



Орехва А.В.^{1,2}✉, Шляхтунов Е.А.², Жильцов И.В.², Шаппо Г.М.²

¹ Витебский областной клинический онкологический диспансер, Витебск, Беларусь

² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Клиническое значение экспрессии сурвивина в опухолевой ткани при колоректальном раке

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Орехва А.В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста, редактирование; Шляхтунов Е.А. – статистическая обработка данных, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование; Жильцов И.В. – статистическая обработка данных, редактирование; Шаппо Г.М. – редактирование.

Финансирование: работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Одобрение комитета по этике. Исследование одобрено этическим комитетом УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», а также этическим комитетом УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер».

Подана: 12.05.2023

Принята: 19.06.2023

Контакты: dr.orehva@yandex.ru

Резюме

Цель. Оценить клиническую значимость экспрессии сурвивина в опухолевой ткани при колоректальном раке (КРР).

Материалы и методы. В исследование включено 130 пациентов (109 пациентов с верифицированным первичным КРР и 21 пациент с доброкачественными неоплазиями). Средний возраст пациентов опытной группы составил ($M \pm SD$) $64,009 \pm 0,887$ года. Средний возраст пациентов контрольной группы составил ($M \pm SD$) $61,14 \pm 2,43$ года. Всем пациентам выполнялось полное удаление первичного опухолевого узла (радикальные операции – 99 (90,1%)). Исследование экспрессии было произведено при помощи РТ-ПЦР, была исследована нормализованная экспрессия гена BIRC5 в опухолевом материале.

Результаты. Положительная экспрессия сурвивина была выявлена у 10 (47,6%) из 21 пациента с доброкачественными неоплазиями ($M \pm m$) $0,02338 \pm 0,07305$ (min – 0,000; max – 0,327) и у 93 (85,3%) из 109 пациентов с КРР ($M \pm m$) $1,6782 \pm 2,4528$ (min – 0,000; max – 12,039).

Выявлен высокий уровень экспрессии сурвивина в опухолевой ткани при колоректальном раке ($p < 0,001$) в сравнении с доброкачественными неоплазиями. Экспрессия сурвивина значительно не различалась у пациентов с РПК и РОК ($M \pm m$) $1,6665 \pm 0,375$ и $1,6881 \pm 0,300$ соответственно. При РПК экспрессия сурвивина была заметно снижена в группе пациентов, получавших неоадьювантное лечение (ЛТ и ХЛТ) ($M \pm m$) $1,1601 \pm 0,269$ и $2,0147 \pm 0,602$. Получены прямые корреляции между наличием экспрессии сурвивина и размером первичной опухоли (> 50 мм) ($p = 0,013$), глубиной инвазии (T1–2 & T3–4) ($p = 0,028$), наличием лимфососудистой инвазии LVSI ($p = 0,030$).



Заключение. Сурвивин является универсальным, надежным опухолевым маркером и может быть использован как при дифференциальной диагностике колоректальных карцином, так и в мониторинге лечения. Гиперэкспрессия антиапоптотического белка сурвивина в опухолевой ткани у пациентов с КРР является негативным фактором прогноза заболевания и напрямую зависит от размера первичной опухоли (>50 мм) ($p=0,013$), глубины инвазии (T1–2 & T3–4) ($p=0,028$), наличия лимфососудистой инвазии LSVI ($p=0,030$).

Ключевые слова: BIRC5, минимальная остаточная болезнь, сурвивин, колоректальный рак, молекулярно-генетический маркер, химиолучевая терапия

Orehva A.^{1,2}, Shliakhtunov Ya.², Zhiltsov I.², Shappo G.²

¹Vitebsk Regional Clinical Oncology Center, Vitebsk, Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Clinical Significance of Survivin Expression in Tumor Tissue in Colorectal Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Orehva A. – development of the concept and design of the study, collection of material, analysis of the data obtained, statistical data processing, text preparation, editing; Shliakhtunov Ya. – statistical data processing, development of the concept and design of the study, editing; Zhiltsov I. – statistical data processing, editing; Shappo G. – editing.

Funding: the work was carried out in accordance with the research plan of the Vitebsk State Medical University. The authors did not receive financial support from drug manufacturing companies.

