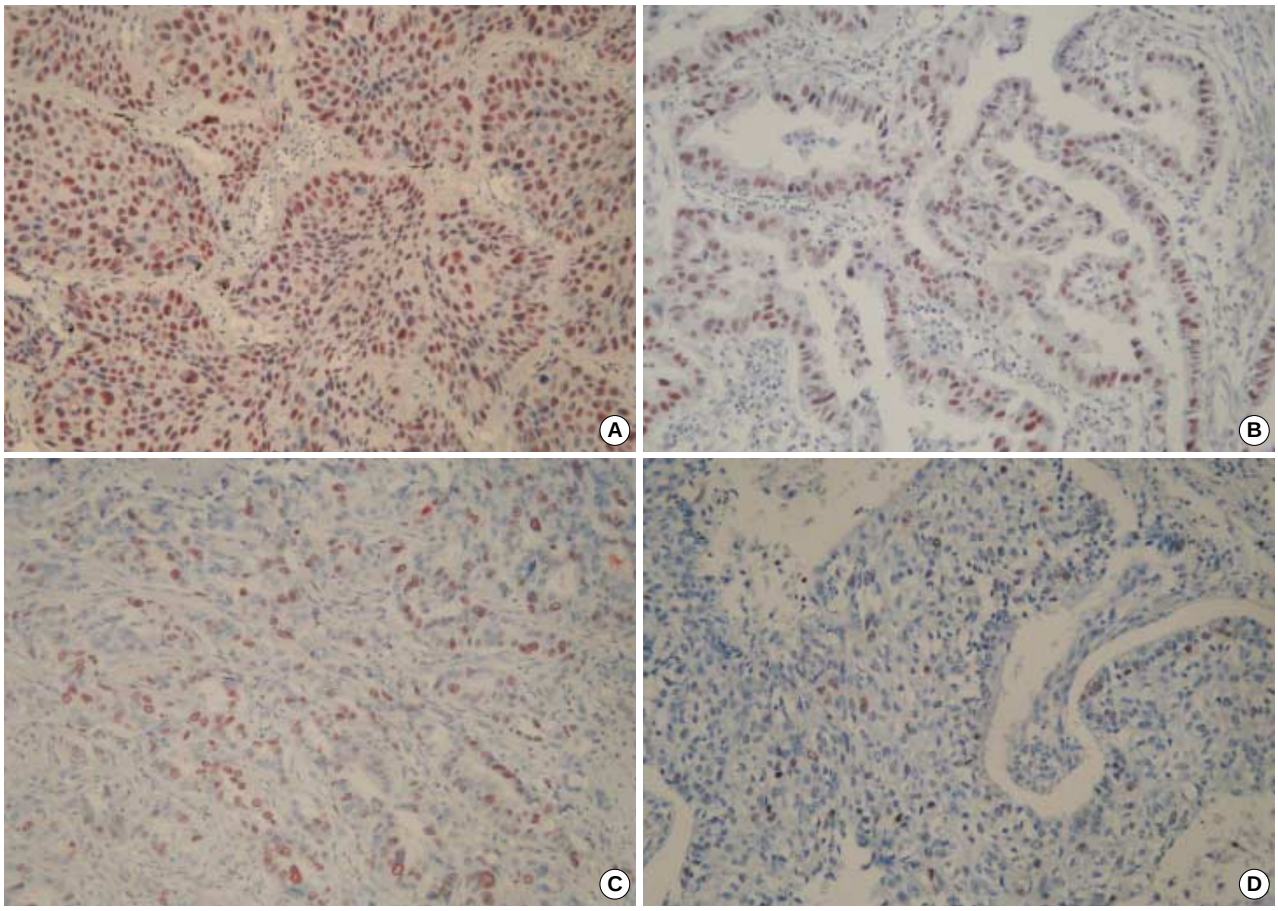

Fig. 2. Tumor cells are strongly and extensively positive for p53 in squamous cell carcinoma (A) and adenocarcinoma (B). And tumor cells show high Ki-67 labeling index (C) and low Ki-67 labeling index (D).

vivin이 세포질에 발현된 것은 59예 중에서 35예(59%)에서 관찰되었고, 강도는 각 증례마다 균질하게 중등도 이상의 강도로 발현하였고, 양성세포의 수의 백분율은 1-32%이었다. Survivin이 핵에 발현된 것은 59예 중에서 33예(56%)에서 관찰되었고 세포분열기의 종양세포의 핵에서 강하게 발현되었다. 21예(36%)에서는 핵 및 세포질에서 모두 발현되었고 12예(20%)에서는 핵 및 세포질에서 모두 발현되지 않았다.

