

상피성 난소암에서 혈소판 증가증의 의의

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과학교실

김종혁 · 정진석 · 고창원 · 나준희 · 김용만 · 김영탁 · 남주현 · 목정은

= Abstract =

Significance of Thrombocytosis in Patients with Epithelial Ovarian Cancer

Jong-Hyeok Kim, M. D., Jin-Seok Jung, M. D., Chang-Won Koh, M. D.,

Jun-Hee Na, M. D., Yong-Man Kim, M. D., Young-Tak Kim, M. D.,

Joo-Hyun Nam, M. D., Jung-Eun Mok, M. D.

Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine,

University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Thrombocytosis(a platelet count $>400,000/\text{mm}^3$) is found to be frequently in association with malignant disease and recently has been suggested to be a poor prognostic indicator in patients with certain cancers. The objective of this retrospective study was to determine the relevance of a preoperative platelet count in ovarian cancer with a possible prognostic significance of thrombocytosis in this disease. Between June 1989 and December 1995, eighty-five patients with epithelial ovarian cancer were evaluated, who were managed at Asan Medical Center by cytoreductive surgery and chemotherapy, and had at least 6 months' follow-up. Prevalence of thrombocytosis was 22.4% and significantly correlated with FIGO stage($p=0.003$), histologic subtype($p=0.002$), tumor grade($p=0.040$), performance status of patient($p=0.006$) and preoperative serum CA 125 level($p=0.002$). And the linear regression analysis revealed a significant correlation($p<0.001$) between platelet count and preoperative serum CA 125 level, which suggested that platelet count was positively associated with tumor volume. No difference in survival between patients with or without thrombocytosis was found($p=0.68$), whereas residual tumor size and serum CA 125 level after 2nd chemotherapy were found to be independent prognostic factors. In conclusion, thrombocytosis is not a useful prognostic factor in epithelial ovarian cancer, but significantly associated with tumor volume.

Key words : epithelial ovarian cancer, thrombocytosis

I. 서 론

혈중 혈소판 수의 증가는 만성 폐질환, 결합조직

질환(connective tissue disease), 골수증식성질환(myeloproliferative disease) 등을 비롯하여 염증이 있는 경우나 조직의 손상 또는 수술적 조작과 관련

하여 흔히 나타나는 소견이지만 종양이 있는 경우에도 관찰된다.^{1,2)} 일찍이 1812년 Riess³⁾는 악성종양과 혈중 혈소판 치의 상승을 기술한 바 있으며 이후 부종양 증후군(paraneoplastic syndrome)으로서 혈소판 증가증을 기술한 연구 보고가 있어 왔다.⁴⁻⁸⁾ 그러나 악성종양 환자에서 어떠한 기전에 의하여 혈소판이 증가하는지는 아직까지도 명확하지 않다.

Chalas 등⁹⁾은 상피성 난소암 환자의 의무기록을 분석하여 56%의 환자에서 혈소판 증가증이 있음을 보고하면서 이러한 혈소판 증가증은 골반종괴가 있는 환자에서 악성과 양성의 감별 진단에 적용할 경우 83%의 양성 예측도와 84%의 특이도를 보인다고 하였다. 한편 Hernandez 등¹⁰⁾은 침윤성 자궁경부 편평상피암에서는 혈소판 증가증의 빈도가 13.6%로 매우 낮으나 침윤성 선암(invasive cervical adenocarcinoma)의 경우 50%의 빈도를 보여 유의한 차이를 보인다고 하였다. 더욱이 그들은 이러한 혈소판 증가증이 자궁경부암의 불량한 예후를 가늠하는 독립적 인자가 됨을 규명하였다. 최근 Menczer 등¹¹⁾은 자궁내막암 환자에서 $300,000/\text{mm}^3$ 이상의 혈소판 증가증이 있는 경우 불량한 분화도(grade II, III)와 유의한 상관관계가 있으며 통계적 유의성은 없었지만 예후가 불량하고 환자의 나이는 많으며 병기는 진행되었고 자궁근층 침윤은 깊은 경향이 있다고 보고한 바 있다.

혈소판 증가증이 어떠한 기전으로 암의 예후와 관련이 있는지는 확실하지 않지만 현재까지 알려진 바에 의하면 종양세포, 혈소판 및 혈관 내피세포의 상호작용이 종양세포로 하여금 미세혈관에 침적(lodging)하게 하는 결과를 초래하여 종양세포의 전이를 촉진함으로써 불량한 예후를 보인다고 한다.¹²⁾

난소암 환자에서의 혈소판 증가증과 예후와의 관계를 규명한 보고는 상당히 드물어서 Zeimet 등¹³⁾이 상피성 난소암 환자 130명의 의무기록을 분석하여 전체 환자의 38%에서 $400,000/\text{mm}^3$ 이상의 혈소판 증가증이 있음을 보고하면서 이러한 혈소판 증가증 여부가 환자의 예후와는 관계가 없었으며 복수의 존재 및 빈혈과 관계가 있었다고 보고한 것이 고작이다.

이에 저자 등은 상피성 난소암 환자에서 혈소판 증가증이 난소암의 여러 가지 임상적 지표, 즉 FIGO 병기, 종양의 유형, 종양의 분화도, 복수의 양, 수술 후 잔여 종양, 수술 전 및 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치 및 환자의 수행 상태(per-

formance status) 등과의 관련성을 알아보고 혈소판 증가증의 예후인자로서의 의미를 규명하고자 본 연구를 계획하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 대상 환자

1989년 6월부터 1995년 12월까지 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과에 내원하여 종양 축소수술 및 항암화학요법을 받고 최소한 6개월 이상 추적조사가 가능하였던 85명의 상피성 난소암 환자를 대상으로 하였다.

의무기록을 이용하여 환자의 수술 전 혈중 혈소판 수를 조사하였으며 환자의 여러 가지 임상지표, 즉 연령, FIGO 병기, 조직학적 유형, 조직학적 분화도, 종양 축소수술 후 잔여 종양 및 복수의 양을 비롯하여 수술 전 혈청 albumin치, 환자의 ECOG 수행 상태, 수술 전 혈청 CA 125치 및 2차 항암화학요법 후 다음 주기의 항암화학요법 직전의 혈청 CA 125치를 확인하였으며 환자의 생존 여부는 의무기록 및 전화와 우편을 통하여 확인하였다.

이때 혈소판 증가증이 동반될 수 있는 다른 질환, 즉 급성 염증성 질환, 다른 악성종양, 자가 면역질환 등이 있는 환자와 이미 항암화학요법 또는 방사선치료를 받았거나 혈소판의 증가를 초래할 수 있는 약제를 복용하였던 환자는 제외하였다.

