

## 유방 병변의 악성 진행에 따른 Survivin 단백질 발현

최현주 · 정지한 · 정찬권 · 유진영  
이은정 · 강창석 · 강석진 · 이교영

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실

접 수 : 2007년 4월 4일  
게재승인 : 2007년 5월 31일

책임저자 : 이 은 정  
우 480-130 경기도 의정부시 금오동 65-1  
의정부성모병원 병리과  
전화: 031-820-3158  
Fax: 031-847-8477  
E-mail: eilpath@catholic.ac.kr

\*본 연구는 2005년도 가톨릭대학교 성빈센트병원 임상의학연구소 연구비를 지원받아 이루어졌음.

### Expression of Survivin According to Malignant Progression of Breast Lesions

Hyun Joo Choi, Ji Han Jung, Chan-Kwon Jung, Jinyoung Yoo, Eun Jung Lee, Chang Suk Kang, Seok Jin Kang and Kyo Young Lee

Department of Hospital Pathology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Background :** The aim of this study was to examine the survivin expression pattern in benign lesions, atypical ductal hyperplasias (ADH), ductal carcinomas in situ (DCIS) and in invasive carcinomas of the breast and to evaluate the effect of expression of this marker on the malignant progression of breast cancers. In addition, the relationship between the expression of the marker and the clinicopathological characteristics for invasive carcinomas were investigated. **Methods :** Immunohistochemical staining using a tissue microarray method for survivin was performed for 103 benign lesions, 30 ADHs, 26 DCISs and 116 invasive carcinomas. **Results :** The expression of cytoplasmic survivin was higher for invasive carcinomas than for ADHs and DCISs ( $p < 0.05$ ). For breast invasive carcinomas, expression of cytoplasmic survivin significantly correlated with tumor size, lymph node metastasis and stage ( $p < 0.05$ ). **Conclusions :** These results suggest that overexpression of cytoplasmic survivin may be involved in the development of the late stage of breast malignancy, especially invasiveness. In breast invasive carcinomas, expression of survivin may be a useful indicator for the evaluation of patient prognosis.

**Key Words :** Breast; Survivin; Immunohistochemistry

세포자멸사(apoptosis)는 유전자적으로 계획된 세포 사망(programmed cell death)으로, 외부 혹은 환경의 신호 변화가 유전적 프로그램을 활성화시켜 결국 세포사망을 일으키는 정상적인 신체 변화 기전이다. 세포자멸사는 심한 DNA 손상에 대한 능동적인 대처로서 DNA 이상으로 암세포로 형질 전환될 가능성을 사전에 예방해 주는 매우 중요한 생물학적 반응이다.<sup>1,2</sup> 세포자멸사 기전의 이상으로 세포자멸사가 억제되면 비정상적인 세포가 지속적으로 생존할 수 있어 종양 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.<sup>3</sup>

bcl-2가 세포자멸사를 억제하는 대표적인 유전자로 알려진 이후 최근 세포자멸사억제단백(inhibitor of apoptosis protein, IAP) 물질들이 발견되고 있다.<sup>4</sup> 이 중 가장 최근에 Ambrosini 등<sup>5</sup>이 발견한 것이 survivin으로, 이것은 bcl-2 가족 군과는 다른 기전으로 세포자멸사를 억제하는 것으로 알려져 있다. Survivin은 16.5 kDa 크기의 세포질 내에 존재하는 단백질로, 유전자는 염색체 17q25에 위치해 있고 3개의 intron과 4개의 exon

으로 구성되어 142개의 아미노산 배열을 가지고 있으며, 이 중에는 세포자멸사를 억제하는 baculovirus IAP repeat (BIR)가 포함되어 있다.<sup>5</sup> 이것은 세포주기 중 G2/M기에 발현되어 유사분열 시 방추단백과 반응하여 세포자멸사를 억제하는 한편, 세포자멸사 경로 중 bcl-2 단백질에 의한 세포자멸사 차단 부위보다 더 아래쪽에 있는 caspase 3, 7, 9에서도 직접 세포자멸사를 억제하는 작용을 하므로 bcl-2 단백질보다 세포자멸사를 억제하는 기능이 더 강한 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup> 다른 IAP 단백질이 정상적인 조직에 광범위하게 존재하는 데 반해 survivin mRNA는 분화된 정상 성인 조직에서는 발현되지 않고 태아조직과 암세포에서 주로 과발현되어 신생종양의 성장을 촉진한다. 그리하여 항암제에 대한 내성 등과 관련하여 암종에서 예후인자로 활용하고 치료에 사용하기 위해 다양한 연구들이 이루어지고 있다.<sup>7</sup>