Approval of the ethics committee. The study was approved by the Ethics Committee of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, as well as the Ethics Committee of the Vitebsk Regional Clinical Oncology Center.

Submitted: 12.05.2023

Accepted: 19.06.2023

Contacts: dr.orehva@yandex.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the clinical significance of survivin expression in tumor tissue in colorectal cancer (CRC).

Materials and methods. The study included 130 patients (109 patients with verified primary CRC and 21 patients with benign neoplasia). The mean age of patients in the experimental group was ($M \pm SD$) 64.009 ± 0.887 years. The mean age of patients in the control group of the group was ($M \pm SD$) 61.14 ± 2.43 years. All patients underwent complete removal of the primary tumor node (radical operations – 99 (90.1%)). The study of expression was carried out using RT-PCR, the normalized expression of the BIRC5 gene in the tumor material was studied.

Results. Positive expression of survivin was detected in 10 (47.6%) of 21 patients with benign neoplasia ($M \pm m$) 0.02338 ± 0.07305 (min – 0.000; max – 0.327) and in 93 (85.3%) of 109 patients with CRC ($M \pm m$) 1.6782 ± 2.4528 (min – 0.000; max – 12.039).

A high level of survivin expression in the tumor tissue in colorectal cancer ($p < 0.001$) was revealed in comparison with benign neoplasia. Survivin expression did not differ significantly in patients with PKK and ROK ($M \pm m$) 1.6665 ± 0.375 and 1.6881 ± 0.300 , respectively. In PKK, survivin expression was markedly reduced in the group of patients

receiving neoadjuvant treatment (RT and CRT) ($M \pm m$) 1.1601 ± 0.269 and 2.0147 ± 0.602 . A direct correlation was obtained between the presence of survivin expression and the size of the primary tumor (>50 mm) ($p=0.013$), the depth of invasion (T1–2 & T3–4) ($p=0.028$), and the presence of lymphovascular invasion ($p=0.030$).

Conclusion. Survivin is a universal, reliable tumor marker and can be used both in the differential diagnosis of colorectal carcinomas and in monitoring treatment. Hyperexpression of the anti-apoptotic protein survivin in tumor tissue in patients with CRC is a negative factor in the prognosis of the disease and directly depends on the size of the primary tumor (>50 mm) ($p=0.013$), the depth of invasion (T1–2 & T3–4) ($p=0.028$), presence of lymphovascular invasion ($p=0.030$).

Keywords: BIRC5, minimal residual disease, survivin, colorectal cancer, molecular genetic marker, chemoradiotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее часто диагностируемых видов рака в промышленно развитых странах. Это второе по распространенности злокачественное новообразование, диагностируемое у женщин после рака молочной железы, и третье по распространенности у мужчин после рака предстательной железы и легких. КРР является предотвратимым заболеванием в большинстве случаев благодаря внедрению системы скрининга, прежде всего в виде колоноскопии.

В настоящее время хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией остается основным методом лечения пациентов с КРР. Однако, несмотря на хирургическое вмешательство, 45% пациентов в конечном итоге погибают от прогрессирования заболевания; 5-летняя общая выживаемость снижается примерно с 90% для пациентов с I стадией до примерно 8% для IV стадии. Поэтому очень важно применять новые, усовершенствованные методы диагностики колоректального рака.

В течение последних десятилетий были предприняты обширные усилия по открытию новых тканевых биомаркеров колоректального рака, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью. Одним из них является антиапоптотический белок сурвивин, кодируемый геном BIRC5 [1].

Сурвивин является членом семейства белков-ингибиторов апоптоза (IAP), имеет двойную клеточную функцию как ингибитор апоптоза и как регулятор митоза. Его антиапоптотическая функция связана с ингибированием активности каспаз путем прямого или косвенного вмешательства в работу каспаз-3, -7 и -9. Помимо своей антиапоптотической функции, сурвивин функционирует как белок – хромосомный пассажир, регулируя фазы G2 и M клеточного цикла. Наряду с сурвивином в хромосомный пассажирский комплекс входят киназа Aurora B, INCENP и бореалин [2].