2. 혈소판 증가증과 다른 임상적 지표와의 연관성

혈중 혈소판 수는 $400,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우를 혈소판 증가증으로 정의하였으며 FIGO 병기는 I, II, III 및 IV기에 따라, 조직학적 유형별로는 장액성, 점액성 및 기타 종양의 3군에 따라, 조직학적 분화도는 양호(G1), 중간(G2) 및 불량(G3)의 3군으로 복수의 양은 100ml 미만인 경우, 100ml 이상 500ml 미만, 및 500ml 이상인 경우로 대별하여 비교하였으며 수술 후 잔여 종양은 5mm 미만, 5mm 이상 2cm 미만 및 2cm 이상의 3군으로, 환자의 수행 상태는 0, 1 및 2 이상의 3군으로, 수술 전의 혈청 CA 125치는 Rustin 등¹⁴⁾의 방법을 참조하여 100U/ml 미만, 100U/ml 이상 1000U/ml 미만 및 1000U/ml 이상의 3군으로, 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치는 35U/ml 미만 및 35U/ml 이상의 2군으로 나누어 비교하였다. 이때 통계처리는 PC-

SAS를 이용한 chi-square test에 의해 유의수준 0.05 이하로 검증하였다.

한편 복수의 양 및 수술 전의 혈청 CA 125치는 각각 혈중 혈소판 수와의 상관 관계를 선형 회귀 분석법(linear regression analysis)을 이용하여 유의수준 0.05 이하로 검증, 규명하였다.

3. 혈소판 증가증 및 다른 임상적 지표에 따른 생존율 분석

혈소판 증가증을 비롯한 위의 임상적 지표에 따라 분류된 각 환자군에서의 생존율은 통계 program PC-SAS를 이용하여 Kaplan-Meier 방법에 의한 실제 5년 생존율(5-year actuarial survival rate)을 구하였는데 각 환자군내 환자의 추적기간이 짧은 5년 생존율을 구할 수 없을 경우에는 가능한 기간까지의 생존율을 구하였다. 각 환자군간의 생존율 차이는 Log-rank 법에 의해 유의수준 0.05 이하로 검증하였다. 또한 분석 결과 환자군간에 유의한 생존율의 차이가 있는 여러 지표들을 Cox Proportional Hazards Model을 이용한 다변량 분석법으로 비교하여 어떠한 지표가 독립적 예후인자로서 의미를 가지는지 확인하였다.

III. 결 과

1. 대상 환자의 특성

본 연구의 대상환자 85명의 평균 연령(Mean \pm S.D.)은 51.5 ± 12.7 세(17~74세)이었으며 FIGO 병기는 I기가 22예, II기가 8예, III기가 42예 및 IV기가 13예 이었고 조직학적 유형별 분포는 장액성 46예(63.5%), 점액성 17예(6.3%), 자궁내막양 8예(14.3%), 및 미분화암이 14예(15.9%)이었으며 조직학적 분화도는 G1, G2, G3가 각각 29(17.5%), 18(28.6%), 38(53.9)예 이었고 복수의 양은 100ml 미만인 경우가 26예, 100ml 이상 500ml 미만인 경우가 20예 및 500ml 이상인 경우는 39예 이었으며 종양축소 수술 후 잔여 종양의 크기가 2cm 미만인 경우가 51예(60.0%), 2cm 이상인 경우가 34예(54.0%)이었다.

한편 환자의 수행 상태는 0인 경우가 37예, 1인 경우가 30예 및 2 이상인 경우가 18예 이었으며 수술 전의 혈청 CA 125치는 100U/ml 미만인 경우가 31예(37.8%), 100U/ml 이상 1000U/ml 미만인 경우

는 24예(29.3%) 그리고 1000U/ml 이상인 경우는 27예(32.9%) 이었으며 3예는 수술 전 혈청 CA 125치가 측정되지 않았다. 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치는 35U/ml 미만인 경우가 63예이었고 35U/ml 이상인 경우는 17예, 항암화학요법을 실시하지 않았거나 추적관찰이 되지 않아 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치를 알 수 없는 경우가 5예 이었다.(Table 1)

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	No. of patients
No. of patients studied	85
Age(mean \pm S.D.)	51.5 ± 12.7
(range)	17 - 74
FIGO stage	
I	22(25.9%)
II	8(9.4%)
III	42(49.4%)
IV	13(15.3%)
Histologic subtype	
Serous	46(54.1%)
Mucinous	17(20.0%)
Endometrioid	8(9.4%)
Undifferentiated	14(16.5%)
Histologic grade	
Grade 1	29(34.1%)
Grade 2	18(21.2%)
Grade 3	38(44.7%)
Ascites volume	
< 100ml	26(30.6%)
\geq 100ml, < 500ml	20(23.5%)
> 500ml	39(45.9%)
Residual tumor size	
< 2cm	51(60.0%)
\geq 2cm	34(40.0%)
Performance status	
0	37(43.5%)
1	30(35.3%)
\geq 2	18(21.2%)
Preop. serum CA 125 level	
< 100U/ml	31(37.8%)
\geq 100U/ml, < 1000U/ml	24(29.3%)
> 1000U/ml	27(32.9%)
Serum CA 125 level after 2nd chemotherapy	
< 35 U/ml	63(74.1%)
\geq 35 U/ml	17(20.2%)
unknown	5(5.9%)

혈중 혈소판 수의 평균은 $332,600.0 \pm 134,132.5/\text{mm}^3$ (Mean \pm S.D.)이었으며 그 분포는 Fig. 1과 같다. 혈소판 수가 증가한 경우는 $300,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우가 48예(56.5%)이었고 본 연구에서 정의한 혈소판 증가증에 해당되는 $400,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우는 19예(22.4%)이었다.

2. 혈소판 증가증과 다른 임상적 지표와의 연관성

FIGO 병기에 따른 혈소판 증가증의 빈도를 보면 I 기에서는 혈소판 증가증이 있는 경우가 1예도 없었으며(0%), II 기에서는 25.0%(2/8), III기는 28.6%(12/42), IV기는 38.5%(5/13)에서 혈소판 증가증이 관찰되어 병기에 따라 혈소판 증가증의 빈도가 유의하게 높았다($p=0.003$). 조직학적 유형별로는 장액성 종양 환자에서 30.4%(14/46), 점액성 종양에서는 0%(0/17), 자궁내막양 종양에서는 12.5%(1/7)에서 혈소판 증가증을 보였으며 미분화 암에서는 28.6%(4/14)에서 혈소판 증가증이 관찰되어 일반적으로 예후가 불량한 것으로 알려진 장액성 종양 및 미분화 암의 경우가 점액성 및 자궁내막양 종양에 비하여 유의하게 높은 빈도를 보였다($p=0.002$, 30.0% vs 4.0%). 종양조직의 분화도에 따라서는 G1에서는 10.3%(3/29)의 빈도를 보였으나 G2 및 G3에서는 각각 22.2%(4/18) 및 31.6%(12/38)의 빈도를 보여 분화도가 나쁠수록 혈소판 증가증의 빈도가 높아짐을 나타내었다($p=0.040$). 복수의 양에 따라서는 100ml 미만의 복수가 있는 경우에는 15.4%(4/26)의 빈도를 보였으며 100ml 이상 500ml 미만의 복수가 있는 경우는 20.0%(4/20)에서, 500ml 이상의 복수가