Survivin이 인체 각 장기의 신생물에서 어떠한 역할을 하는지 밝히기 위한 연구가 최근 수년 사이에 이루어졌는데, 대장<sup>8</sup> 및 위장<sup>9</sup>을 포함한 소화기 종양과 비소세포 폐암,<sup>10</sup> 방광,<sup>11</sup> 혈액,<sup>12</sup>

간,<sup>13</sup> 췌장<sup>14</sup> 등을 포함한 여러 종류의 암종에서 불량한 예후와 연관성이 있는 것으로 밝혀졌다.

이에 저자들은 유방의 병변을 양성병변, 비정형 관중식, 관내 암종 및 침윤성 암종으로 나누어 분류하고 이들을 대상으로 하여 종양 진행의 단계별로 survivin의 발현 양상을 알아보고자 하였다. 또 survivin의 발현과 침윤성 유방암종의 임상병리학적 예후인자들 사이의 상관관계를 비교분석하여 종양의 생물학적 성장과 예후인자로서 유용성이 있는지 알아보고자 하였다.

## 재료와 방법

### 연구 재료

가톨릭대학교 의과대학 부속병원에서 1998년 1월부터 2002년 12월까지 외과적으로 적출한 유방 조직 중 수술 전 방사선 요법이나 약물 요법 등의 보조적 치료를 받지 않았고, 파라핀 포매 조직 중 블록 보존 상태가 양호하고 정상 조직을 포함하고 있으며 환자의 임상 자료를 검색할 수 있는 양성병변 103예, 비정형 관중식 30예, 관내암종 26예 및 침윤성 암종 116예를 연구대상으로 하였다.

### 연구 방법

#### 임상 및 병리학적 분류

환자의 임상 기록과 병리 검사 결과를 재검토하여 나이, 종양 크기, 림프절 전이 수, 핵 등급, 조직학적 등급, 임상 병기 및 estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), p53과 c-erbB-2 발현 등을 조사하였다. 비정형 관중식의 진단 기준은 Tavassoli와 Norris의 진단 기준에 따라 유방 상피의 증식성 변화 중 세포 모양과 구조적 변화는 저등급 관내암종 진단 기준에 해당하나 그러한 변화를 보이는 관이나 소관의 합이 2 mm를 넘지 않는 경우로 하였다. 침윤성 암종의 조직학적 등급은 Bloom과 Richardson의 분류 방법에 근거한 Elston-Ellis의 변형적 방법<sup>15</sup>을 사용하여 분류하였다. 핵 등급은 Black과 Speer가 제안한 내용을 Fisher 등<sup>16</sup>이 수정한 분류법을 이용하여 분류하였다. 임상 병기는 AJCC (American Joint Committee on Cancer)의 TNM 병기에 따라 분류하였다.

#### 조직집적 블록(Tissue Microarray Block) 제작

대상 증례의 헤마톡실린-에오신 염색 슬라이드를 재검하여 각 증례의 조직학적 소견을 대표할 수 있는 부위를 표시하고, 각 증례의 파라핀 블록에서 그에 해당하는 부위 세 곳을 직경 3 mm 크기의 펀치를 이용하여 채취하였다. 그런 다음 하나의 블록당 30개의 조직 조각을 질서정연하게 배열하여 조직집적 블록을 제작하였다. 그러나 비정형 관중식은 병변이 너무 작아 조직

집적 블록을 제작하기가 어려워 전체 조직을 박절하여 염색하였고, 이를 제외한 나머지 유방병변에 대해서만 조직집적 블록을 제작하였다.

