

상피성 악성 난소종양에서 DNA Ploidy의 임상적 의의

인제대학교 의과대학 부산 백병원 산부인과학교실

이병영 · 김현찬

= Abstract =

Clinical Significance of DNA Ploidy in Epithelial Ovarian Malignancy

Byung Young Lee, M. D., Hyun Chan Kim, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Pusan Paik Hospital, Inje University

Prognosis and biologic behavior of malignant ovarian tumors have been assessed by clinical staging, morphological grading and many other variables. Recently DNA ploidy measured by flow cytometry has been suggested as an additional important indicator of the tumor behavior and prognosis.

The author measured DNA ploidy, S-phase fraction and DNA Index in 36 patients of epithelial ovarian tumors(17 were malignant, and 19 were borderline) by flow cytometric analysis of paraffin embedded tumor blocks.

Comparing with FIGO stage, tumor grade, histologic type and others, the author investigated the clinical significance of the results of flow cytometric analysis.

The results obtained as follows :

1. The DNA aneuploidy was found in 47.0%(8/17) of the malignant and in 10.5%(2/19) of the borderline tumors.

2. The S-phase fraction(SPF) of the malignant($18.6 \pm 7.5\%$) was significantly higher than that of the borderline tumors($10.4 \pm 6.1\%$).

3. The DNA aneuploidy and SPF were correlated with FIGO stage and tumor grade, and significantly higher in the advanced stage and poorly differentiated malignant tumors.

4. There was no correlation between tumor cell types and DNA ploidy, and SPF.

5. All cases of aneuploidy with SPF(>18%) were in advanced stage, and poorly differentiated, and showed tendency of poor prognosis.

* 본 논문은 1994년도 인제연구장학재단의 보조에 의하여 이루어짐.

Based upon these results, the author could suggest that the flow cytometric DNA pattern correlated with the aggressive biological behavior and provided additional important information about prognosis of malignant epithelial ovarian tumors.

Key Words : DNA Ploidy, Epithelial Ovarian Malignancy

I. 서 론

상피성 난소암은 난소암의 대부분을 차지하며 초기증상이 뚜렷하지 않고 아직 조기진단 방법으로 만족할 만한 것이 없어 예후가 불량하고 여성 생식기 암 중 사망률이 가장 높다.

또한 상피성 난소암의 특징 중의 하나는 생물학적 성상이 매우 다양하여 경계성 종양에서부터 악성도가 매우 높은 암에 이르기까지 여러 가지 형태로 나타난다.^{1,2)}

따라서 여러 가지 임상적, 병리학적인 인자들을 분석하여 환자의 예후를 예측하고 이에 따라 치료 방침을 결정하는 데 기초적 자료로 이용하고 있으며, 예후인자로서 병기(stage), 조직학적 유형(histologic type), 조직학적 분화도(histologic grade), 수술 후 잔여 종양(residual tumor volume), 적절한 항암요법의 유무, 환자의 수행 상태(performance status) 및 연령 등이 거론되고 있다.³⁾ 그러나 이러한 임상 병리학적인 예후인자들은 상호의존적인 인자로서 그 중요성이 강조되면서도 그 한계가 자주 인식됨에 따라 근래에는 암종 자체의 생물학적 특성에 기초를 둔 보다 정량적이고 객관적인 생물학적 인자(biologic variables)에 대한 연구가 진행되고 있다.

최근 분자생물학의 급속한 발전과 더불어 새로운 분야 중 유식세포분석(flow cytometric analysis)에 의한 상피성 난소암의 DNA ploidy의 측정이 난소암의 생물학적 예후인자로 거론되고 있다.⁴⁻¹⁰⁾

그러나 아직까지 난소암의 생물학적 예후인자로서 DNA ploidy에 대한 국내의 보고는 많지 않으며 그 임상적인 의의에 대해서도 견해가 일치하고 있지 않다.¹¹⁻¹⁹⁾

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 재료

1986년 1월부터 1992년 12월 사이에 인제대학교

부산백병원 산부인과에서 수술하여 난소암으로 진단된 환자의 hematoxylin and eosin 염색 표본을 검토하여 병변에 따라 전체 병변을 대표할 수 있고 피라핀 조직괴의 보관 상태가 양호한 상피성 난소암 36예를 대상으로 flow cytometry를 시행하였다.