Survivin의 발현과 임상적 변수 및 병리학적 변수의 상관관계

림프절 전이가 있는 31예 중에서 survivin 핵 발현 양성군은 22예(71%)로서 통계학적으로 의의가 있었고($p=0.014$), 림프관/혈관 침범이 관찰되는 9예 중에서 survivin 핵 발현 양성군은 8예(89%)로서 통계학적으로 의의가 있었다($p=0.032$). Survivin 핵 발현과 연령, 성별, 조직학적 유형, 병리학적 병기, T 병기, 장측 흉막 침범의 유무는 상관관계가 관찰되지 않았다($p>0.05$) (Table 1).

장측 흉막 침범이 있는 21예 중에서 survivin 세포질 발현 양성군은 16예(76%)로서 통계학적 유의성이 있었다($p=0.045$). Survivin 세포질 발현과 연령, 성별, 조직학적 유형, 병리학적 병기, T 병기 및 림프관/혈관 침범의 유무는 상관관계가 관찰되지 않았다($p>0.05$)(Table 2).

Survivin의 발현과 p53 및 Ki-67 지수와의 상관관계

p53은 survivin 핵 발현 양성군 33예 중에서 21예(64%)에서 양성이었고, survivin 핵 발현 음성군 26예 중에서 16예(62%)에서 음성을 보여, 이들 두 단백의 발현은 유의한 상관관계가 있었다($p=0.048$)(Table 3). Ki-67 지수는 survivin 핵 발현 양성군 33예에서 24.2 ± 6.9이었고, survivin 핵 발현 음성군 26예에서는 15.8 ± 10.6이었다. Survivin 핵 발현과 Ki-67 증식지수는 유의한 상관관계가 있었다($p=0.045$)(Table 3).

Survivin의 발현에 따른 생존율

본 연구의 대상인 비소세포 폐암종 환자 59예는 수술 후 2개월부터 91개월까지 생존 여부를 추적 관찰하였다. 전체 5년 생존율은 42.3%이었다. Kaplan-Meier 생존분석에서 survivin 핵

Table 1. Correlation between nuclear survivin expression and clinicopathologic characteristics in non-small cell lung carcinoma

Clinicopathological characteristics	No. of patient	Nuclear survivin expression		p value
		Positive (n=33)	Negative (n=26)	
Age (years)				0.094
<60	25	11	14	
≥60	34	22	12	
Sex				0.654
Male	50	28	22	
Female	9	5	4	
Histologic type				0.215
Squamous carcinoma	47	28	19	
Adenocarcinoma	12	5	7	
Pathological stage				0.054
I	26	11	15	
II-III	33	22	11	
pT status				0.109
T1	15	5	10	
T2	28	16	12	
T3	9	6	3	
T4	7	6	1	
pN status				0.014
N0	28	11	17	
N1-N2	31	22	9	
Pleural involvement				0.169
Present	21	14	7	
Absent	38	19	19	
Lymphovascular invasion				0.032
Present	9	8	1	
Absent	50	25	25	

Table 2. Correlation between cytoplasmic survivin expression and clinicopathologic characteristics in non-small cell lung carcinoma