#### 면역조직화학 염색

파라핀에 포매한 조직집적 블록을 4  $\mu$ m 두께로 박절하여 슬라이드(Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond)에 부착하고 80°C 오븐에 15분간 넣은 후 자일렌으로 실온에서 2분간 4회 반복 처리하여 파라핀을 제거하였다. 100% 알코올로 10초간 3회 처리하여 자일렌을 완전히 제거한 후, 95%, 80%, 70% 알코올에 순서대로 각각 2회씩 처리한 다음 1차 증류수로 함수했다. 항원을 회복시키기 위해 10 mM의 citrate 완충용액(pH 6.0)에 슬라이드를 넣고 마이크로파 전자렌지 90°C에서 20분 동안 처리하여 실온에서 식힌 후 phosphate-buffered saline (PBS)로 5분씩 3회 세척하였다. 조직 내의 내인성 과산화효소가 활성화되지 않도록 3% 과산화수소수를 이용하여 45°C에서 5분 동안 처리한 후 PBS로 2-3회 세척하였다. 비특이 항체의 결합을 방지하기 위해 1:100으로 희석한 비면역 염소혈청(Zymed, San Francisco, CA, USA)에 45°C에서 60분간 반응시켰다. 일차 항체로 survivin에 대한 단클론 항체(Neomarkers, Fremont, CA, USA)를 1:100 희석시킨 후 실온에서 60분간 반응시켰다. 이후 이차 항체(biotinylated anti-mouse immunoglobulin antibody, Zymed)를 30분간 반응시킨 후 PBS로 3분씩 3회 세척하였다. 그런 다음 과산화효소가 결합된 streptavidin 용액으로 실온에서 30분간 처리하여 biotin-avidin 특이 결합을 유도하였다. 다시 수세 후 발색제 diaminobenzidine (DAB)을 5-10분간 발색시켜 흐르는 물에 수세하고, Mayer 헤마톡실린으로 대조 염색하여 비수용성 봉입제로 봉입한 후 광학 현미경으로 관찰하였다.

#### 염색 결과 판독

Survivin 발현 정도의 차이는 광학현미경으로 살펴보았을 때 보이는 종양세포 핵 및 세포질의 염색 강도에 따라 4단계로 나누어 음성을 0, 약양성을 1+, 중간양성을 2+, 강양성을 3+으로 점수화하여 판독하였다. 그런 다음 0 및 1+인 경우를 합쳐서 음성(-)으로, 2+ 및 3+인 경우를 합쳐서 양성(+)으로 재분류하였다. 이때 양성 대조군으로는 종양세포에 30% 이상 강양성 반응을 보인 유방암조직을 이용하였고, 음성 대조군으로는 기질 세포를 이용하였다.

ER, PR 및 p53 발현은 10%가 넘는 종양세포의 핵에서 발현을 보이면 양성으로 판독하였다. c-erbB-2 발현 정도에 대해서는 종양세포의 세포막에 염색되는 정도에 따라 다음과 같이 점수를 주었다. 음성 반응을 나타내거나 10% 미만의 암세포에서 약하게 염색되는 경우 0, 암세포의 10% 이상에서 염색은 되었으나 세포막의 일부가 약하게 염색된 경우 1+, 암세포의 10% 이상에서 전체 세포막이 중등도로 염색된 경우 2+, 암세포의

10% 이상에서 전체 세포막이 강하게 염색된 경우 3+로 판독하였다. 그중 염색 점수가 0 및 1+인 경우를 합쳐서 음성(-)으로, 염색 점수가 2+ 및 3+인 경우를 합쳐서 양성(+)으로 재분류하였다.