총 36예 중 상피성 경계성암(borderline malignancy) 19예, 진성암(true malignancy)이 17예이었다. 종양의 조직학적 진단과 분화도는 WHO의 기준²⁰⁾에 따라 동일한 병리 의사에 의하여 결정되었다.

2. Flow cytometry의 원리 및 분석 방법

1) 원리

Flow cytometry는 조직표본으로부터 단일 세포 현탁액을 만든 후 일 초에 약 1,000개의 세포가 광원에 조준되는 감지부위를 통과하게 하여 이때 분산되는 빛이나 형광물질을 흡수하여 DNA 양을 측정한다.

분석된 세포들은 DNA에 특이한 fluorochrome으로 염색되며 분석결과는 DNA histogram으로 그려지고 각 세포 주기의 비율 및 ploidy율은 software를 이용하여 자동 산출된다.

2) 분석 방법

유식세포 분석을 위한 재료 채취는 조직표본 슬라이드를 검토하여 종양이 충분히 포함되고, 출혈과 괴사가 동반되지 않고, 고정 상태가 양호한 표본의 한 피라핀 조직괴에서 50 μ m 두께로 두 장 내지 세 장의 절편을 채취하였다. Hedley^{21,22)}의 방법을 다소 변형시켜 파라핀 조직괴로부터 다음의 과정을 통해 세포부유액을 만들었다.

① Xylene으로 4시간 2회 처리하여 파라핀을 제거하였다.

② 100%, 90%, 70%, 50% ethanol과 증류수를 거쳐 함수시킨 후 phosphate buffered saline(PBS) 용액으로 10분간 2회 세척하였다.

③ 절편을 0.5% pepsin 용액(sigma, Ph=1.5)에서 60분간 37 $^{\circ}$ C에서 항온시켰으며, 이때 5분 간격으로 진탕기를 이용하여 절편으로부터 개개 세포의 유리물을 촉진시켰다.

④ 4℃의 PBS로 10분간 2회 세척하고 냉장고에서 1시간 동안 pepsin 활동을 억제시켰다.

⑤ 그 후 세포 부유액을 주사기로 흡입 및 분출을 반복하여 개개 세포의 유리를 더욱 촉진시킨 후에 53 μ m 구경의 nylon mesh를 통해 여과시킨 후 1,500 rpm 속도로 10분간 원심분리시켰다.

⑥ 상층 부유액을 제거한 후 PBS로 10분간 세척한 후 다시 원심분리하였다.

⑦ 상층 부유액을 버리고 cell pellet를 채취하여 유리 세포수의 농도가 2×10^6 /ml 되도록 citrate 완충액으로 조절하였다.

⑧ 부유액을 다시 53 μ m 구경의 nylon mesh를 통해 여과시켜 최종 부유액을 만들었다.

⑨ 최종 부유액에 0.01% ribonuclease 용액을 첨가하여 37℃에서 10분간 항온시킨 후에 0.0005% propidium iodide 용액으로 빛이 차단된 냉장고 안에서 10분간 반응시켰다.

3) 유식세포 분석기에 의한 DNA ploidy의 측정
염색된 단일세포 부유액을 15 milliwatts Argon laser가 부착된 FAC Scan 유식세포 분석기를 이용하여 DNA ploidy를 측정하였다. 측정시의 excitation wave length는 488nm이고 emission wave length는 585nm이었다.

각 중례마다 20,000개 이상의 세포를 측정하였고 내부 기준은 Diploid G₀-G₁ peak을 이용하였다.