Сурвивин экспрессируется во многих эмбриональных тканях, а также в большинстве неоплазий легких, толстой кишки, молочной железы, желудка, печени, яичников и простаты. Однако в здоровых дифференцированных тканях он либо не обнаруживается, либо выражен на очень низком уровне, поэтому может использоваться



в качестве маркера опухолевой прогрессии [3–6]. Кроме того, учитывая функциональные свойства антиапоптотических белков, сурвивин был предложен в качестве молекулярной мишени для противораковой терапии [7].

Имеется ряд исследований, сообщающих как о положительной, так и отрицательной корреляции между экспрессией сурвивина в опухолевой ткани и выживаемостью пациентов, но эти результаты остаются спорными [8–13]. В работах Qi G. et al. и Okada E. et al. изучалась иммуногистохимическая экспрессия, а также отдельно экспрессия ядерного и цитоплазматического сурвивина у пациентов с колоректальным раком и раком желудка. Предполагалось, что ядерная экспрессия сурвивина является негативным прогностическим маркером исхода заболевания, в противоположность этому другие исследования продемонстрировали, что экспрессия сурвивина положительно коррелирует с благоприятным прогнозом при раке желудочно-кишечного тракта [12, 14].

Кроме того, имеется ряд работ, посвященных исследованию с использованием комбинированной молекулярной биопанели, в которых определяется синергический потенциал сурвивина. В работе Marina Devetzi et al., в которой исследовали DR5, DR4, BIRC5/Survivin, XIAP, cIAP1, cIAP2, продемонстрирована прямая взаимосвязь между выживаемостью и экспрессией сурвивина и других белков семейства апоптоза (IAP) [15]. Подтверждением этому является исследование Kim J. et al., посвященное определению взаимосвязи сурвивина, маркеров стволовых опухолевых клеток (CD44 и CD133) и маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (E-cadherin и TWIST1). Было установлено, что сурвивин в сочетании с CD44 может быть маркером для прогнозирования рецидива и выживаемости у пациентов с дистальным раком прямой кишки после предоперационной ХЛТ [16].

Принимая во внимание совокупность исследований, можно сделать вывод, что сурвивин является универсальным маркером и может использоваться в клинической практике на различных этапах противоопухолевого лечения колоректального рака.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую значимость экспрессии сурвивина в опухолевой ткани при колоректальном раке.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование, в котором приняли участие 130 пациентов (опытная группа – 109 пациентов с резектабельным КРР; контрольная группа – 21 пациент с доброкачественными новообразованиями толстой кишки). Все пациенты проходили лечение в УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» с 2018 г. по 2020 г.

В опытную группу входили 60 пациентов с раком ободочной кишки (34 – рак правой половины, 26 – рак левой половины). Рак прямой кишки был у 49 пациентов (25 – дистальный, 24 – проксимальный). Средний возраст пациентов опытной группы составил ($M \pm SD$) $64,009 \pm 0,887$, индивидуальные колебания 32–82 года. Средний возраст пациентов контрольной группы составил ($M \pm SD$) $61,14 \pm 2,43$, индивидуальные колебания 38–82 года. Пациенты опытной группы имели разную стадию заболевания (I – 22, II – 49, III – 31, IV – 7) (рис. 1).

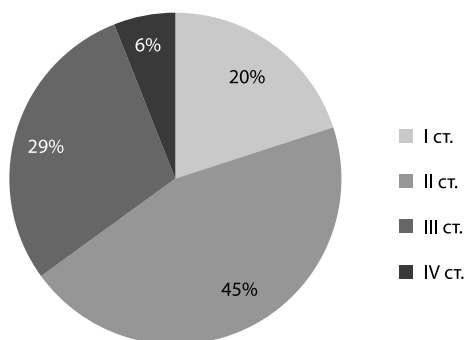


Рис. 1. Стадии заболевания пациентов опытной группы
Fig. 1. The stages of the disease in the patients of the experimental group

Всем пациентам выполнялось полное удаление первичного опухолевого узла (радикальные операции – 99 (90,1%)).

