대부종콜포회지 제9권 제3호 1998
Vol. 9, No. 3, Sep., 1998

자궁내막암에서 c-myc 암유전자의 증폭과 조직병리학적 예후인자와의 연관성

연세대학교 의과대학 산부인과학교실
김영태 · 김낙근 · 김재욱

=Abstract=

Correlation between Amplification of c-myc Oncogene and Histopathologic Prognostic Factors in Endometrial Cancer

Young Tae Kim, M.D., Nack Keun Kim M.D., Jae Wook Kim M.D.
Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The c-myc oncogene encodes a 62,000 daltons nuclear transcriptional factor and is believed to regulate cellular proliferation. Although its mechanism of action is incompletely understood, oncogene amplification followed by increased expression and ultimately the production of large amounts of specific protein seem to play a central role in the oncogene mediated progression of certain solid tumor, including breast and uterine cervical cancer.

We used an Southern blot hybridization to explore the relationship between c-myc oncogene and prognostic factors of endometrial cancer and analysed the tissues from the 21 patients with endometrial cancer and 4 control cases.

Six of 21 patients (29%) with endometrial cancer had at least two fold gene amplification and none of the four normal controls revealed amplified sequences. Three of the four poorly differentiated specimens (75%) demonstrated c-myc gene amplification, whereas only three of 17 low and moderately differentiated specimens (17.6%) showed c-myc oncogene amplification. Thus tumor grade was significantly associated with c-myc oncogene amplification (p=0.002). The other known prognostic factors including stage, histologic cell type, myometrial invasion and lymph node metastases showed no statistically significant association with c-myc oncogene amplification, although they were correlated with increased amplification rate of c-myc oncogene.

A much larger number of patients must be studied to determine the prognostic significance of c-myc oncogene amplification in endometrial carcinoma, although these preliminary data suggest that it may predict biologically aggressive behavior of endometrial carcinoma.

Keywords: C-myc oncogene, Endometrial cancer, Prognostic factor

Ⅰ. 서 론

자궁내막암은 미국이나 구라파 같은 선진국에서 높은 빈도를 보이고 있는 질환으로 우리 나라에서는 비교적 다른 여성 생식기 암 특히 자궁경부암에 비하여 훨씬 낮은 빈도를 보이고 있다. 하지만 최근 급속한 경제 성장에 따른 생활 수준의 향상으로 평균 수명이 길어짐에 따라 발생 빈도가 증가하는 추세이다. 이외에도 의학의 발전에 의한 진단 및 치료 방법의 향상, 그리고 폐경기 증상을 치료하기 위한 호르몬 제재의 사용 증가 등이 자궁내막암의 발생 빈도를 높이는 요인이 되고 있다.[1] 본 교실에서 지난 30년 동안 자궁내막암으로 진단 및 치료를 받은 환자의 발생 빈도를 살펴보면 1960년대에는 10명(9.9%), 1970년대에는 21명(20.8%), 1980년대에는 28

명(27.7%)으로 70년대, 80년대로 갈수록 증가하는 경향을 보였으며 1990년대에는 1996년까지 42명(41.6%)을 경험하여 과거보다 월등히 높은 발생 빈도를 보여 점차로 증가하는 추세임을 알 수 있었다(Fig. 1).[2]

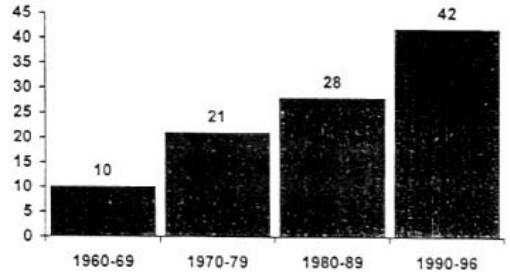

Fig. 1. Incidence of endometrial cancer (YUMC 1960-1996).

이러한 자궁내막암 환자의 70 80% 정도는 암 제1기에 속하며[3] 생존율이 비교적 양호한 편이나 진행된 경우에는 다른 악성 부인과 종양과 같이 불량한 예후를 보인다. 자궁내막암의 예후와 관련되어 지난 20여년간 많은 연구가 이루어졌으며 특히 1988년 세계산부인과학회(FIGO)에서 결정한 외과적 병기체계의 도입으로 보다 정확한 병리 조직학적 예후인자에 대한 연구가 가능해졌고 이를 통해 예후인자에 관한 많은 지식이 축적되게 되었다. 여기에는 조직학적 분화도, 세포 형태, 병기, 자궁근층의 침범, 임파절 전이, 복막 세포진, 자궁외 전이 등이 포함된다. 그러나 이러한 예후인자들의 발견에도 불구하고 재발 가능성이 있는 고위험군 환자를 예견하는데는 많은 불일치를 보이고 있으며 이러한 이유로 해서 추가적인 예후인자를 찾는데 많은 노력이 경주되고 있다. 최근에는 눈부신 발전을 보이고 있는 분자생물학의 발달과 더불어 생물학적인 기초를 가진 수많은 예후인자들(biological prognostic parameters)에 대한 연구가 전개되고 있으며 자궁내막암과 관련된 암유전자 및 암 억제유전자에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