### 통계학적 분석

유방의 양성병변, 비정형 관중식 및 관내암종, 침윤성 암종 간 survivin 단백질 발현율의 차이 및 유방의 침윤성 암종에서 예후인자와의 상관관계를 윈도우용 SPSS (version 11.5) 통계 프로그램의 카이제곱 검정 방법을 이용하여 분석하였고, p값이 0.05 이하인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 임상 및 병리조직학적 소견

전체 275예의 유방 병변 중, 환자의 나이는 19세부터 82세까지 분포했고 평균 나이는 43세였다. 이 중 침윤성 암종 환자의 나이는 31세부터 82세까지 분포하였고 평균 나이는 50세였으며, 종양의 크기는 0.8 cm부터 11.5 cm까지 분포하였고, 평균 크기

는 3.0 cm였다.

조직학적 분류를 보면 양성병변 103예는 섬유낭성질환 26예, 섬유선종 28예, 여성형 유방 29예, 양성엽상종양 9예, 샘종 11예였고, 비정형 관중식은 30예, 관내암종은 26예였다. 침윤성 암종 116예는 침윤성 관암종 72예, 침윤성 소엽암종 12예, 수질성 암종 15예, 점액성 암종 9예, 미세유두상 암종 4예, 화생 암종 2예, 관상 암종 1예 및 사상 암종 1예였다.

침윤성 암종 116예 중, 50세 미만의 환자가 65예(56.0%), 50세 이상의 환자가 51예(44.0%)였다. 종양의 크기에 따라 구분하면 2 cm 미만이 28예(24.1%), 2-5 cm가 70예(60.4%), 5 cm 이상이 18예(15.5%)였다. 림프절 전이 유무에 따라 구분하면 림프절 전이가 없는 군이 60예(51.8%), 1-3개의 전이를 보이는 군이 28예(24.1%), 4개 이상의 전이를 보이는 군이 28예(24.1%)였다. 핵 등급에 따라 분류하면 I이 21예(18.1%), II가 66예(56.9%), III이 29예(25.0%)였다. 조직학적 등급에 따라 구분하면 I이 37예(31.9%), II가 38예(32.8%), III이 41예(35.3%)였다. 임상 병기에 따라 분류하면 병기 I이 20예(17.2%), 병기 II가 69예(59.5%), 병기 III이 25예(21.6%), 병기 IV가 2예(1.7%)였다. ER 양성인 경우는 31예(26.7%), PR 양성인 경우는 38예(32.8%), p53 양성인 경우는 36예(31.0%), c-erbB-2 양성인 경우는 18예(15.5%)였다.

### 유방 병변의 악성 진행에 따른 survivin 발현 양상

(Table 1, Fig. 1)

Table 1. Correlation between expressions of survivin and the breast lesions

Breast lesions	No. of positive cases (%)			p-value
	Benign (n=103)	ADH & DCIS (n=56)	Invasive carcinoma (n=116)	
Survivin (nuclear)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.2)	0.083
Survivin (cytoplasmic)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (23.3)	0.000*

ADH, atypical ductal hyperplasia; DCIS, ductal carcinoma in situ.

\*, p<0.05.

핵의 survivin 단백질은 양성병변, 비정형 관중식 및 관내암종, 침윤성 암종에서 각각 0예(0.0%), 0예(0.0%), 6예(5.2%)에서 발현되어 침윤성 암종에서만 발현되었으나 통계학적으로 유의하지는 않았다(p=0.083). 세포질의 survivin 단백질은 양성병변, 비정형 관중식 및 관내암종, 침윤성 암종에서 각각 0예(0.0%), 0예(0.0%), 27예(23.3%)에서 발현되었고, 특히 비정형 관중식 및 관내암종에서 침윤성 암종으로 진행되는 과정에서 세포질