분석결과는 DNA histogram으로 그려졌으며 이 histogram에서 G₀-G₁ phase, S-Phase, G₂-M phase가 산출되었다.

DNA histogram이 한 개 이상의 세포 집단을 표시한 경우 aneuploidy로 구별되었다. Aneuploidy의 정도는 DNA Index(DI)로 표현되며 다음과 같이 정의된다.

$$DI = \frac{\text{휴지기 종양세포의 DNA 양}}{\text{휴지기 정상세포의 DNA 양}}$$

DNA histogram의 해상력은 G₀-G₁ peak의 변이 계수 CV(coefficient of variation)로 판정되는데, 본 조사에서 변이계수가 10.0 이상인 경우와 기술적으로 각 세포 주기의 비율을 정확히 계산할 수 없었던 예는 분석 대상에서 제외하였다.

통계처리는 Fisher's exact test와 Chi-square test를 이용하였다.

III. 결 과

Flow cytometry를 시행한 상피성 난소암은 총 36예였으며 이 중 악성 종양이 17예였고, 경계성 종양이 19예였다. 악성 종양 중에는 장액성 종양이 11예로 가장 많았으며, 점액성 종양은 5예이고, 미분화된 암종이 1예 있었다. 19예의 경계성 종양에서는 점액성 종양이 17예로 대부분이었고 나머지 2예는 장액성이었다.

1. 경계성 및 악성 상피성 난소종양에 따른 DNA ploidy, S-phase fraction rate(이하 SPF), DNA Index의 양상

악성 난소종양에서는 17예 중 8예에서 aneuploidy의 양상을 보여 aneuploidy의 발현율은 47.0%였으며, aneuploidy를 보인 8예 중 5예가 장액성 종양이었다. SPF은 $18.6 \pm 7.5\%$ 였다.

경계성 종양에서는 aneuploidy의 발현율은 19예 중 2예로 aneuploidy의 발현율은 10.5%이었고 SPF은 $10.4 \pm 6.1\%$ 이었다. 이 중 SPF 비율은 두 군 사이에서 통계적 의의가 있는 차이를 보였다($P < 0.05$).

평균 DNA Index는 악성 종양의 경우 1.34로 경계성 종양의 1.07보다 높았으나 통계학적 유의성은 없었다($P > 0.05$)(Table 1).

Table 1. DNA Ploidy, S-Phase Fraction Rate(SPF) and DNA Index(D.I.) in Relation to Borderline and Malignant Histologic Type(N=36)

	Total No.	Aneuploid		SPF(%)	D.I.
		No	%		
Borderline	19	2	10.5	$10.4 \pm 6.1^*$	1.07
Malignant	17	8	47.0	$18.6 \pm 7.5^*$	1.34

* $P < 0.05$

2. 상피성 난소암의 병기에 따른 DNA ploidy, SPF, DNA Index 양상

상피성 난소암의 병기에 따른 flow cytometry 분석 결과는 DNA aneuploidy는 병기 I-II기에서 5예 중 1예로 발현율은 20.0%였으며, 평균 SPF율은 $10.6 \pm 3.8\%$ 를 보였으나 병기 III-IV기에서는 aneuploidy의 발현은 58.3%(7/12), 평균 SPF율 $21.9 \pm 5.8\%$ 로 병기 III-IV에서 높았으며 이 중 SPF 비율은 두 군 사이에서 통계적인 의의가 있었다($P < 0.05$).

DNA Index는 III-IV기에서 1.52로 I-II기의 1.10보다 높았으나 통계학적 유의성은 없었다($P>0.05$)(Table 2).

3. 상피성 난소암의 분화도에 따른 DNA ploidy, SPF, DNA Index 양상

상피성 난소암에서 조직학적 분화도를 cellular stratification 및 cellular atypia의 정도, mitotic activity의 정도, stromal invasion의 정도를 고려하여 histologic grade를 poorly differentiated group(grade 3), moderate and well differentiated group(grade 1-2)로 나누고 Borderline group과 비교하였다.