C-myc 암유전자는 1980년 조류의 MC29 retrovirus에서 규명되었는데 그 virus가 일으키는 주질환(myelocytomatosis)의 이름을 따서 myc이라고 명명되었다. 곧 여러 종류의 척추 동물을 포함한 여러 생물체에서 viral myc의 세포 상동체가 발견되어 c-myc이라고 명명되었으며 이 유전자는 분자량 62 Kd의 전사인자(transcriptional factor)를 암호화하여 세포회로에서 G0 phase에서 G1 phase로의 이행을 조절하는 중요한 암유전자로 알려져 있다.[4-6] 사람의 c-myc 암유전자는 염색체 8번에 위치하고 있으며 c-myc 암유전자의 증폭 및 과발현은 여러 종양에서 예후적 인자로 사용될 수 있다는 보고들이 있어 왔다.[7-16] 자궁내막암에서 c-myc 암유전자의 증폭은 27 67%로 알려져 있으나[17,18] 자궁내막암의 조직병리학적 예후인자와 c-myc 암유전자와의 연관성에 대해서는 아직 충분한 연구가 이루어지지 않았다. 이에 연세대학교 의과대학 산부인과학교실에서는 자궁내막암 환자에서 c-myc 암유전자의 증폭과 조직병리학적 예후인자와의 관련성을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1995년 1월부터 1996년 12월까지 연세대학교 의과대학 산부인과학교실에 내원하여 자궁내막암으로 진단된 21명의 환자들과 양성 부인과 질환으로 자궁절제술을 시행받은 대조군 4명을 대상으로 조직병리학적 예후인자와 c-myc 암유전자의 증폭 유무를 분석하였다. 조직병리학적 예후인자들로 조직학적 분화도, 세포 형태, 외과적 병기, 자궁근층의 침윤 정도, 임파절의 전이 유무를 의무기록을 통하여 조사하였다.

2. 방법

1) 조직의 채취

수술장에서 적출된 자궁내막 조직을 얼음 상자에 담아 수송하여 −70℃의 액체 질소에 냉동 보관하고 나머지 조직은 조직병리검사를 의뢰하여 자궁내막암을 확진하였다.

2) 조직중 DNA의 추출

조직을 균질화(homogenize)한 후 500 ml의 생검 완충액(biopsy buffer)과 50 ml의 proteinase K(1 mg/ml in 1% SDS/2 mM EDTA) 용액을 혼합하여 37 ℃에서 16 20시간 반응시켰다. DNA는 phenol/chloroform 추출법으로 분리하였으며 ethanol로 침전시킨 후 TE buffer에 용해시켰다. DNA함량은 분광

광도계로 흡광도를 계산하여 측정하였고 순도(A260/A280)가 낮은 경우에는 phenol/chloroform 처리를 다시 하여 DNA 순도가 1.8 이상인 것을 실험에 사용하였다.

3) Southern blot 교잡

자궁내막암 조직에서 추출된 DNA 30 μg을 c-myc DNA 증폭을 확인코자 EcoRI 제한효소(Baehringer Mannheim, Germany)로 37℃에서 최소한 2시간 이상 반응시킨 후 0.8% agarose gel에서 loading buffer(0.25% bromophenol blue, 0.15% xylene cyanol, 15% ficoll 400)를 사용하여 시료를 40 volt, 50 mA로 전기영동 시켰으며 그 후 ethidium bromide로 염색시킨 후 자외선 투과기(transilluminator TR-302, 서린과학) 위에서 DNA를 확인한 후 폴라로이드 사진을 찍었다. Gel을 0.25M HCl로 15분 동안 depurinization 시키고 1.5M NaCl/0.5M NaCH로 15분 동안 알칼리 변성시킨 후 0.5M Tris(pH 8.0)/1.5M NaCl 용액으로 15분 동안 중화시켰다. Blotting은 ^{32}P가 부착된 c-myc DNA 탐색자(probe)를 넣고 42℃에서 16 20시간 교잡하여 세척하였다. 세척 후 암실에서 여과지와 X-ray 필름을 고속 증강지가 정착된 카세트에 넣고 −70℃에서 2 5일간 자가방사 시킨 후 현상하였다(Fig. 2). 각 lane의 핵산 양의 차이를 알아보기 위한 internal control로는 human β-globin의 268 bp 분절을 사용하였다.

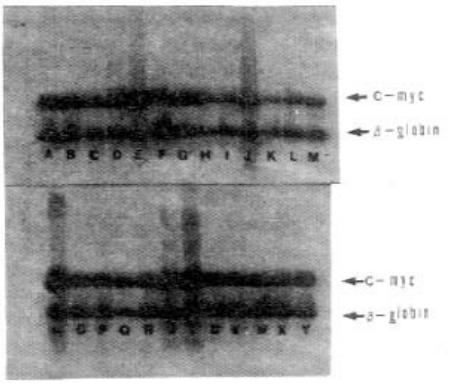

Fig. 2. Autoradiograph of Southern blot hybridization. By means of intensity of β-globin in band (268bp) as standard, patients D, E, J, N, S, and T demonstrate c-myc gene amplification of at least tow fold.