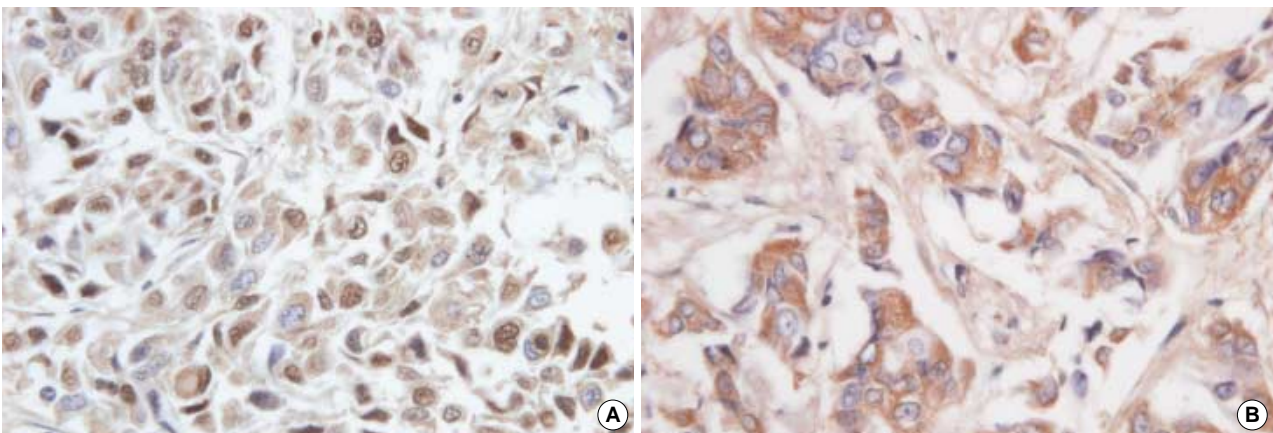


Fig. 1. Immunohistochemical staining for survivin in invasive carcinoma. (A) Survivin shows positive expression in nucleus and cytoplasm of tumor cells. (B) Survivin expression is restricted to the cytoplasm of tumor cells.

**Table 2.** Relationship between expressions of survivin and clinicopathologic factors in breast carcinomas

Clinico-pathologic factors	No. of cases (%)	No. of positive case (%)			
		Survivin (n)	p-value	Survivin (c)	p-value
Age (years)			0.064		0.954
<50	65 (56.0)	1 (1.5)		15 (23.1)	
≥50	51 (44.0)	5 (9.8)		12 (23.5)	
Size (cm)			0.239		0.018*
<2	28 (24.1)	0 (0.0)		1 (3.6)	
2-5	70 (60.4)	4 (5.7)		21 (30.0)	
>5	18 (15.5)	2 (11.1)		5 (27.8)	
Node metastasis			0.194		0.003*
0	60 (51.8)	3 (5.0)		8 (13.3)	
1-3	28 (24.1)	0 (0.0)		6 (21.4)	
≥4	28 (24.1)	3 (10.7)		13 (46.4)	
Nuclear grade			0.350		0.093
I	21 (18.1)	0 (0.0)		4 (19.0)	
II	66 (56.9)	5 (7.6)		20 (30.3)	
III	29 (25.0)	1 (3.4)		3 (10.3)	
Histologic grade			0.151		0.734
I	37 (31.9)	0 (0.0)		7 (18.9)	
II	38 (32.8)	2 (5.3)		10 (26.3)	
III	41 (35.3)	4 (9.8)		10 (24.4)	
Stage			0.740		0.028*
I	20 (17.2)	0 (0.0)		3 (15.0)	
II	69 (59.5)	5 (7.2)		13 (18.8)	
III	25 (21.6)	1 (4.0)		10 (40.0)	
IV	2 (1.7)	0 (0.0)		1 (50.0)	
ER			0.568		0.376
-	85 (73.3)	5 (5.9)		18 (21.2)	
+	31 (26.7)	1 (3.2)		9 (29.0)	
PR			0.388		0.589
-	78 (67.2)	5 (6.4)		17 (21.8)	
+	38 (32.8)	1 (2.6)		10 (26.3)	
p53			0.302		0.512
-	80 (69.0)	3 (3.8)		20 (25.0)	
+	36 (31.0)	3 (8.3)		7 (19.4)	
c-erbB-2			0.216		0.088
-	98 (84.5)	4 (4.1)		20 (20.4)	
+	18 (15.5)	2 (11.1)		7 (38.9)	

n, nuclear; c, cytoplasmic. \*, p<0.05.

survivin 발현이 유의하게 증가하였다(p=0.000).