있는 환자에서는 25.6%(11/39)에서 혈소판 증가증을 보여 복수의 양이 많을수록 혈소판 증가증의 빈도가 다소 높았으나 통계적인 차이는 없었다($p=0.22$). 종양축소수술 후 잔여 종양에 따라서는 크기가 2cm 미만인 경우에서 17.6%, 2cm 이상인 경우에는 29.4%(10/34)의 혈소판 증가증 빈도를 보여 잔여 종양에 따라서는 유의한 차이를 보이지 못하였으며($p=0.20$), 환자의 수행상태는 0인 경우, 1인 경우 및 2 이상인 경우에 각각 10.8%(4/37), 23.3%(7/30) 및 44.4%(8/18)의 빈도를 보여 환자의 수행상태가 나쁠수록 혈소판 증가증의 빈도가 높았다($p=0.006$). 수술 전의 혈청 CA 125치는 100U/ml 미만, 100U/ml 이상 1000U/ml 미만 및 1000U/ml 이상인 경우에 각각 3.2%(1/31), 33.3%(8/24) 및 37.0%(10/27)의 혈소판 증가증을 보여 수술 전 혈청 CA 125치가 높을수록 혈소판 증가증의 빈도가 높았으며($p=0.002$) 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치는 35U/ml 미만인 경우에 20.6%(13/63)에서, 35U/ml 이상인 경우는 35.3%(6/17)에서 혈소판 증가증을 보여 유의한 차이가 없었다($p=0.21$). (Table 2)

한편 복수의 양 및 수술 전의 혈청 CA 125치는 각각 혈중 혈소판 수와의 상관 관계를 회귀 분석법(regression analysis)을 이용하여 검증한 결과, 복수의 양은 혈중 혈소판 수와 상관관계가 없었으나(결정계수(R^2)=0.013, F ratio=1.06, $p=0.17$)(Fig. 2), 수술 전의 혈청 CA 125치는 혈중 혈소판 수에 따라 유의하게 증가되어 있음을 나타내었다(결정계수(R^2)=0.000054, F ratio=0.0043, $p<0.001$). (Fig. 3)

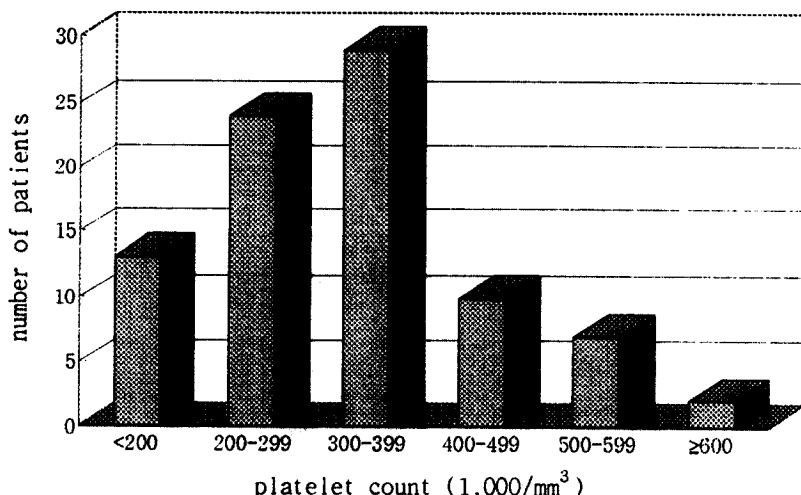


Fig. 1. Distribution of platelet counts in 85 patients with epithelial ovarian cancer

3. 혈소판 증가증 및 다른 임상적 지표에 따른 난소암 환자의 생존율 분석
 혈소판 증가증이 없는 66명 환자의 3.5년 생존율은 51.8%였으며 400,000/mm³ 이상의 혈중 혈소판 수치를 보인 19명의 5년 생존율은 39.9%로서 두 군의 생존율에는 유의한 차이가 없었다.(p=0.68)(Fig.

Table 2. Correlation between thrombocytosis and other clinicopathological parameters in epithelial ovarian cancer

Parameters	Platelet count		p value
	< 400,000/ml (n=66)	≥ 400,000/ml (n=19)	
FIGO stage			
I	22 (100%)	0 (0%)	0.003
II	6 (75.0%)	2 (25.0%)	
III	30 (71.4%)	12 (28.6%)	
IV	8 (61.5%)	5 (38.5%)	
Histologic subtype			
Serous	32 (69.6%)	14 (30.4%) ^a	0.002 (a vs b)
Mucinous	17 (100%)	0 (0%) ^b	
Endometrioid	7 (87.5%)	1 (12.5%) ^b	
Undifferentiated	10 (71.4%)	4 (28.6%) ^a	
Differentiation			
Well diff.	26 (89.7%)	3 (10.3%)	0.040
Moderately diff.	14 (77.8%)	4 (22.2%)	
Poorly diff.	26 (68.4%)	12 (31.6%)	
Ascites volume			
< 100ml	22 (84.6%)	4 (15.4%)	0.22
≥ 100ml, < 500ml	16 (80.0%)	4 (20.0%)	
> 500ml	28 (74.6%)	11 (25.6%)	
Residual tumor size after cytoreduction			
< 2cm	42 (82.4%)	9 (17.6%)	0.20
≥ 2cm	24 (70.6%)	10 (29.4%)	
Performance status			
0	33 (89.2%)	4 (10.8%)	0.006
1	23 (76.7%)	7 (23.3%)	
> 2	10 (65.6%)	8 (44.4%)	
Preop. serum CA 125 level			
< 100U/ml	30 (96.8%)	1 (3.2%)	0.002
≥ 100U/ml, < 1000U/ml	16 (66.7%)	8 (33.3%)	
> 1000U/ml	17 (63.0%)	10 (37.0%)	
Serum CA 125 level after 2nd chemotherapy			
< 35U/ml	50 (79.4%)	13 (20.6%)	0.21
≥ 35U/ml	11 (64.7%)	6 (35.3%)	

by chi-square test

4. Table 3)

다른 여러 가지 임상적 지표에 따른 생존율을 보면 먼저 FIGO 병기가 I, II기인 30예 및 III, IV기인 55예의 4.5년 생존율은 각각 80.8% 및 33.8%로서 유의한 차이를 보였으며($p=0.0007$) 조직학적 유형별로는 장액성 종양 또는 미분화암을 가진 60예의 5년 생존율은 34.2%, 점액성 또는 자궁내막양 종양이 있는 25예의 5년 생존율은 34.3%로서 차이가 없었고($p=0.60$) 종양의 조직학적 분화도는 G1, G2 및 G3의 종양 환자에서 각각 5년 생존율 51.6%, 2.5년 생존율 30.7% 및 5년 생존율 21.3%로서 분화도별로 유의한 생존율의 차이를 보였다($p=0.0023$).