Критерием исключения в исследовании послужило наличие у пациентов в анамнезе первично-множественных форм злокачественных новообразований. Для участия в исследовании все пациенты предоставили письменное информированное согласие. Пациенты получали лечение в соответствии с имеющимися рекомендациями и с учетом стратификации на группы риска. Исследование экспрессии антиапоптотического протеина сурвивина в опухолях толстой кишки было произведено при помощи РТ-ПЦР, была исследована нормализованная экспрессия гена BIRC5, кодирующего белок сурвивин. Образец опухоли толстой кишки, полученный в ходе биопсии или оперативного вмешательства, в объеме до 5 мм³ замораживали, затем измельчали, лизировали. Выделение мРНК из лизированных клеток проводилось в соответствии с инструкциями производителя наборов для выделения РНК (ООО «СИВитал», Беларусь). Используя технологию обратной транскрипции, синтезировали кДНК, которую использовали в последующем для анализа экспрессии гена BIRC5 в режиме реального времени РТ-ПЦР.

Статистика. Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с современными требованиями к проведению биомедицинских исследований. Качественные показатели представлены абсолютными и относительными значениями.

При проверке распределения нормальности количественных характеристик по критериям Лиллиефорса и Шапиро – Уилка выяснилось, что количественные характеристики не подчиняются закону нормального распределения. Количественные характеристики представлены в виде медианы (Me), межквартильного диапазона (LQ/UQ), минимальных и максимальных значений (min, max).

При сравнении показателей до и после операции использовался критерий Уилкоксона, сравнение качественных номинативных данных проводилось по критерию хи-квадрат Пирсона (2), по качественному бинарному – с использованием двух критериев с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера в соответствии с условиями их применимости. Общая и безрецидивная выживаемость определялась методом Каплана – Майера. Критерии различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты экспрессии антиапоптотического протеина сурвивина и клинико-морфологические параметры пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1
Экспрессия сурвивина в карциноме толстой кишки и клинико-морфологические параметры пациентов (n=109)

Table 1
Survivin expression in colon carcinoma and clinical-morphological parameters of patients (n=109)

Параметр	Сурвивин-положительные, n (%)	Сурвивин-отрицательные, n (%)
Пол:		
мужской	40 (36,7)	10 (9,8)
женский	53 (48,6)	6 (5,5)
Возраст, лет:		
≤60	28 (25,7)	6 (5,5)
>60	65 (59,6)	10 (9,8)
Локализация первичной опухоли:		
Правая половина ободочной кишки	21 (19,3)	4 (3,7)
Поперечная ободочная кишка	10 (9,8)	0 (0,0)
Левая половина ободочной кишки	5 (4,5)	0 (0,0)
Сигмовидная кишка	13 (11,9)	3 (2,7)
Ректосигмоидное соединение	3 (2,7)	2 (1,8)
Прямая кишка	41 (37,6)	7 (6,4)
Tum		
1	7 (6,4)	2 (1,8)
2	14 (12,8)	2 (1,8)
3	21 (19,2)	5 (4,6)
4	51 (46,8)	7 (6,4)
Nod		
0	62 (56,9)	10 (9,2)
1	21 (19,2)	3 (2,7)
2	10 (9,2)	3 (2,7)
Mts		
0	87 (79,8)	15 (13,7)
1	6 (5,5)	1 (0,9)
Стадия		
I	18 (16,5)	4 (3,7)
II	43 (39,4)	6 (5,5)
III	26 (23,8)	5 (4,6)
IV	6 (5,5)	1 (0,9)
Степень дифференцировки:		
G1	22 (20,2)	3 (2,7)
G2	58 (53,2)	9 (8,2)
G3	13 (11,9)	4 (3,7)
Лимфо-венозно-сосудистая инвазия (LVSI):		
Положительная (LVSI+)	63 (57,8)	11 (10,1)
Отрицательная (LVSI-)	30 (27,5)	5 (4,6)

Окончание таблицы 1

Параметр	Сурвивин-положительные, n (%)	Сурвивин-отрицательные, n (%)
Слизеобразование в опухоли:		
Муцинозная	15 (13,7)	3 (2,7)
Немуцинозная	78 (71,5)	13 (11,9)
Размер опухоли:		
<50 мм	60 (55,1)	11 (10,1)
>50 мм	33 (30,2)	5 (4,6)

Таблица 2**Экспрессия сурвивина в доброкачественных опухолях толстой кишки и клинко-морфологические параметры пациентов (n=21)****Table 2****Survivin expression in benign colon tumors and clinical-morphological parameters of patients (n=21)**