**유방의 침윤성 암종에서 survivin 발현과 임상병리학적 인자들 간의 상관관계**(Table 2)

핵의 survivin 발현이 증가할수록 환자의 나이(p=0.064)가 올라가는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. 그 외에 핵의 survivin 발현은 종양 크기(p=0.239), 림프절 전이 수(p=0.194), 핵 등급(p=0.350), 조직학적 등급(p=0.151), 임상 병기(p=0.740), ER (p=0.568), PR (p=0.388), p53 (p=0.302) 및 c-erbB-2 (p=0.216) 발현과는 통계학적 상관관계를 보이지 않았다. 세포질의 survivin 발현 증가는 종양 크기의 증가(p=

**Table 3.** Expressions of cytoplasmic survivin according to histologic types in 116 patients with invasive carcinoma of breast

Histologic types	No. of cases	Expression of survivin (%)
Invasive micropapillary carcinoma	4	2 (50.0)
Invasive ductal carcinoma, NOS	72	22 (30.6)
Invasive lobular carcinoma	12	3 (25.0)
Medullary carcinoma	15	0 (0.0)
Mucinous carcinoma	9	0 (0.0)
Metaplastic carcinoma	2	0 (0.0)
Tubular carcinoma	1	0 (0.0)
Cribriform carcinoma	1	0 (0.0)

0.018), 림프절 전이 수 증가(p=0.003) 및 임상 병기의 증가 (p=0.028)와 유의한 상관관계를 보였으나 환자의 나이(p=0.954), 핵 등급(p=0.093), 조직학적 등급(p=0.734), ER (p=0.376), PR (p=0.589), p53 (p=0.512) 및 c-erbB-2 (p=0.088) 발현과는 통계학적으로 유의하지 않았다.

**침윤성 암종의 조직학적 유형에 따른 survivin의 발현 양상**(Table 3)

핵의 survivin 발현은 단지 침윤성 관암종 6예(8.3%)에서만 양성반응을 보였다. 세포질의 survivin 발현은 미세유두암종에서 50% (2/4예)의 발현율을 보여 가장 높았고, 침윤성 관암종이 30.6% (22/72예), 침윤성 소엽암종이 25.0% (3/12예)의 발현율을 보였으며 그 밖의 다른 형태의 암종에서는 발현되지 않았다.

**고 찰**

유방암종에서 survivin 발현을 조사한 연구에 따르면, Jang 등<sup>17</sup>은 survivin의 발현이 유방암종(65%), 비정형성 관증식(70%), 암세포가 침윤된 림프절(85%)에서 대조군에 비해 유의하게 점점 증가하였으며, 핵보다 세포질에서 활발하게 발현되는 군이 많았고, 세포질에 활발하게 발현된 군에서는 종양의 병기, 핵과 림프절 전이, 조직학적 분화도와 상관관계가 있었다고 하였다. Jang 등<sup>17</sup>의 보고에서는 유방암종보다 비정형 관증식에서 survivin의 발현율이 높게 나타나 저자들의 연구와는 대조적인 결과를 보였다. Singh 등<sup>18</sup>은 유방의 정상조직에서부터 침윤성 암종에 이르기까지 다양한 범위에서 survivin의 발현을 조사하였는데 세포질보다 핵에서 좀 더 활발하게 발현되었고 양성병변보다 악성병변에서 과발현되었다고 하였다. 또 침윤성 암종, 관내암종, 소엽내암종, 양성병변에 따라 통계학적으로 발현율에 차이가 있었고 저등급 관내암종(76.7%)보다 고등급 관내암종(95%)에서 높은 발현율을 보여 survivin이 유방병변의 예후인자로서 역할이 기대된다고 하였다. Tanaka 등<sup>19</sup>은 유방암종 167예