한편 복수의 양에 따라서는 100ml 미만의 복수가 있는 경우에는 4.5년 생존율이 49.6%를 보였으며 100ml 이상 500ml 미만의 복수가 있는 경우는 2.5년 생존율이 76.1%, 500ml 이상의 복수가 있는 환

자에서는 22.0%의 5년 생존율을 보여 복수의 양이 많을수록 생존율이 유의하게 낮음을 보였고($p=0.0096$) 종양축소 수술 후 잔여 종양에 따라서는 크기가 2cm 미만인 경우에서 60.9%의 5년 생존율을 보인 반면, 2cm 이상인 경우에는 14.6%의 5년 생존율을 보임으로써 잔여 종양의 크기에 따라서 현저한 차이를 보였으며($p<0.0001$) 환자의 수행상태는 0인 경우, 1인 경우 및 2 이상인 경우에 각각 56.5%, 25.6% 및 28.6%의 5년 생존율을 보여 환자의 수행상태가 나쁠수록 예후가 나빴다($p=0.0035$). 또한 수술 전의 혈청 CA 125치는 100U/ml 미만, 100U/ml 이상 1000U/ml 미만 및 1000U/ml 이상인 경우에 각각 5년 생존율 45.2%, 5년 생존율 19.7% 및 4.5년 생존율 25.3%를 보여 수술 전 혈청 CA 125치가 높을수록 생존율이 낮은 경향이 있었으나 통계적 차이는 없었고($p=0.055$) 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치는 35U/ml 미만인 경우에 5년

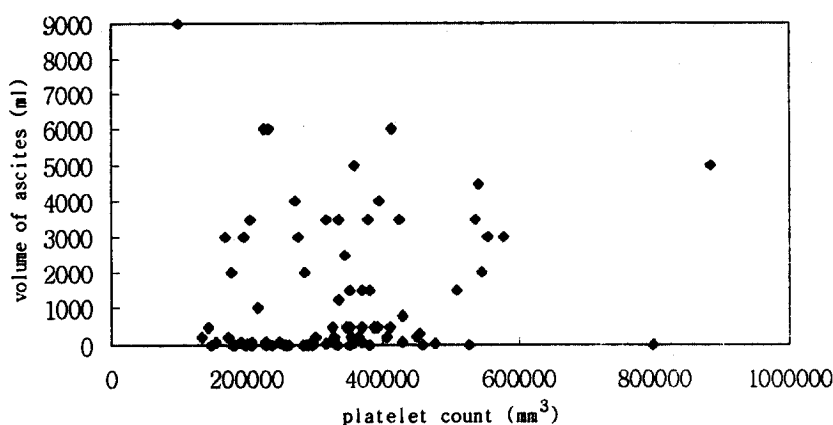


Fig. 2. Correlation of platelet counts and volumes of ascites. The coefficient of determination (R^2) in linear regression analysis was 0.013, resulting in $p=0.17$.

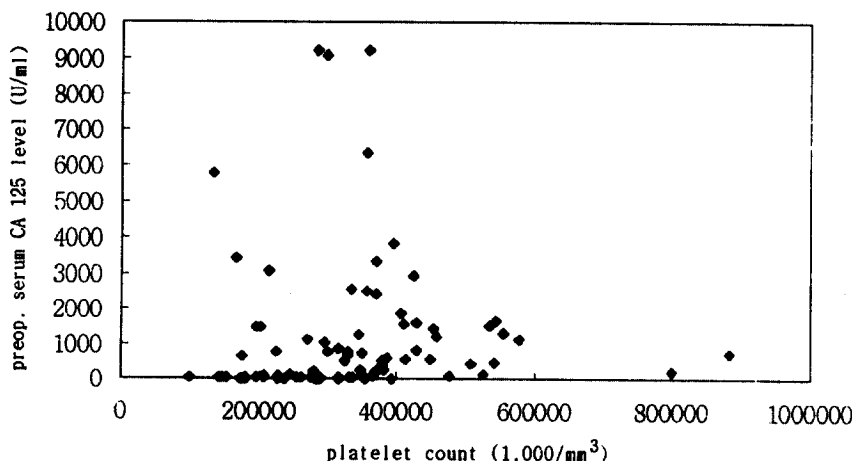


Fig. 3. Correlation of platelet counts and preoperative serum CA 125 levels. The coefficient of determination (R^2) in linear regression analysis was 0.000054, resulting in $p<0.001$.

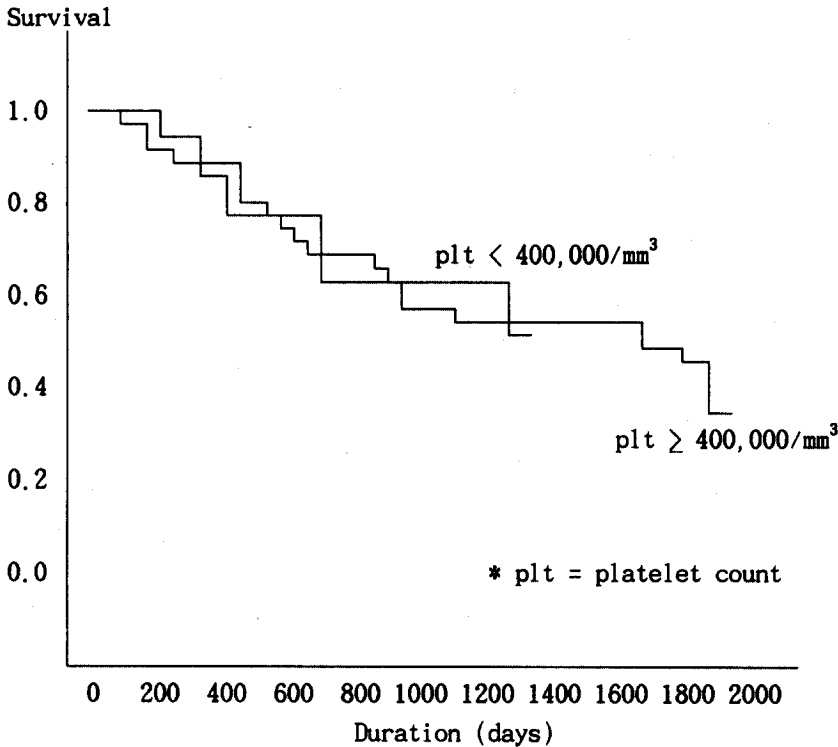


Fig. 4. Survival of patients with epithelial ovarian cancer according to normal and elevated platelet count. Kaplan-Meier curves are shown and log-rank test showed no significant difference between two groups($p=0.68$).