Параметр	Сурвивин-положительные, n (%)	Сурвивин-отрицательные, n (%)
Пол:		
мужской	2 (9,5)	3 (14,3)
женский	8 (38,1)	8 (38,1)
Возраст, лет:		
≤60	2 (9,5)	6 (28,5)
>60	8 (38,1)	5 (23,8)
Локализация первичной опухоли:		
Ободочная кишка	5 (23,8)	7 (33,3)
Прямая кишка	5 (23,8)	4 (19,1)
Дисплазия		
I	1 (4,7)	3 (14,3)
II	6 (28,6)	5 (23,8)
III	3 (14,3)	3 (14,3)
Размер опухоли		
<50 мм	4 (19,1)	11 (52,4)
>50 мм	6 (28,5)	0 (0,0)

Положительная экспрессия сурвивина была выявлена у 10 (47,6%) из 21 пациента с доброкачественными неоплазиями, со средним значением ($M \pm m$) $0,02338 \pm 0,07305$ (min – 0,000; max – 0,327) (рис. 2).

Положительная экспрессия сурвивина в первичной опухоли была выявлена у 93 (85,3%) из 109 пациентов с КРР, со средним значением ($M \pm m$) $1,6782 \pm 2,4528$ (min – 0,000; max – 12,039) (рис. 2).

Выявлен высокий уровень экспрессии сурвивина в опухолевой ткани при колоректальном раке ($p < 0,001$) в сравнении с доброкачественными неоплазиями.

Экспрессия сурвивина значительно не различалась у пациентов с РПК и РОК ($M \pm m$) $1,6665 \pm 0,375$ и $1,6881 \pm 0,300$ соответственно. При РПК экспрессия сурвивина была заметно снижена в группе пациентов, получавших неoadъювантное лечение (ЛТ и ХЛТ) ($M \pm m$), $1,1601 \pm 0,269$ и $2,0147 \pm 0,602$.

При статистическом анализе получены прямые корреляции между наличием экспрессии сурвивина и размером первичной опухоли (>50 мм) ($p = 0,013$), глубиной инвазии (T1–2 & T3–4) ($p = 0,028$), наличием лимфосудистой инвазии LVSI ($p = 0,030$).

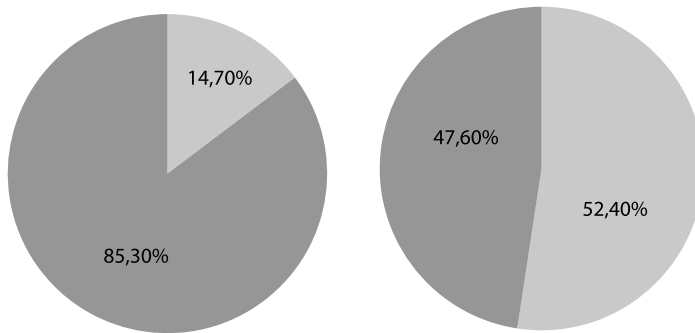


Рис. 2. Экспрессия сурвивина в карциноме (слева) и в доброкачественных неоплазиях (справа)
Fig. 2. Survivin expression in carcinoma (left) and in benign neoplasia (right)

Получена статистически значимая прямая корреляция между уровнями экспрессии сурвивина в опухоли и наличием ЦОК, экспрессирующих сурвивин, до операции ($p=0,0022$) и через 6 мес. после операции ($p=0,026$), а также между уровнями РЭА в сыворотке крови и уровнем экспрессии сурвивина в ткани опухоли до лечения ($p=0,0019$) и через 6 мес. после проведенного лечения ($p=0,026$).

У 20 пациентов с РПК было проведено неoadъювантное лечение, 12 получали предоперационную лучевую терапию (суммарная очаговая доза (СОД) 25 Гр), 8 пациентов – химиолучевую терапию (СОД 50,4 Гр + радиомодификатор Капецитабин).

За период наблюдения у 27 пациентов опытной группы отмечалось прогрессирование заболевания (24,8%), в среднем 352 дня, с индивидуальными колебаниями от 71 до 901 дня. У пациентов, прошедших ХЛТ, среднее время до прогрессирования заболевания (продолженный рост опухоли) составило 219 дней, с индивидуальными колебаниями от 108 до 420 дней.