중 118예(70.7%)에서 survivin이 발현되었으며 인접한 정상 유방조직에서는 발현되지 않았다고 하였다. Vasaturo 등<sup>20</sup>은 18예의 유방암종과 14예의 섬유낭성질환을 대상으로 survivin 발현을 조사하였는데 각각 66%, 29%에서 양성반응을 보여 양성병변에 비해 악성종양에서 유의하게 발현율이 증가했으며 암종에서 세포질에 미만성으로 발현되었다고 하였다. Kennedy 등<sup>21</sup>은 의하면 293예의 유방암종을 대상으로 survivin 발현을 조사하였는데 60%가 발현을 보였으며, 그중 31%가 핵에만 발현되었으며, 13%가 세포질에만 발현되었고, 16%는 핵 및 세포질에서 모두 발현되었다고 하였다. 본 연구에서는 survivin 단백질 양성병변, 비정형 관중식 및 관내암종에서는 거의 발현되지 않았고 침윤성 암종의 23.3%에서만 발현되었다. 따라서 survivin이 유방암 발생 후기 단계, 특히 침윤 과정에서 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 그러나 위의 여러 문헌들의 연구 결과는 survivin 발현이 관내암종, 비정형 관중식에서도 관찰되었다는 점과 유방암종에서도 더 높은 survivin 발현율을 보였다는 점에 본 연구결과와 차이가 있다. 이러한 차이는 아마도 survivin의 발현 정도를 판독하는 기준의 차이에서 비롯된 것으로 생각된다. 즉 본 연구에서는 survivin 발현이 0 및 1+인 경우를 합쳐서 음성으로, 2+ 및 3+인 경우를 합쳐서 양성으로 간주한 데 비하여 Jang 등<sup>17</sup>은 1+를 포함하여 그 이상인 경우를 모두 양성으로 분류하였고, Singh 등<sup>18</sup> 및 Tanaka 등<sup>19</sup>도 발현 정도의 점수를 0부터 4까지 분류한 후 0인 경우만 음성이고 1부터 4까지는 양성으로 간주하였기 때문이다. 또 본 연구에서는 조직학적 유형에 따라 다양한 침윤성 유방암종을 조사하였고 미세유두상암종, 침윤성 관암종 및 소엽암종에서는 발현 빈도가 상대적으로 높은 데 비하여 그 이외의 암종에서는 전혀 발현이 없었기 때문에 전체적인 survivin 발현율이 다른 연구 결과보다 낮게 나온 것으로 생각된다.

Okada 등<sup>22</sup>은 위암에서 survivin이 세포질 및 핵에 모두 발현되었으며, 특히 핵에 많이 발현되는 것이 다변량 분석에서 좋은 예후와 관련이 있고, 세포질에 많이 발현되는 것은 나쁜 예후와 관련이 있다고 보고하였고, Ito 등<sup>13</sup>은 간암세포의 연구에서 주로 핵에 발현되며 소수가 세포질에 발현된다고 보고하였다. 또 Kennedy 등<sup>21</sup>은 유방암에서 survivin은 대개 핵에 많이 발현되며 이것이 유방암의 독립적인 좋은 예후인자로 작용한다고 하였고, Tanaka 등<sup>19</sup>은 survivin이 유방 종양세포의 세포질에서 발현되었고 나쁜 예후인자라고 보고하였다. 본 연구에서는 유방암 환자에서 핵에 많이 발현된 것은 1예(0.9%), 세포질에 많이 발현된 것은 22예(19.0%), 양쪽 모두 발현된 것은 5예(4.3%)로 주로 세포질에 많이 발현되었다. 핵의 survivin 발현과 임상병리학적 인자들 간의 연관성은 찾을 수 없었으나 세포질의 survivin 발현은 종양 크기, 림프절 전이 수 및 임상 병기의 증가와 유의한 상관관계를 보여 유방암종의 나쁜 예후인자와 좀 더 관련이 있다고 생각된다. 그러나 survivin 단백질 종양의 핵과 세포질 내에서 어떠한 역할 및 기능을 하는지는 정확하게 밝

혀지지 않았으며 연구자에 따라 그 결과가 다르게 나타나기 때문에 좀 더 많은 검체를 대상으로 발현 위치와 예후인자와의 연관성을 연구해야 할 것으로 생각한다.