Table 2. DNA Ploidy, S-Phase Fraction Rate(SPF) and DNA Index(D.I.) in Relation to Clinical Stage of Malignant Tumor(N=17)

Stage	Total No.	Aneuploid		SPF(%)	D.I.
		No	%		
I - II	5	1	20.0	10.6±3.8*	1.10
III - IV	12	7	58.3	21.9±5.8*	1.52

* $P<0.05$

DNA ploidy의 양상은 grade 3 종양은 10예 중 7예에서 aneuploidy 양상을 보여 발현율이 70%였으며 grade 1-2의 14.2%(1/7)와 경계성 종양의 10.5%(2/19)보다 통계학적으로 유의하게 높았다($P<0.05$).

SPF는 grade 3에서 $23.4\pm6.8\%$ 로 grade 1-2의 $11.7\pm4.6\%$ 나 경계성 종양의 $10.0\pm6.1\%$ 보다 통계적인 유의성이 있었다($P<0.05$).

DNA Index 역시 grade 3군에서 1.58로 grade 2의 1.07이나 경계성 종양의 1.07보다 높았으나 통계학적 유의성은 없었다($P>0.05$)(Table 3).

Table 3. DNA Ploidy, SPF and DNA Index(D.I.) in Relation to Tumor Grade(N=36)

Grade	Total No.	Aneuploid		SPF(%)	D.I.
		No	%		
Borderline	19	2	10.5*	10.0±6.1*	1.07
Grade 1-2	7	1	14.2*	11.7±4.6*	1.07
Grade 3	10	7	70.0*	23.4±6.8*	1.58

* $P<0.05$

4. 상피성 난소종양의 조직학적 유형에 따른 DNA ploidy, SPF, DNA Index의 분석 양상

악성 난소종양에서 조직학적 유형에 따른 DNA aneuploidy의 발현율은 장액성 종양이 11예 중 5예로 45.4% 점액성 종양이 5예 중 2예로 40.0%이었고 미분화성 종양 1예는 tetraploidy였다.

SPF는 장액성 종양에서 $23.8\pm5.4\%$, 점액성 종양에서 $11.1\pm3.8\%$, D.I.는 장액성 종양에서 1.36, 점액성 종양에서 1.16이었으나 이들 각 군간의 통계적 유의성은 없었다($P>0.05$)(Table 4).

Table 4. DNA Ploidy, SPF and DNA Index(D.I.) in Relation to Histologic Type of Malignant Tumor(N=17)

Histologic type	Total No.	Aneuploid		SPF(%)	D.I.
		No	%		
Serous	11	5	45.4	23.8±5.4	1.36
Mucinous	5	2	40.0	11.1±3.8	1.16
Undifferentiated	1	1(tetraploidy)			

$P<0.05$

5. 상피성 난소암의 Flow cytometry 분석에 따른 각 group의 임상적 의의 및 예후

상피성 난소암에서 DNA ploidy 양상이 aneuploidy이면서 SPF 비율이 18 이상인 군(group A, 5예)는 전부 진행암(stage III-IV)으로 조직형은 장액성이었으며 poorly differentiated group(grade 3)였고, 예후를 추적한 바 3예는 수술 후 1-2년 내에 사망하였으며 2예는 추적이 되지 못하였다.

DNA ploidy 양상이 aneuploidy이면서 SPF 비율이 18 이하인 군(group B, 3예)에서 2예는 stage III이었고, 1예는 stage II, 조직형은 점액성 2예, undifferentiated carcinoma 1예였다.

조직분화도는 3예 중 2예가 grade 3였고, 1예(점액성)만이 grade 1-2이었다. 3예 중 1예는 수술 후 1년내 사망하였으며 1예는 생존하여 있고 1예는 추적이 되지 못하였다.