Clinicopathological characteristics	No. of patient	Cytoplasmic survivin expression		p value
		Positive (n=35)	Negative (n=24)	
Age (years)				0.762
<60	25	14	11	
≥60	34	21	13	
Sex				0.198
Male	50	28	22	
Female	9	7	2	
Histologic type				0.183
Squamous carcinoma	47	26	21	
Adenocarcinoma	12	9	3	
Pathological stage				0.689
I	26	15	11	
II-III	33	20	13	
pT status				0.754
T1	15	10	5	
T2	28	17	11	
T3	9	5	4	
T4	7	3	4	
pN status				0.722
N0	28	16	12	
N1-N2	31	19	12	
Pleural involvement				0.045
Present	21	16	5	
Absent	38	19	19	
Lymphovascular invasion				0.089
Present	9	3	6	
Absent	50	32	18	

Table 3. Correlation between survivin expression and molecular parameters in non-small cell lung carcinoma

Clinicopathological characteristics	No. of patient	Nuclear survivin		p value
		Positive (n=33)	Negative (n=26)	
p53				0.048
Positive	31	21	10	
Negative	28	12	16	
Ki-67 Labeling Index	59	24.2±6.9	15.8±10.6	0.045

Table 4. Cox regression model of nuclear survivin expression and clinicopathological and molecular parameters in patients undergoing curative resection of non-small cell carcinomas

Factors	Odds Ratio	95% Confidence Interval (CI)	p value
Nuclear survivin (positive vs. negative)	2.041	0.996-4.182	0.050
pT status (T1 vs. T2-4)	1.199	0.525-2.741	0.666
pN status (N0 vs. N1-2)	2.223	1.091-4.528	0.028
Invasion into visceral pleura (positive vs. negative)	1.189	0.613-2.306	0.608
Lymphovascular invasion (positive vs. negative)	1.061	0.437-2.574	0.896

발현 양성군의 5년 생존율은 survivin 핵 발현 음성군의 5년 생존율보다 통계학적으로 유의하게 낮았다(p=0.003)(Fig. 3). Cox 회귀모형 분석에서도 survivin 핵 발현 및 림프절 전이가 환자의 생존과 의미있는 상관관계를 보였고(p=0.050)(p=0.028), 상대위험도는 각각 2.04와 2.22였다(Table 4).

고 찰

본 연구 결과 survivin의 발현은 80%의 증례에 관찰되어 비소세포 폐암종에서 빈발하는 소견임을 알 수 있었다. 이전 문헌에 따르면, survivin은 위암종에서 76%,[13] 유방암에서 60-79%,[14,15] 대장암에서 63%,[16] 식도암에서는 83% 발현되었으며,[17] 본 연구 결과는 이보다 약간 높거나 비슷하였다. Survivin의 핵 발현은 위암종에서 82%,[18] 식도암에서는 80%이며,[19] 본 연구 결과는 이보다 현저히 낮았지만, 유방암에서는 47%로서[15] 본 연구의 결과와 비슷하였다.

이전 보고들에서 survivin 발현 양성군의 빈도에 차이가 나는

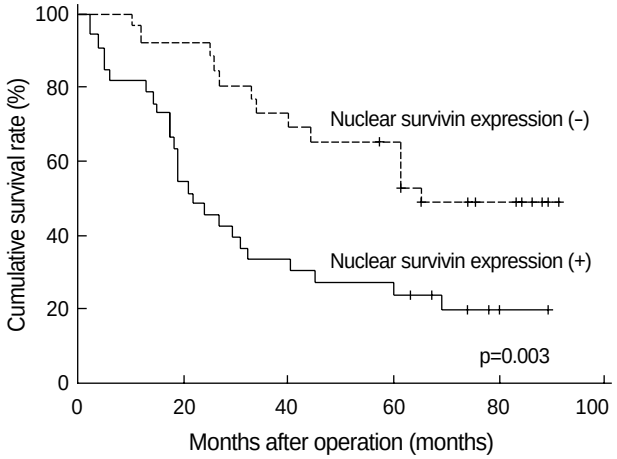

Fig. 3. Kaplan-Meier overall survival curves according to nuclear survivin expression shows poor prognosis in non-small cell lung carcinoma.