침윤성 유방암의 조직학적 유형에 따라 survivin 발현 빈도의 차이를 조사한 연구 중에서 Singh 등<sup>18</sup>은 유방의 침윤성 암종 중 비교적 예후가 좋은 점액성, 수질성 및 관상 암종과 일반형 침윤성 관암종 사이에 survivin 발현 빈도의 차이를 조사하였는데 유의한 차이가 없었다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 침윤성 유방암의 조직학적 유형에 따라 survivin 발현 빈도의 차이를 볼 수 있었는데 미세유두상암종, 침윤성 관암종 및 소엽암종에서는 발현 빈도가 상대적으로 높은 데 비하여 그 이외의 암종에서는 전혀 발현되지 않았다. 따라서 본 연구 결과에 따르면 침윤성 유방암종의 조직학적 유형에 따라 예후에도 차이가 있을 것으로 예상되며 좀 더 많은 검체를 대상으로 이에 대한 연구를 해볼 필요가 있다고 생각한다.

결론적으로 본 연구에서는 survivin의 단백질 발현이 양성병변에 비해 악성종양에서 증가하였으며, 특히 비정형 관중식 및 관내암종에서 침윤성 암종으로 진행하는 과정에서 발현이 현저히 증가하였다. 이는 침윤성 암종으로 악성화되는 단계와 연관성이 있는 것이라고 생각한다. 또 유방의 침윤성 암종에서 세포질의 survivin 발현은 환자의 나이, 조직학적 등급, ER, PR, p53 및 c-erbB-2 발현과는 연관성이 없었고, 종양 크기, 림프절 전이 수 및 임상 병기의 증가와 유의한 상관관계를 보여 유방암종의 나쁜 예후인자와 관련이 있음을 알 수 있었다. 따라서 세포질의 survivin 발현은 침윤성 성장을 시사하며, 예후를 예측하는 데 유용한 지표가 될 수 있다고 생각한다.

## 참고문헌

1. Sahn Q, Bieszczad CK, Bae I, Fornace AJ Jr, Craig RW. Induction of BCL2 family member MCL1 as early response to DNA damage. *Oncogene* 1997; 14: 1031-9.
2. Steasser A, Harris AW, Jacks T, Cory S. DNA damage can induce apoptosis in proliferation lymphoid cells via p53-independent mechanisms inhibitable by Bcl-2. *Cell* 1994; 79: 329-39.
3. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-62.
4. LaCasse EC, Baird S, Korneluk RG, Mackenzie AE. The inhibitors of apoptosis(IAPs) and their emerging role in cancer. *Oncogene* 1998; 17: 3247-59.
5. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nature Med* 1997; 3: 917-21.
6. Tamm I, Wang Y, Sausville E, et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas(CD 95), Bax,

- caspsases, and anti-cancer drugs. *Cancer Res* 1998; 58: 5315-20.
7. 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.
  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. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  12. Adida C, Haioun CM, Gaulard P, *et al.* Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2000; 96: 1921-5.
  13. Ito T, Shiraki K, Sugimoto K, *et al.* Survivin promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 1080-5.
  14. Satoh K, Kaneko K, Hirota M, Masamune A, Satoh A, Shimosegawa T. Expression of survivin is correlated cancer cell apoptosis and is involved in the development of human pancreatic duct cell tumors. *Cancer* 2001; 92: 271-8.
  15. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
  16. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. A Syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). *Cancer* 1975; 36: 1-85.
  17. Jang JH, Kim TY, Kim SY, *et al.* Expression of survivin in patients with breast cancer. *J Korean Breast Cancer Soc* 2004; 7: 236-43.
  18. Singh M, Bleile MJ, Shroyer AL, Heinz D, Jarboe EA, Shroyer KR. Analysis of survivin expression in a spectrum of benign to malignant lesions of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004; 12: 296-304.
  19. Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, Nohara T, Iwamoto M, Tanigawa N. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 127-34.
  20. Vasaturo F, Sallusti E, Gradilone A, *et al.* Comparison of extracellular matrix and apoptotic markers between benign lesions and carcinomas in human breast. *Int J Oncol* 2005; 27: 1005-11.
  21. Kennedy SM, O'Driscoll L, Purcell R, *et al.* Prognostic importance of survivin in breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 77-83.
  22. 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.