DNA ploidy 양상이 diploidy인 군(9예, group C)에서는 임상기는 stage I이 4예, stage III-IV이 5예, 조직형은 점액성이 3예, 장액성이 6예, 분화도(grade)는 grade 1-2가 6예, grade 3가 3예이었고, 9예 중 6예가 3년 이상 생존이 확인되었고, 1예는 2년 6개월에 사망하였고, 2예는 추적이 되지 못하였다.

DNA ploidy가 aneuploidy이면서 SPF가 18% 이상인 Group A에서 타군에 비하여 진행된 병기에 있으면서 조직학적으로 분화가 나쁜 암의 비율이 높았고 통계적 유의성을 보였으며($P < 0.05$) 불량한 예후를 보였다(Table 5).

IV. 고 찰

최근 널리 사용되는 flow cytometry는 악성종양에서 아주 빠른 속도로 많은 세포를 분석할 수 있으며, 신선한 조직이나 파라핀 고정 조직 어느 표본에서나 종양의 증식력에 관계없이 세포의 DNA 양을 정량분석할 수 있으며 aneuploidy의 정도를 빠르고 정확하게 분석할 수 있다.²³⁾

일반적으로 악성 난소종양에서 aneuploidy율은 60-80%로 보고되어 있다.^{7,9,21,24)} 또한 병기 I-II기보다 III-IV기에서 aneuploidy의 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다.^{5,8,24)}

본 조사에서도 악성 난소암의 aneuploidy율은 47.0%로 국내의 김 등¹⁶⁾의 45.0%, 문 등¹⁷⁾의 62.5와 대동소이하다. 또한 병기 I-II에서 20.0%, III-IV기에서 58.3%로 진행된 암에서 높은 빈도를 보였다. 그러나 관찰 대상이 적어 통계학적 유의성은 관찰할 수 없었다($P > 0.05$).

Iversen과 Skaarland 등²⁵⁾은 56예의 난소암에서 종양조직의 분화도와 aneuploidy율을 비교하여 grade 3에서 75%, grade 1-2에서 각각 29%, 30%로 동일한 병기에서 미분화 정도가 심할수록 aneuploidy율이 증가한다고 보고하였다.

본 조사에서도 대상수는 적지만 grade 3에서 an-

euploidy의 발현율은 70%, grade 1-2에서 14.2%로서 같은 양상을 관찰하였다. 이는 또한 국내 김 등(80.0%와 17.5%)¹⁶⁾과 문 등(44.4%와 22.2%)¹⁷⁾의 보고와도 비슷한 양상이다.

Friedlander 등²⁶⁾은 44예의 경계성 난소종양에서 단지 2예에서만 aneuploidy를 보였으며 세밀히 검사한 결과 침윤성 병변을 발견하였다고 보고하여 aneuploidy가 침윤성과 연관을 갖는 것으로 추정하였다.

본 조사에서는 경계성 종양 19예 중 2예에서 aneuploidy가 나타나 10.5%였으며 이는 문 등¹⁷⁾의 14.3%와 유사하다.

김 등,¹⁶⁾ Iversen 등²⁵⁾은 난소암의 세포 형태와 ploidy와는 상관관계가 없다고 보고하였으나 본 조사에서 장액성 종양에서 45.4%, 점액성에서 40.0%로 장액성에서 약간 높은 경향을 보였고, 이러한 경향을 문 등¹⁷⁾도(50.0%; 33.4%) 보고하였다. Ble-menfeld 등,³¹⁾ Brescia 등³²⁾의 보고에서 장액성이나 미분화성 종양에서 높은 aneuploidy의 발현율을 보인다고 하였고, klemi 등²⁹⁾은 점액성 종양이나 자궁내막암 종양에서 낮은 SPF의 비율을 보인다고하여 난소암의 조직학적 종류와 flow cytometry의 분석 결과에는 상관관계가 있다고 하였다.