것은 장기-특이성 요인 때문이기도 하지만, 실험방법의 차이가 더 중요한 요인으로 사료된다. 위암종에서 survivin의 발현에 관한 연구는 RT-PCR 등을 이용해 mRNA의 양으로 양성군을 결정한 연구와 면역조직화학 염색으로 양성군을 결정한 연구로 대별되며, 전자의 연구에서 survivin 발현 양성군의 빈도가 다소 또는 현저히 높게 나타났다.[18] 비소세포 폐암종에서도 RT-PCR을 이용하여 mRNA를 측정하는 연구에서 면역조직화학 염색을 이용한 연구에서보다 survivin의 발현이 현저히 높게 나타났으며,[20] 본 연구 결과도 면역조직화학 염색을 이용한 연구들과 비슷한 양성군의 빈도를 보였다.

Survivin의 발현 부위에 따라 살펴보면 세포질 발현은 59%, 핵 발현은 56%, 세포질과 핵 동시 발현은 36%에서 관찰되었는데 본 연구에서는 survivin의 핵 발현이 불량한 예후와 유의한 상관관계가 있음을 알 수 있었다. 폐의 편평세포암종과 샘암종에서 survivin은 세포질에서 발현한다고 보고되었으나,[3] 최근의 연구에 따르면 핵에서도 발현한다고 한다.[21] 또 survivin의 발현은 2 cm 미만의 폐 샘암종에서 불량한 예후와 관련이 있으며, 혈관침범 및 환자의 전반적 생존율의 저하와 관련이 있다고 한다.[22] 아울러, survivin의 아포토시스 및 핵분열에 대한 이중적 기능 및 환자의 예후가 survivin의 세포 내 분포에 따라 달라진다는 보고가 있다. Survivin의 발현에 대한 다수의 인체암 연구에서 핵 발현과 세포질 발현에 대해 각각 등급을 조사한 바에 따르면, 위암,[18] 유방암[15] 및 골육종에서는 핵에 survivin이 발현하는 경우에 예후가 좋으며 survivin의 세포질 발현은 예후와 관련이 없다고 한다. 그러나 식도암,[19] 후두암[23] 및 비소세포폐암종에[21] 대한 최근의 연구 결과에 따르면, survivin의 핵 발현이 이들 암 환자의 낮은 생존율과 유의한 관계가 있다고 한다.

세포 내에서 특이 장소에 위치하는 survivin의 splice variants가 알려져 있는데,[24] 핵에는 survivin-delta Ex3이, 세포질에는 survivin과 survivin 2B 이성체가 분포하고, 그 중에서 survivin 2B 이성체는 아포토시스를 억제하는 기능이 없다. 면역조직화학 염색에서는 survivin splicing variant를 구분하여 염색하지 못하므로 survivin의 세포질 발현이 예후와 관련이 없을 수 있다. 본 연구에서도 survivin의 세포질 발현은 TNM 병기 및 예후와 상관성이 없었으며, 이는 survivin의 이성체의 분포와 부합하는 소견으로 생각된다. RT-PCR을 이용한 연구에서는 진행된 위암과[25] 신장암에서[26] survivin 2B의 mRNA의 양이 감소되었다고 보고하였다.

핵에서 survivin은 AURORA B kinase 및 INCENP와 상호작용하여, 세포분열 중 염색체 분리에 중요한 역할을 한다. Survivin 유전자 knockdown 생쥐 배아에서 survivin이 억제되었을 때 다핵세포 및 다배수체 세포가 출현하며, 이는 세포분열의 정지를 나타낸다.[26] 따라서 survivin의 핵 발현이 강하게 나타나는 경우는 세포분열의 증가를 나타낸다고 생각된다. 본 연구에서 상대적으로 높은 Ki-67 표지지수와 survivin의 핵 발현은 유의한 상관관계가 있었으며, 세포분열상을 보여주는 세포에서 survivin이 강하게 발현되었다. Survivin과 증식지수와의 관계에 대한 가설로, 세포주기 억제인자인 p21이 survivin에 의해서 cyclin-dependent kinase 4 (CDK4)에서 떨어져 나오면 세포증식이 촉진된다는 주장이 제기되었다.[27] 이는 p21에 대한 survivin의 작용과 survivin promotor의 암특이성 작용이 세포분열을 촉진하기 때문인 것으로 생각된다. 식도암,[19] 간세포암종, 및 외투층세포 림프종에서 survivin의 핵 발현과 Ki-67 증식지수가 높은 것 사이에 유의한 상관성이 있음이 보고되었으며, 이는 본 연구의 결과와 일치한다.