생존율 45.9%, 35U/ml 이상인 경우는 3.5년 생존율 11.1%를 보여 현저한 차이가 있었다($p<0.0001$) (Table 3)

위의 단변량 분석(univariate analysis)에서 그에 따른 생존율에 유의한 차이를 보였던 FIGO 병기, 조직학적 분화도, 복수의 양, 잔여 종양의 크기, 환자의 수행상태 및 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치를 변수로 한 다변량 분석에서 잔여 종양의 크기(Risk ratio=2.63, $p=0.022$) 및 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치(Risk ratio=3.84, $p=0.0003$)가 독립적 예후인자임이 확인되었다.

IV. 고 찰

각종 악성종양에서 혈중 혈소판 수가 증가되어 있음은 이미 많은 연구에서 확인된 바 있다. 즉 Levin 및 Conley⁴⁾는 수술 불가능한 악성종양으로 항암화학요법 병동에 의뢰된 환자의 40%에서 혈중 혈소판 수가 증가할 만한 다른 원인이 없이 $400,000/\text{mm}^3$ 이상의 혈소판 증가증이 있음을 관찰하고 혈소판 증가증이 악성종양이 있음을 나타내는 표지자(indicator)가 될 수도 있다고 하였으며 Edwa-

rds 등⁵⁾은 폐암, 대장암, 전립선암 등을 포함하는 431명의 악성종양 환자의 상당수에서 혈중 fibrinogen치와 더불어 혈소판 증가증이 있음을 관찰하고 혈중 혈소판 수를 연속 측정된 결과 질환이 진행될 수록 혈중 혈소판 수가 증가하는 현상을 보고하였고, Johnson 및 Roodman⁷⁾은 혈소판 증가증이 악성종양의 조기 증후의 하나로서 일반적으로 절반 이상의 환자에서 관찰된다고 하였다. 악성종양에서의 이러한 혈소판 증가증의 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 현재까지는 악성종양 환자에서 interleukin-6나 colony-stimulating factor와 같은 혈소판 신생인자와 유사한 기능(thrombopoietin-like activity)을 갖는 체액 인자(humoral factor)가 종양과 관련하여 생성되거나¹⁵⁻¹⁸⁾ 종양에 의하여 유발된 미만성 혈관내 용고장애(disseminated intravascular coagulopathy)가 과보상(overcompensation)된 상태인 것으로 설명하고 있으며^{5,6,19)} 전자의 경우 난소암에서도 이러한 인자가 생성되는 것이 증명되어 있다.²⁰⁻²²⁾

상피성 난소암 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 전체 환자의 22.4%에서 $400,000/\text{mm}^3$ 이상의 혈소판 증가증이 확인되었는데 이것은 Chalas 등⁹⁾의 보고에서의 56%나 Zeimet 등¹³⁾의 연구에서 나타난

Table 3. Actuarial survival rates of patients according to platelet count and various known prognostic factors.

Prognostic factor	No. of patients	Survival rate (year)	p value
Platelet count			
< 400,000/ml	66	51.8%(3.5yr)	0.68
≥ 400,000/ml	19	39.9%(5yr)	
FIGO stage			
I	22	80.8%(4.5yr)	0.0007
II	8		
III	42	33.8%(4.5yr)	
IV	13		
Histologic subtype			
Serous	46	34.2(5yr)	0.60
Undifferentiated	14		
Mucinous	17	34.3(5yr)	
Endometrioid	8		
Histologic grade			
Grade 1	29	51.6(5yr)	0.0023
Grade 2	18	30.7(2.5yr)	
Grade 3	38	21.3(5yr)	
Ascites volume			
< 100ml	26	49.6(4.5yr)	0.0096
≥ 100ml, < 500ml	20	76.1(2.5yr)	
> 500ml	39	22.0(5yr)	
Residual tumor size			
< 2cm	51	60.9(5yr)	0.0001
≥ 2cm	34	14.6(5yr)	
Preformance status			
0	37	56.5(5yr)	0.0035
1	30	25.6(5yr)	
≥2	18	28.6(5yr)	
Preop. serum CA 125 level			
< 100U/ml	31	45.2(5yr)	0.055
> 100U/ml, < 1000U/ml	24	19.7(5yr)	
> 1000U/ml	27	25.3(4.5yr)	
Serum CA 125 level after 2nd chemo.			
< 35U/ml	63	45.9(5yr)	0.0001
≥ 35U/ml	17	11.1(3.5yr)	

by Kaplan-Meier method and Log-rank test

38%에 비하여 낮은 수치이다. 이러한 빈도를 FIGO 병기별로 비교하더라도 본 연구에서는 FIGO I, II, III 및 IV기에서 각각 0%, 25.0%, 28.6% 및 38.5%로 나타난 데 비하여 Chalas 등⁹⁾은 각각 44%, 50%, 61% 및 69%를 보고하였고 Zeimet 등¹³⁾은 각각 24%, 27%, 39% 및 69%를 보고하여 본 연구에서의 혈소판 증가증의 빈도가 현저히 낮음을 알 수 있었다. 특히 본 연구에서는 FIGO I기에서 전혀 혈소판 수의 증가가 관찰되지 않음(0%) 주

목된다. 한편 Menczer 등¹¹⁾에 의하면 자궁내막암에서는 400,000/mm³ 이상의 혈소판 증가증을 보인 경우가 66예중 1예(1.5%)에 불과하게 현저히 낮았으며 Hernandez 등¹⁰⁾은 침윤성 자궁경부 편평상피암에서는 혈소판 증가증의 빈도가 17.7%(20/113)로 난소암의 경우에 비하여 다소 낮은 빈도를 보이고 있다.