세포주기 중 세포의 증식력을 반영하는 S-phase의 비율이 경계성 종양보다 악성 종양에서($10.4 \pm 6.1\%$; $18.6 \pm 7.5\%$), 병기 I-II기보다 III-IV에서($10.6 \pm 3.8\%$; $21.9 \pm 5.8\%$), 점액성보다 장액성에서($11.1 \pm 3.8\%$; $23.8 \pm 5.4\%$), 악성 난소암의 grade 1-2보다 grade 3에서($11.7 \pm 4.6\%$; $23.4 \pm 6.9\%$) 높은 빈도를 보였으며 통계적 유의성($p < 0.05$)이 있는 것으로 사료되며 김 등,¹⁶⁾ 문 등,¹⁷⁾ Iversen 등,²⁵⁾ Friedlander 등²⁷⁾의 연구보고의 결과도 이와 유사하다.

Table 5. Clinical Significance in Relation to the Groups of Malignant Tumor(N=17)

	Clinical stage			Histologic type			Histologic grade		Follow up		
	I	II	III-IV	mucinous		serous	G1-2	G3	Al.	D.	Ls.
Group A (n=5)			5			5		5		3	2
Group B (n=3)		1	2	2	1*		1	2	1	1	1
Group C (n=9)	4		5	3		6	6	3	6	1	2
Total	4	1	12	5	1	11	7	10	7	5	5

Group A ; Aneuploidy, SPF > 18%

Group B ; Aneuploidy, SPF < 18%

Group C ; Diploidy

Al. ; alive

* undifferentiated D. ; death

Ls. ; loss of sight

Barnabei 등⁵⁾은 SPF 비율 18%를 기준으로 임상적 예후를 비교 분석 하였을 때, SPF 비율 18% 이상인 군에서 5년 생존율이 불량함을 보고하였다.

Rodenburg 등,²⁴⁾ Volm 등,²⁸⁾ Klemi 등,²⁹⁾ Hamaguchi 등³⁰⁾도 SPF의 비율이 진행암에서 초기암에 비하여 유의하게 높다고 하였다.

Erba 등³³⁾은 DNA Index 1.3을 기준으로 난소암의 5년 생존율을 비교 분석한 결과 두 군 사이에서 생존율에 현저한 차이를 보인다고 하였다.

본 조사에서 DNA Index는 난소암에서 1.34, grade 3 난소암에서는 1.58, 병기 III-IV기에서는 1.52로 불량한 예후를 가진 군에서 그렇지 않은 군에 비하여 높았다.

난소암에서 aneuploidy는 예후와 밀접한 관계를 갖는 것으로 알려져 있는데, Friedlander 등¹³⁾은 말기난소암(병기 III-IV기) 환자 128명에서 종양의 분화도, 수술 후 잔유 종양의 크기, 화학요법의 종류, 환자의 상태 등을 고려한 다중회귀 분석상 ploidy의 상태와 병기가 유일하게 독립된 예후인자라고 주장하였다.

본 조사에서도 난소암의 전 예에 대하여 충분한 기간 추적 조사가 되지는 못하였지만 aneuploidy며 SPF 18% 이상인 군이 보다 진행된 병기에 분포하고 있으며, 또한 보다 분화가 나쁜 군에 분포하고 있고, 생존자에 비하여 사망한 예 수가 상대적으로 높은 것으로 보아서 aneuploidy와 SPF 비율은 예후인자로서 중요한 지표가 될 것으로 생각된다.

결론적으로 난소암에서 DNA ploidy 상태의 측정이 기존의 예후인자와 더불어 환자의 치료방침을 결정하고 예후를 평가하는 데 중요한 인자로 인식되어야 하겠으며 DNA ploidy의 측정이 모든 수술적 표본에서 이루어져야 할 것으로 사료된다. 그러나 ploidy의 상태가 조직 병리학적 또는 임상적인 예후 지표들과 직접적으로 어떠한 연관성을 가지는가에 대한 설명은 본 조사의 결과만으로는 불충분하다고 생각되며 전향적 연구에서 많은 환자를 대상으로 ploidy의 분석과 장기간의 추적관찰 및 생존율에 관한 철저한 조사가 있어야 할 것으로 사료된다.