야생형 p53은 세포주기 checkpoint에 관여하는데, DNA 손상에 반응하여 세포주기 진행을 중단시키고 DNA 손상을 복구하거나 아포토시스를 야기한다고 알려져 있으며, 여러 종류의 인체 암종에서 변이형 p53과 survivin의 발현에 관한 결과가 다양하게 보고되었다. 즉 대장암 및 상부요로의 이행상피암종에서는 p53과 survivin 발현 사이에 상관관계가 없었으나,[28] 후두 편평세포암종, 위암 및 췌장의 샘암종에서는 변이형 p53과 survivin 발현 사이에 유의한 상관관계가 관찰되었다.[29] 유방암에서 p53 유전자보다 원위부인 17q13에 위치하는 잠정적 종양억제유전자의 LOH에 의해서도 survivin이 과발현된다고 하였다.[30] 최근에는 야생형 p53이 survivin promotor에 결합하여 survivin 유전자의 전사를 억제한다는 주장이 제기되었으며,[10] 후두 편평세포암종에서 survivin 발현 세포의 수가 p53 양성군에서 의미 있게 높게 나타나는 결과를 바탕으로 야생형 p53의 소실을 survivin의 과발현의 가능한 기전으로 보고하였다.[23] 본 연구에서도 59예의 비소세포 폐암종 중 31예(50.8%)에서 변이형 p53이 양성이었고, 이는 다른 연구의 결과와 비슷하거나 상당히 높았다. 특히 p53 과발현군에서 survivin 핵 양성 발현 증례가 66.7%로 훨씬 많았으며 유의한 상관성을 보여 주었다. 따라서 변이형 p53의 발현이 비소세포 폐암종에서 survivin 과발현의 가능한 기전 가운데 하나일 것으로 생각된다.

이상의 보고들과 본 연구의 결과를 종합하여 보면, survivin

은 비소세포 폐암종에서 흔히 발현되며, survivin의 핵 발현은 림프절 전이 및 림프관/혈관 침범과 유의한 상관성이 있고 독립적인 불량한 예후인자로서 유용하다. 또한 변이형 p53의 발현은 비소세포 폐암종에서 survivin 발현을 조절하는 기전 가운데 하나일 것으로 추정할 수 있다.