본 연구의 결과 혈소판 증가증의 빈도는 FIGO 병기가 증가함에 따라 유의하게 증가함을 보여(p=0.003) Zeimet 등¹³⁾의 연구 결과에 부합하였는데

그들은 I, II기의 환자와 III, IV기의 환자에서의 혈소판 증가증의 빈도가 유의한 차이를 보인다고 하였다(25% vs 45%). 따라서 혈소판 증가증이 환자의 예후와 연관이 있을 것이라는 가능성을 보여 준다고 할 수 있는데 이러한 결과는 혈소판이 암의 전이와 관계가 있다는 가설^{12,23)}에 부합하는 것으로 Honn 등²⁴⁾은 이에 대해 네 가지의 기전을 제시하고 있다. 즉 1) 혈소판이 혈관 내에서 종양세포의 침착을 안정시키며 2) 종양세포의 증식을 촉진시키고 3) 종양세포에 의한 혈관내피세포의 수축을 강화함으로써 종양세포가 혈관 밖으로 유출되는 것(extravasation)을 증가시키며 4) 마지막으로 세포 간질(extracellular matrix)과 종양세포의 상호작용을 증가시키는 기전이라고 설명하고 있다. 그러나 자궁경부암의 경우 Hernandez 등¹⁰⁾에 따르면 FIGO I, II, III 및 IV기에서 각각 11.5%, 16.7%, 13.8% 및 42.9%로서 병기별로 유의한 차이가 없었으며($p=0.13$) 또한 자궁내막암의 경우에도 Menczer 등¹¹⁾에 의하면 $300,000/\text{mm}^3$ 이상을 혈소판 증가증으로 규정할 때, I기와 II기 이상에서 유의한 차이가 없음을 보고하였다.(31.5% vs 50.0%)

종양의 조직학적 유형에 따른 혈소판 증가증의 빈도는 본 연구에서 장액성 종양 및 미분화암에서 각각 30.4% 및 28.6%를 보여 점액성 종양(0%) 및 자궁내막암 종양(12.5%)의 경우보다 유의하게 높게 나타났다. 이러한 결과는 비교적 예후가 불량한 종양에서 혈소판 증가증의 빈도가 높으므로 역시 혈소판 증가증이 환자의 예후와 연관이 있을 것이라는 가능성을 시사한다. 또한 본 연구에서는 17예의 점액성 종양에서 전혀 혈소판 수의 증가가 관찰되지 않음이 주목되는데 Zeimet 등¹³⁾은 조직학적 유형별로는 혈소판 증가증 빈도의 차이가 없었다고 하였으나 투명세포암(clear cell carcinoma)에서 혈소판 증가증이 없었고(0/4) 미분화암에서 78%(7/9)의 매우 높은 혈소판 증가증 빈도를 보인다고 보고하여 본 연구와는 다소 차이를 나타내었다. 한편 Hernandez 등¹⁰⁾에 따르면 자궁경부암의 경우 편평상피암에서는 혈소판증가증의 빈도가 13.6%로 매우 낮으나 선암(adenocarcinoma)의 경우 50%의 빈도를 보여 조직학적 유형에 따라 유의한 차이를 보인다고 하여 예후가 불량할 것으로 예상되는 종양에서 혈소판 증가증의 빈도가 높을 것이라는 가설을 뒷받침하고 있다.

종양의 분화도에 따라서도 본 연구에서는 분화가

나뉘수록 혈소판 증가증의 빈도가 높게 나타나 (10.3% vs 22.2% vs 31.6%, $p=0.040$) 역시 혈소판 증가증이 환자의 예후와 연관이 있을 것이라는 가능성을 보여 주었다. 반면 Zeimet 등¹³⁾은 조직학적 분화도가 혈소판 증가증의 빈도와 관련이 없다고 하였으나 자궁내막암을 대상으로 한 Menczer 등¹¹⁾의 연구에서는 $300,000/\text{mm}^3$ 이상으로 규정한 혈소판 증가증의 빈도는 G1과 G2 이상을 비교할 때 유의한 차이가 있다고 하여(19.2% vs 45.0%, $p=0.032$) 서로 다른 결과를 보고하였다.

Zeimet 등¹³⁾의 보고에 의하면 수술시 측정된 복수의 양이 증가할수록 혈중 혈소판 수는 증가한다고 하였다($p<0.001$). 또한 그들은 복수가 거의 없는 경우, 500ml 미만의 복수가 있는 경우 및 500ml 이상의 복수가 있는 경우 혈중 혈소판 수의 중앙치가 각각 $302,000/\text{mm}^3$, $367,000/\text{mm}^3$ 및 $396,000/\text{mm}^3$ 로서 차이가 있다고 하였으나 본 연구에서는 100ml 미만의 복수가 있는 경우, 100ml 이상 500ml 미만의 복수가 있는 경우 및 500ml 이상의 복수가 있는 경우에서 각각 15.4%(4/26), 20.0%(4/20) 및 25.6%(11/39)의 혈소판 증가증 빈도를 보여 복수의 양이 많을수록 혈소판 증가증의 빈도가 다소 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.22$). 또한 복수의 양과 혈중 혈소판 수와의 상관 관계를 선형회귀 분석법(linear regression analysis)을 이용하여 검증한 결과도 복수의 양이 혈중 혈소판 수와 상관이 없는 것으로($p=0.17$) 나타났다. 그러나 복수의 양은 본 연구의 대상 환자를 상당수 포함하는 본 교실의 기존의 연구^{25,26)}에서 독립적 예후인자로서의 의미가 없는 것으로 판명되어 있으며 외국의 여러 보고²⁷⁻²⁹⁾에서도 예후인자로서의 의미는 인정하면서도 독립적 예후인자가 되는지는 불확실한 상태이므로 복수의 양과의 연관성을 가지고는 혈소판 증가증이 난소암 환자의 예후와의 관련 여부를 설명하기에는 다소 무리함이 있다고 사료된다.

한편 본 연구의 대상 환자를 상당수 포함하는 본 교실의 기존의 연구²⁶⁾에서 독립적 예후인자로서의 의미가 있는 것으로 판명된 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125 수치 및 수술 후 잔여 종양의 크기와 혈소판 증가증의 빈도와의 연관성을 조사한 바로는 두 가지 모두에서 유의한 상관관계를 찾지 못하였다(각각 $p=0.21$ 및 $p=0.20$). 따라서 이러한 결과는 혈소판 증가증이 예후인자로서 의미가 없거나 반대로 아주 독립적인 예후인자가 됨을 시사한다.

Zeimet 등¹³⁾의 연구에서는 수술 후 2cm 이상의 잔여 종양이 있는 경우 63%의 환자가 혈소판 증가증이 있었으나 잔여 종양이 없거나 아주 작은 경우에는 각각 25% 및 18%의 환자에서만 혈소판 증가증이 확인되어 유의한 차이를 보인다고 하였다. 한편 이미 기존의 여러 연구³⁰⁻³²⁾에서 독립적 예후인자임이 증명된 환자의 수행상태는 혈소판 증가증과 긴밀한 연관성($p=0.006$)을 보임으로서 혈소판 증가증이 환자의 예후와 연관이 있을 것이라는 가능성을 보여 주었다.