V. 결 론

1986년 1월부터 1992년 12월까지 부산 백병원 산부인과에 내원하여, 난소암으로 수술적 치료를 받고

병리조직학적으로 확인된 상피성 난소암 36예(경계성 종양 19예, 난소암 17예)를 대상으로 파라핀 조직괴로부터 세포 부유액을 만들어 flow cytometry로 DNA ploidy를 분석하고 임상 병리학적 인자와 비교 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 상피성 악성 종양에서 aneuploidy의 발현율은 47.0%, SPF 비율은 $18.6 \pm 7.5\%$, D.I.는 1.34로 경계성 난소종양의 10.5%, $10.4 \pm 6.1\%$, 1.07보다 높았다.

2. 병기 III-IV의 진행암에서 aneuploidy의 발현율은 58.3%로 I-II기의 20.0%보다 높았고, SPF 비율은 진행암의 경우에서 $21.9 \pm 5.8\%$ 로 I-II기의 $10.6 \pm 3.8\%$ 보다 높았다. D.I.는 진행암에서 1.52로 I-II기의 1.10보다 높았다.

3. 난소암의 분화도가 나쁜 경우(grade 3)에서 aneuploidy의 발현율이 70.0%, SPF의 비율이 $23.4 \pm 6.8\%$, D.I.는 1.58로 경계성 난소암이나 grade 1-2인 난소암의 비율보다 높아 통계적인 유의성이 있었다($P < 0.05$).

4. 난소의 악성 종양에서 조직학적 유형에 따른 DNA ploidy의 양상은 서로 통계학적 유의성이 없었다($P > 0.05$).

5. 상피성 난소암에서 aneuploidy 양상을 보이면서 SPF의 비율이 18% 이상인 군의 경우 종양의 분화도가 나쁘고 진행된 병기에 속하였으며, 생존자에 비하여 사망한 예들이 많았다.

이상과 같은 결과로 미루어 보아 상피성 난소암에서 DNA ploidy의 측정은 그 임상적 양상이나 예후를 판정하는 중요한 지표로서 임상적 의의가 있으며 치료방침을 결정하는 데도 도움이 될 것으로 사료되나 향후 더 많은 예들의 분석과 장기간의 생존율에 관한 철저한 추적이 필요할 것으로 생각된다.

- References -

1. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, et al. : Danforth's Obstetrics and Gynecology. 7th ed. Philadelphia J.B Lippincott, 1994:992-1008.
2. 김두상 : 한국 여성의 난소암. 대한산부회지 1988;31:1-60.
3. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, et al. : Ovarian Carcinoma-A multi variate analysis of prognostic factors. Obstet Gynecol 1985;65:264-269.
4. Friedlander ML, Dembe AJ : Prognostic factors in Ovarian Cancer. Semin Oncol 1991;18:205-212.