참고문헌

1. Altieri DC, Marchisio PC. Survivin apoptosis: an interloper between cell death and cell proliferation in cancer. Lab Invest 1999; 79: 1327-33.
2. Salvesen GS, Duckett CS. IAP proteins: blocking the road to death's door. Nat Rev Mol Cell Biol 2002; 3: 401-10.
3. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. Nat Med 1997; 3: 917-21.
4. Kawasaki H, Toyoda M, Shinohara H, *et al*. Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis. Cancer 2001; 91: 2026-32.
5. Li F, Ambrosini G, Chu EY, *et al*. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. Nature 1998; 396: 580-4.
6. Bao R, Connolly DC, Murphy M, *et al*. Activation of cancer-specific gene expression by the survivin promoter. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 522-8.
7. Deveraux QL, Takahashi R, Salvesen GS, Reed JC. X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases. Nature 1997; 388: 300-4.
8. Tamm I, Wang Y, Sausville E, *et al*. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs. Cancer Res 1998; 58: 5315-20.
9. Altieri DC. The molecular basis and potential role of survivin in cancer diagnosis and therapy. Trends Mol Med 2001; 7: 542-7.
10. Mirza A, McGuirk M, Hockenberry TN, *et al*. Human survivin is negatively regulated by wild-type p53 and participates in p53-dependent apoptotic pathway. Oncogene 2002; 21: 2613-22.
11. Soussi T, Legros Y, Lubin R, Ory K, Schlichtholz B. Multifactorial analysis of p53 alteration in human cancer: a review. Int J Cancer 1994; 57: 1-9.
12. Greene FL, Page DL, Fleming ID, *et al*. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York; Springer, 2002; 197-8.
13. Li YH, Wang C, Meng K, Chen LB, Zhou XJ. Influence of survivin and caspase-3 on cell apoptosis and prognosis in gastric carcinoma. World J Gastroenterol 2004; 10: 1984-8.
14. Kayaselcuk F, Nursal TZ, Polat A, *et al*. Expression of survivin, bcl-2, P53 and bax in breast carcinoma and ductal intraepithelial neoplasia (DIN 1a). J Exp Clin Cancer Res 2004; 23: 105-12.
15. Kennedy SM, O'Driscoll L, Purcell R, *et al*. Prognostic importance of survivin in breast cancer. Br J Cancer 2003; 88: 1077-83.
16. Lin LJ, Zheng CQ, Jin Y, Ma Y, Jiang WG, Ma T. Expression of survivin protein in human colorectal carcinogenesis. World J Gastroenterol 2003; 9: 974-7.
17. Dabrowski A, Filip A, Zgodzinski W, *et al*. Assessment of prognostic significance of cytoplasmic survivin expression in advanced oesophageal cancer. Folia Histochem Cytobiol 2004; 42: 169-72.
18. Okada E, Murai Y, Matsui K, *et al*. Survivin expression in tumor cell nuclei is predictive of a favorable prognosis in gastric cancer patients. Cancer Lett 2001; 163: 109-16.
19. Grabowski P, Kuhnel T, Muhr-Wilkenshoff F, *et al*. Prognostic value of nuclear survivin expression in oesophageal squamous cell carcinoma. Br J Cancer 2003; 88: 115-9.
20. Monzo M, Rosell R, Felip E, *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.
21. Lu B, Gonzalez A, Massion PP, *et al*. Nuclear survivin as a biomarker for non-small cell lung cancer. Br J Cancer 2004; 91: 537-40.
22. Ikehara M, Oshita F, Kameda Y, *et al*. Expression of survivin correlated with vessel invasion is a marker of poor prognosis in small adenocarcinoma of the lung. Oncol Rep 2002; 9: 835-8.
23. Pizem J, Cor A, Gale N. Survivin expression is a negative prognostic marker in laryngeal squamous cell carcinoma and is associated with p53 accumulation. Histopathology 2004; 45: 180-6.
24. Mahotka C, Liebmann J, Wenzel M, *et al*. Differential subcellular localization of functionally divergent survivin splice variants. Cell Death Differ 2002; 9: 1334-42.
25. Krieg A, Mahotka C, Krieg T, *et al*. Expression of different survivin variants in gastric carcinomas: first clues to a role of survivin-2B in tumour progression. Br J Cancer 2002; 86: 737-43.
26. Uren AG, Wong L, Pakusch M, *et al*. Survivin and the inner centromere protein INCENP show similar cell-cycle localization and gene knockout phenotype. Curr Biol 2000; 10: 1319-28.
27. Ito T, Shiraki K, Sugimoto K, *et al*. Survivin promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000; 31: 1080-5.
28. Sarela AI, Scott N, Ramsdale J, Markham AF, Guillou PJ. Immunohistochemical detection of the anti-apoptosis protein, survivin, predicts survival after curative resection of stage II colorectal carcinomas. Ann Surg Oncol 2001; 8: 305-10.
29. Sarela AI, Verbeke CS, Ramsdale J, Davies CL, Markham AF, Guillou PJ. Expression of survivin, a novel inhibitor of apoptosis and cell cycle regulatory protein, in pancreatic adenocarcinoma. Br J Cancer 2002; 86: 886-92.
30. Tsuji N, Furuse K, Asanuma K, *et al*. Mutations of the p53 gene and loss of heterozygosity at chromosome 17p13.1 are associated with increased survivin expression in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2004; 87: 23-31.