본 연구에서 주목할 만한 결과는 혈소판 증가증의 빈도가 수술 전의 혈청 CA 125치와 연관이 있다는 것이다($p=0.002$). 즉 수술 전의 혈청 CA 125치는 100U/ml 미만, 100U/ml 이상 1000U/ml 미만 및 1000U/ml 이상인 경우에 각각 3.2%(1/31), 33.3% (8/24) 및 37.0%(10/27)의 혈소판 증가증을 보여 수술 전 혈청 CA 125치가 높을수록 혈소판 증가증의 빈도가 높았으며 수술 전의 혈청 CA 125치와 혈중 혈소판 수와의 상관관계를 회귀 분석법을 이용하여 검증한 결과도 수술 전의 혈청 CA 125치는 혈중 혈소판 수에 따라 유의하게 증가되어 있음을 나타내었다($p<0.001$). 수술 전의 혈청 CA 125치는 환자의 예후와는 관련이 없으나^{14,33)} 종양의 용적과 관련이 있다고 알려져 있는데³⁴⁾ 따라서 본 연구의 결과는 혈중 혈소판 수가 종양의 용적과 관련이 있음을 시사하는 것이 된다. Zeimet 등¹³⁾도 혈중 혈소판 수가 정상인 환자에서의 혈청 CA 125치의 중앙치는 349U/ml이었으나 혈중 혈소판 수가 400,000/ml 이상으로 증가된 환자에서는 혈청 CA 125치의 중앙치는 1479U/ml로서 유의한($p<0.001$) 차이를 보여 본 연구의 결과에 부합하였다.

실제로 혈소판 증가증의 유무에 따른 환자의 생존율을 계산한 결과 두 군 간에는 생존율의 차이가 없었다. 이러한 결과는 앞에서 혈소판 증가증과 이미 예후인자로서의 가치가 인정된 FIGO 병기, 조직학적 분화도 및 환자의 수행상태 등과의 연관성이 확인된 터라 다소 의외이지만 기존의 본 교실의 연구²⁶⁾에서 독립적 예후인자임이 증명된 잔여 종양의 크기 및 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치와는 관련이 없었기 때문에 어느 정도는 예상되었던 결과이다. Zeimet 등¹³⁾도 혈소판 증가증의 유무에 따라서는 생존율의 차이가 없다고 보고하여 본 연구의 결과와 부합되었는데 앞에서 설명하였듯이 이론적으로는 혈소판 증가증이 주로 혈행성 전이와

관계가 있기 때문에²⁴⁾ 복막표면을 따라 암세포가 이동하여 전이되는 것이 대부분이고 폐 또는 간 실질 등으로의 혈행성 전이는 2~3%에 불과한³⁵⁾ 난소암의 경우 병기에 따른 혈소판 증가증의 빈도 차이는 명확히 설명되지 않으나 본 연구에서 혈중 혈소판 수가 종양의 용적과 관련이 있음을 시사하고 있으므로 이러한 차이는 전이 자체에 기인한다기보다 일반적으로 진행된 병기일수록 종양의 용적이 클 것임에 기인한다고 사료된다. 또한 본 연구에서 IV기 환자의 경우 비록 환자의 수가 13예에 불과하지만 혈소판 증가증이 38.5%에서 나타나 II기 및 III기의 25.0% 및 28.6%보다 다소 높은 것은 혈소판 증가증이 혈행성 전이와 관계가 있다는 이론에 부합되는 소견이다. 본 연구에서 환자의 수행상태에 따른 혈소판 증가증 빈도의 차이도 종양의 용적이 클수록 환자의 수행 상태가 좋지 않을 것이라고 예상할 수 있으며 난소암 환자에서 혈중 혈소판 수치가 높을수록 핵색소의 농도(hemoglobin)가 낮아 환자의 빈혈이 심하다는 Zeimet 등¹³⁾의 결과에 근거하여 설명할 수 있다고 사료된다. 한편 종양의 조직학적 유형 및 분화도에 따른 혈소판 증가증 빈도의 차이는 현재로서는 명확한 이론적 근거를 제시할 수는 없으나 일반적으로 악성도가 높은 종양 세포일수록 혈관 침윤(angioinvasion)도 잘 될 것이고 이것이 혈중 혈소판 수와 관계가 있다고 가정하면 본 연구의 결과가 설명될 수 있겠다.

그러나 기존의 본 교실의 연구²⁶⁾ 및 본 연구에서 독립적 예후인자임이 증명된 잔여 종양의 크기 및 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치는 수술 전 종양의 용적이나 종양의 혈행성 전이와는 직접적인 연관이 없기 때문에 혈소판 증가증과는 무관하게 나타난 것으로 사료되며 난소암의 전이 방식을 감안하면 혈소판 증가증이 난소암의 예후와는 관계가 없을 것이라고 결론지을 수 있다고 사료된다.

V. 결 론

저자 등은 1989년 6월부터 1995년 12월까지 울산 대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과에 내원하여 종양 축소수술 및 항암화학요법을 받고 최소한 6개월 이상 추적조사가 가능하였던 85명의 상피성 난소암 환자를 대상으로 혈소판 증가증이 난소암의 여러 가지 임상적 지표, 즉 FIGO 병기, 종양의 유

형, 종양의 분화도, 복수의 양, 수술 후 잔여 종양, 수술 전 및 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치 및 환자의 수행 상태(performance status) 등과의 관련성을 알아보고 혈소판 증가증의 예후인자로서의 의미를 규명하고자 본 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 전체 대상 환자에서 혈중 혈소판 수의 평균은 $332,600.0 \pm 134,132.5/\text{mm}^3$ (Mean \pm S.D.)이었으며 혈중 혈소판 수가 증가한 경우는 $300,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우가 48예(56.5%)이었고 본 연구에서 정의한 혈소판 증가증에 해당되는 $400,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우는 19예(22.4%)이었다.

2. 혈소판 증가증의 빈도는 FIGO 병기($p=0.003$), 종양의 조직학적 유형(장액성 및 미분화암 vs 점액성 및 자궁내막양)($p=0.002$), 종양의 조직학적 분화도($p=0.040$), 환자의 수행 상태($p=0.006$) 및 수술 전 혈청 CA 125치($p=0.002$)와 유의한 상관관계가 있었으나 복수의 양($p=0.22$), 잔여 종양의 크기($p=0.20$) 및 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치($p=0.21$)와는 관계가 없었다.

3. 회귀분석에 따르면 혈중 혈소판 수와 수술 전 혈청 CA 125치는 유의한 상관관계가($p<0.001$) 있어 혈중 혈소판 수가 종양의 용적과 관련이 있음을 시사하였다.