5. Barnavei VM, Miller DS, Bauer KD, et al. : Flow cytometric evaluation of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1992;162:1584-1592.
6. Walter HG, Arian FF, Cecile PL, et al. : Prognostic significance of DNA content in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53:5-12.
7. Erba E : DNA index of ovarian carcinoma from 56 patients ; in vivo in vitro studies. *Br J Cancer* 1985;52:565.
8. Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW : Method for analysis of cellular DNA content of paraffin embedded pathological material using flow cytometry. *J Histochem Cytochem* 1988;31:1333-1342.
9. Volm M, Brüggemann A, Günther M, et al. : Prognostic relevance of ploidy, proliferation and resistance predictive tests in ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1985;45:5180.
10. Rodenburg CJ, Cornelisse CJ, Hermans J, et al. : DNA flow cytometry and morphometry as prognostic indicators in advanced ovarian cancer, A step forward in predicting the clinical outcome. *Gynecol Oncol* 1986;29:176-87.
11. Gajewski WH, Fuller AF Jr, Pastel-Ley C, et al. : prognostic significance of DNA content in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53:5-12.
12. Pfisterer J, Kommoss F, Sauervrei W, et al. : Cellular DNA content and survival in advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 1994;74:2509-2515.
13. Friedlander ML, Hedley DW, Swanson C, et al. : Prediction of long term survivals by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6:282-290.
14. Murray K, Hopwood L, Volk D, et al. : Cytofluorometric analysis of the DNA content on ovarian cancer and its relation to patient survival. *Cancer* 1989;63:2456-2460.
15. Kaern J, Trope CG, Kristensen GB, et al. : Evaluation of deoxyribonucleic acid ploidy and S-phase fraction as prognostic parameters in advanced epithelial ovarian carcinoma-a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:479-487.
16. 김영탁, 이인식, 목정은 : Flow Cytometry를 이용한 양성 및 악성 난소종양의 DNA 분석. *대한산부회지* 1991;34:1443-1450.
17. 문 준, 이상희, 김해중 등 : 상피성 난소암에 있어서 DNA flow Cytometry의 임상적 의의. *대한산부회지* 1995;38:1048-1054.
18. 김윤미, 정상우, 유주용 등 : 난소 점액성종양의 DNA ploidy 유형에 관한 연구. *대한병리학회지* 1991;25: 397-406.
19. 김형진, 김경태, 김두상 : 난소암 환자에 있어서 예후 인자에 따른 5년 생존율. *한양의대학술지* 1989;9:1-9.
20. Poulser ME, Taylor CW, Sobin LM : International classification of tumors, In : *Histological typing of female genital tract tumors*. Geneva WHO 1975.
21. Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW, et al. : Application of DNA flow cytometry to paraffin-embedded archival material for the study of aneuploidy and its clinical significance. *Cytometry* 1985; 6:327-333.
22. Hedley DW : Flow cytometry using paraffin-embedded tissue ; Five year on. *Cytometry* 1989; 10(3):229-241.
23. Barlogie B, Raber MN, Schumann J : Flow cytometry in clinical cancer reserch. *Cancer Res* 1983; 43:3982-3997.
24. Rodenburg CJ, Cornelisse CJ, Peter AM, et al. : Tumor ploidy as a major prognostic factor in advanced ovarian cancer. *Cancer* 1987;59:317.
25. Iversen OE, Skaarland E : Ploidy assessment of benign and malignant ovavian tumors by flow cytometry-A clinicopathological study. *Cancer* 1987; 60:82-87.
26. Friedlander ML : Flow cytometric analysis of cellular DNA content as an adjunct to the diagnosis of tumors of borderline malignancy. *Pathology* 1984; 16:301-306.
27. Friedlander ML, Taylor IW, Russel P, et al. : Ploidy as a prognostic factor in ovarian cancer. *Int J Gyn Pathol* 1983;2:5-63.
28. Volm M, Kleine W, Pfliederer A. Flow cytometric prognostic factors for the survival of patients with ovarian carcinoma-A 5-year follow up study. *Gynecol Oncol* 1989;35:84-89.
29. Klemi PJ, Joensun H, Maenpaa J, et al. : Influence of cellular DNA content on survival in ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1989;74:200-204.

30. Hamaguchi K, Nishimura H, Miyoshi T, et al. : Flow cytometric analysis of cellular DNA content in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;37:219-223.
 31. Blemenfeld D, Barly PS, Ben-Ezra J, et al. : Tumor DNA content as a prognostic feature in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987; 27:389-398.
 32. Brescia RJ, Barakat RA, Beller U, et al. : The prognostic significance of nuclear DNA content in malignant epithelial tumors of the ovary. *Cancer* 1990;65:141-147.
 33. Erba F, Ubezio P, Pepe S, et al. : Flow cytometric analysis of DNA content in human ovarian cancers. *Br J Cancer* 1989;60:45-50.
-