При сравнении безрецидивной выживаемости у пациентов с раком ободочной и прямой кишки установлено, что уровень экспрессии гена сурвивина в ткани опухоли значимо влияет на продолжительность безрецидивной выживаемости пациентов с раком прямой кишки ($p=0,0013$; для регрессионной модели $p=0,0056$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование экспрессии сурвивина в опухолевой ткани направлено на изучение скринингового потенциала, стратификации групп риска пациентов и определение наилучшей лечебной тактики [6, 15, 16].

В исследовании Adamkov et al. определялась экспрессия сурвивина в колоректальных аденомах высокой и низкой степени дифференцировки методом ИГХ. Положительная экспрессия сурвивина была выявлена в 90 (77,6%) случаях из 116. Было установлено, что сурвивин часто экспрессируется в различных субклеточных компартментах клеток аденомы. В нашем исследовании установлена положительная экспрессия сурвивина у 10 (47,6%) из 21 пациента с доброкачественными неоплазиями. Получены схожие результаты, которые тесно связаны с плохими прогностическими параметрами при оценке аденом толстой кишки.

Высокий уровень экспрессии сурвивина в опухолевой ткани при колоректальном раке ($p < 0,001$) и наличие значимой корреляции между основными клиническими параметрами (размером первичной опухоли (>50 мм) ($p = 0,013$), глубиной инвазии опухоли (T1–2 & T3–4) ($p = 0,028$), наличием лимфососудистой инвазии LVSI ($p = 0,030$)), свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности данного исследования в клинической практике.

По данным Marina Devetzi et al., экспрессия мРНК сурвивина, XIAP, c-IAP1 и c-IAP2 значительно выражена при колоректальном раке и указывает на высокую ценность и универсальность выбранного метода.

При изучении терапевтического потенциала маркера при неoadъювантном лечении рака прямой кишки установлено, что экспрессия сурвивина была заметно снижена в группе пациентов, получавших неoadъювантное лечение (ЛТ и ХЛТ) ($M \pm m$) $1,1601 \pm 0,269$ и $2,0147 \pm 0,602$, что указывает на положительный посттерапевтический эффект. В данной выборке ($n = 27$) уровень экспрессии значимо не влиял на безрецидивную выживаемость у пациентов ($n = 8$), прошедших ХЛТ ($p = 0,1549$). При этом в общей выборке ($n = 109$) безрецидивная выживаемость у пациентов с раком прямой кишки значимо отличалась ($p = 0,0013$; для регрессионной модели $p = 0,0056$).

Подтверждением этому является исследование Kim J. et al., посвященное определению взаимосвязи сурвивина, маркеров стволовых опухолевых клеток (CD44 и CD133) и маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (E-cadherin and TWIST1). Было установлено, что сурвивин в сочетании с CD44 может быть маркером для прогнозирования рецидива и выживаемости у пациентов, получивших предоперационную ХЛТ по поводу рака прямой кишки, однако для подтверждения данных результатов необходимо продолжить исследование с большим количеством пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сурвивин является универсальным, надежным опухолевым маркером и может быть использован как при дифференциальной диагностике колоректальных карцином, так и в мониторинге лечения. Гиперэкспрессия антиапоптотического белка сурвивина в опухолевой ткани у пациентов с КРР является негативным фактором прогноза заболевания и напрямую зависит от размера первичной опухоли (>50 мм) ($p = 0,013$), глубины инвазии (T1–2 & T3–4) ($p = 0,028$), наличия лимфососудистой инвазии LVSI ($p = 0,030$). В лечении дистального рака прямой кишки может быть использован как предикторный маркер ответа опухоли на ХЛТ. Для детального изучения данного вопроса исследование необходимо продолжить. Предоперационное определение экспрессии сурвивина в опухоли, ЦОК, экспрессирующих сурвивин, РЭА указывает на диагностический потенциал в мониторинге лечения колоректального рака и может использоваться в комбинированной диагностической панели.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim P.J., Plescia J., Clevers H., Fearon E.R., Altieri D.C. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet*. 2003;362(9379):205–9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13910-4.
2. Shintani M., Sangawa A., Yamao N., Kamoshida S. Immunohistochemical expression of nuclear and cytoplasmic survivin in gastrointestinal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(12):2919–27.