4. 혈소판 증가증이 없는 66명 환자의 3.5년 생존율은 51.8%였으며 $400,000/\text{mm}^3$ 이상의 혈중 혈소판 수치를 보인 19명의 5년 생존율은 39.9%로서 두군의 생존율에는 유의한 차이가 없었다($p=0.68$). 한편 FIGO 병기($p=0.0007$), 조직학적 분화도($p=0.0023$), 복수의 양($p=0.0096$), 잔여 종양의 크기($p<0.0001$), 환자의 수행 상태($p=0.0035$) 및 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치($p<0.0001$)에 따라서는 생존율의 차이를 보였다. 또한 다변량 분석에 의하면 잔여 종양의 크기($p=0.022$) 및 2차 항암화학요법 후의 혈청 CA 125치($p=0.0003$)가 독립적 예후인자인 것으로 나타났다.

이상의 결과로 미루어 혈소판 증가증은 예후인자로서의 의미는 없으나 그 빈도는 FIGO 병기, 종양의 조직학적 유형, 종양의 조직학적 분화도, 환자의 수행상태 및 수술 전 혈청 CA 125치와 유의한 상관관계를 보였으며 특히 혈중 혈소판 수와 수술 전 혈청 CA 125치는 유의한 상관관계가 있어 혈중 혈소판 수가 종양의 용적과 관련이 있다고 사료된다.

- References -

1. Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB : Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1968;68:1013-21.
2. Breslow A, Kaufman RM, Lawskey AR : The effect of surgery on the concentration of circulating megakaryocytes and platelets. *Blood* 1968;32:393-401.
3. Riess L : Zur pathologischen Anatomie des Blutes. *Arch Anat Physiol Wissensch Med* 1872:237-49.
4. Levin J, Conley CL : Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 1964;114:497-500.
5. Edwards RL, Rickles FR, Moritz TE, Henderson WG, Zacharski LR, Forman WB, Cornell CJ, Forcier RJ, O'Donnell JF, Headley E, et al. : Abnormalities of blood coagulation tests in patients with cancer. *Am J Clin Pathol* 1987;88:596-602.
6. Dutcher JA : Hematologic abnormalities in patients with nonhematologic malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:281-99.
7. Johnson RA, Roodman GD : Hematologic manifestations of malignancy. *Dis Mon* 1989;35:721-68.
8. Costantini V, Zacharski LR, Moritz TE, Edwards RL : The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemost* 1990;64:501-5.
9. Chalas E, Welshinger M, Engellener W, Chumas J, Barbieri R, Mann WJ : The clinical significance of thrombocytosis in women presenting with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:974-7.
10. Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ, Gracely E, Parker J : Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer* 1992;69:2975-7.
11. Menczer J, Geva D, Schejter E, Zakut H : Elevated platelet count in patients with endometrial carcinoma : correlation with selected prognostic factors and with survival. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:463-6.
12. Warrell RP Jr, Bockman RS, Staszewski H, Meiese K : Clinical study of a new antimetastatic compound, nafazatrom(Bay g 6575) : Effects on platelet consumption and monocyte prostaglandin production in patients with advanced cancer. *Cancer* 1986;57:1455-60.
13. Zeimet AG, Marth C, Muller-Holzner E, Daxenbi-

- chler G, Dapunt O : Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:549-54.
14. Rustin GJ, Gennings JN, Nelstrop AE, Covarrubias H, Lambert HE, Bagshawe KD : Use of CA-125 to predict survival of patients with ovarian carcinoma. North Thames Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1667-71.
15. Corbett G, Perry DJ : Significance of thrombocytoses. *Lancet* 1983;1:77.
16. Higashihara M, Sunaga S, Tange T, Oohashi H, Kurokawa K : Increased secretion of interleukin-6 in malignant mesothelioma cells from a patients with marked thrombocytosis. *Cancer* 1992;70:2105-8.
17. Suzuki A, Takahashi T, Nakamura K, Tsuyuoka R, Okuno Y, Enomoto T, Fukumoto M, Imura H : Thrombocytosis in patients with tumors producing colony-stimulating factor. *Blood* 1992;80:2052-9.
18. Blay JY, Favrot M, Rossi JF, Wijdenes J : Role of interleukin-6 in paraneoplastic thrombocytosis. *Blood* 1993;82:2261-2.
19. Sun NC, McAfee WM, Hum GJ, Weiner JM : Abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. I. Coagulation studies. *Am J Clin Pathol* 1979;71:10-6.
20. Berek JS, Chung C, Kaldi K, Watson JM, Knox RM, Martinez-Maza O : Serum interleukin-6 levels correlate with disease status in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1038-43.
21. Xu FJ, Ramakrishnan S, Daly L, Soper JT, Berchuk A, Clark-Pearson DL, Bast RC : Increased serum levels of macrophage colony-stimulating factor in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1356-62.
22. Woolas RP, Xu FJ, Jakobs IJ, Yu YH, Daly L, Berchuk A, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Oram DH, Bast RC Jr. : Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1748-51.
23. Tuszyński GP, Gasic TB, Rothman VL, Knudsen KA, Gasic GJ : Thrombospondin: a potentiator of tumor cell metastasis. *Cancer Res* 1978;47:4130-3.
24. Honn KV, Tang DG, Crissman JD : Platelets and cancer metastasis : a causal relationship? *Cancer Metastasis Rev* 1992;11:325-51.
25. 남주현 : 난소암의 예후인자. *대한산부회지* 1996;39:21-35.
26. 남주현, 김종혁, 김용만, 김영탁, 목정은 : 상피성 난소암의 예후인자로서 혈청 CA 125치의 의의. *대한산부회지* 1996;39:1331-45.
27. Roszkowski P, Wronkowski Z, Szamborski J, Romejko M : Evaluation of selected prognostic factors in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14Suppl:140-5.
28. Kosary CL : FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994;10:31-46.
29. Sliutz G : Prognostic factors in ovarian carcinoma. *Wien Med Wochenschr* 1996;146:14-7.
30. Klein B, Falkson G, Smit CF : Advanced ovarian carcinoma. Factors influencing survival. *Cancer* 1985;55:1829-34.
31. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS : The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:974-9.
32. Warwick J, Kehoe S, Earl H, Luesley D, Redman C, Chan KK : Long-term follow-up of patients with advanced ovarian cancer treated in randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995;72:1513-7.
33. Onetto M, Bruzzone M, Conte PF, Ruvolo M, Conio A, Chiara S, Falcone A, Bentivoglio G, Serra GE, Paganuzzi M : Evaluation of the ovarian cancer antigen, Ca-125, as a tumor marker. *Oncology* 1989;46:117-22.
34. Berek JS, Knapp RC, Malkasian GC, Lavin PT, Whitney C, Niloff JM, Bast RC Jr. : CA 125 serum levels correlated with second look operations among ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 1986;67:685-9.
35. Berek JS : Epithelial ovarian cancer. In Berek JS, Hacker MF(eds). *Practical Gynecologic Oncology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994:333-4.