3. Andersen M.H., Svane I.M., Becker J.C., Straten P.T. The universal character of the tumor-associated antigen survivin. *Clin Cancer Res.* 2007;13(20):5991–4. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0686.
4. Choi J., Chang H. The expression of MAGE and SSX, and correlation of COX2, VEGF, and survivin in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2012;32(2):559–64.
5. Miura K., Fujibuchi W., Ishida K., Naitoh T., Ogawa H., Ando T., Yazaki N., Watanabe K., Haneda S., Shibata C., Sasaki I. Inhibitor of apoptosis protein family as diagnostic markers and therapeutic targets of colorectal cancer. *Surg Today.* 2011;41(2):175–82. doi: 10.1007/s00595-010-4390-1. Epub 2011 Jan 26.
6. Adamkov M., Výboštová D., Tupá V., Chyliková J., Horáček J., Benčat M. Expression and significance of survivin in colorectal high grade and low grade adenomas. *Acta Histochem.* 2015;117(6):590–4. doi: 10.1016/j.acthis.2015.05.006. Epub 2015 Jun 18.
7. Miura K., Fujibuchi W., Ishida K., Naitoh T., Ogawa H., Ando T., Yazaki N., Watanabe K., Haneda S., Shibata C., Sasaki I. Inhibitor of apoptosis protein family as diagnostic markers and therapeutic targets of colorectal cancer. *Surg Today.* 2011;41(2):175–82. doi: 10.1007/s00595-010-4390-1. Epub 2011 Jan 26.
8. Xiaoyuan C., Longbang C., Jinghua W., Xiaoxiang G., Huaicheng G., Qun Z., Haizhu S. Survivin: a potential prognostic marker and chemoradiotherapeutic target for colorectal cancer. *Ir J Med Sci.* 2010;179(3):327–35. doi: 10.1007/s11845-009-0448-8. Epub 2009 Nov 17.
9. Fang Y.J., Lu Z.H., Wang G.Q., Pan Z.Z., Zhou Z.W., Yun J.P., Zhang M.F., Wan D.S. Elevated expressions of MMP7, TROP2, and survivin are associated with survival, disease recurrence, and liver metastasis of colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(8):875–84. doi: 10.1007/s00384-009-0725-z. Epub 2009 May 7.
10. Kawasaki H., Altieri D.C., Lu C.D., Toyoda M., Tenjo T., Tanigawa N. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998;58(22):5071–4.
11. Ponnelle T., Chapusot C., Martin L., Bouvier A.M., Plenchette S., Faivre J., Solary E., Piard F. Cellular localisation of survivin: impact on the prognosis in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005;131(8):504–10. doi: 10.1007/s00432-005-0682-z. Epub 2005 May 18.
12. Qi G., Tuncel H., Aoki E., Tanaka S., Oka S., Kaneko I., Okamoto M., Tatsuka M., Nakai S., Shimamoto F. Intracellular localization of survivin determines biological behavior in colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2009;22(3):557–62. doi: 10.3892/or_00000471.
13. Lee Y.Y., Yu C.P., Lin C.K., Nieh S., Hsu K.F., Chiang H., Jin J.S. Expression of survivin and cortactin in colorectal adenocarcinoma: association with clinicopathological parameters. *Dis Markers.* 2009;26(1):9–18. doi: 10.3233/DMA-2009-0598.
14. Okada E., Murai Y., Matsui K., Isizawa S., Cheng C., Masuda M., Takano Y. Survivin expression in tumor cell nuclei is predictive of a favorable prognosis in gastric cancer patients. *Cancer Lett.* 2001;163(1):109–16. doi: 10.1016/s0304-3835(00)00677-7.
15. Devetzi M., Kosmidou V., Vlassi M., Perysinakis I., Aggeli C., Choreftaki T., Zografos G.N., Pintzas A. Death receptor 5 (DR5) and a 5-gene apoptotic biomarker panel with significant differential diagnostic potential in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2016;6:36532. doi: 10.1038/srep36532.
16. Kim J., Ahn S., Kim K., Cho M.S., Kim K.H., Lee R.A., Nam E.M. Prognostic Significance of Survivin Expression and Combined Analysis with Cancer Stem Cell and Epithelial-Mesenchymal Transition-related Markers in Patients with Rectal Cancer Undergoing Preoperative Chemoradiotherapy. *Anticancer Res.* 2018;38(12):6881–6889. doi: 10.21873/anticancer.13064.