4) 자료분석과 통계 처리

C-myc 암유전자의 증폭 유무는 각 lane에서 β-globin의 음영 수준과 비교하여 적어도 두배 이상의 음영 증가를 보일 때 암유전자가 증폭된 것으로 간주하였다.

자궁내막암의 조직병리학적 예후인자에서의 c-myc 암유전자 증폭의 발생빈도 차이는 x^2-검정을 사용하였고 p value가 0.05 이하인 경우에 통계학적인 유의한 차이가 있다고 간주하였다.

III. 결 과

조직학적으로 자궁내막암으로 확진된 21명의 환자들을 대상으로 c-myc 암유전자의 증폭 유무를 Southern blot hybridization을 사용하여 조사하였다.

모든 환자들은 전자궁적출술 및 양측 부속기절제술, 대동맥 및 양측 골반림프절 절제술을 포함한 수술적 병기결정을 시행받았다. 본 연구에 환자들의 연령별, 조직병리학적 예후인자별 특성은 Table 1과 같다.

Table 1. Patients characteristics at study entry

Characteristics	No. of cases(%)
Age(years)	
median	49
range	27 65
Histology	
Adenocarcinoma	16(76.2)
Adenoacanthoma	2(9.5)
Papillary adenocarcinoma	3(14.3)
Histologic grade	
I	12(57.1)
II	5(23.8)
III	4(19.0)
Myometrial invasion	
none	9(42.9)
less than 1/2	8(38.1)
more than 1/2	4(19.0)
LN Metastasis	
absent	19(90.5)
present	2(9.5)
Stage	
I	14(66.6)
II	3(14.3)
III	3(14.3)
IV	1(4.8)

1. 대조군과 자궁내막암 환자의 c-myc 암유전자 증폭

C-myc 암유전자의 증폭은 대조군 4예 모두에서 나타나지 않았고, 자궁내막암 환자군에서는 21예 가운데 6예에서 증폭을 나타내어 29%의 암유전자 증폭 빈도를 보였다.

2. 자궁내막암 환자군에서 외과적 병기에 따른 c-myc 암유전자의 증폭

C-myc 암유전자의 증폭의 진도는 병기 Ⅰ에서 21.4%, 병기 Ⅲ에서 66.7%이었고 병기가 증가할수록 증폭 빈도가 증가는 양상을 보였으나(Table 2), 병기 Ⅰ Ⅱ와 병기 Ⅲ Ⅳ 두 군 사이의 암유전자 증폭의 빈도를 비교하여 보았을 때 통계적인 유의한 차이는 없었다(p=0.172).

Table 2. C-myc gene amplification according to stage in patients with endometrial cancer

Stage	No. of cases	c-myc amplification	
		Present(%)	Absent
Ⅰ	14	3(21.4)	11
Ⅱ	3	0(0)	3
Ⅲ	3	2(66.7)	1
Ⅳ	1	0(0)	1

p=0.172 (Ⅰ, Ⅱ vs. Ⅲ, Ⅳ)

3. 자궁내막암 환자군에서 세포 형태에 따른 c-myc 암유전자의 증폭

세포 형태에 따라 c-myc 암유전자의 증폭 빈도를 보면 선암이 22.2%이고 유두양 선암이 66.7%로 나타나 예후가 나쁜 세포 형태일수록 증폭 빈도가 증가하는 경향이었으나(Table 3) 두 군 사이에 통계적인 유의한 차이는 없었다(p=0.115).

4. 자궁내막암 환자군에서 조직학적 분화도에 따른 c-myc 암유전자의 증폭

조직학적 분화도에 따라 c-myc 암유전자의 증폭의 빈도를 살펴보면 고분화도군에서는 8.3%, 중등도 분화도군에서는 40%, 저분화도군에서는 75%로 나타나 분화도가 낮을수록 높은 증폭 빈도를 보였고(Table 4) 고-중등도 분화도군과 저분화도군, 두 군 사이의 증폭 빈도를 비교해 보았을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.022).

Table 3. C-myc gene amplification according to cell type in patients with endometrial cancer

Cell type	No. of cases	c-myc amplification	
		Present(%)	Absent
Adenocarcinoma	16	4(25)	12
Adenoacanthoma	2	0(0)	2
Papillary serous adenocarcinoma	3	2(66.7)	1

p=0.115(Adeno vs. Papillary)

Table 4. C-myc gene amplification according to grade in patients with endometrial cancer

Grade	No. of cases	c-myc amplification	
		Present(%)	Absent
I	12	1(8.3)	11
II	5	2(40)	3
III	4	3(75)	1

p=0.022(Ⅰ, Ⅱ vs. Ⅲ)

5. 자궁내막암 환자군에서 자궁근층의 침윤 정도에 따른 c-myc 암유전자 증폭

자궁근층 침윤 정도에 따른 c-myc 암유전자 증폭의 빈도는 1/2 미만의 침윤을 보인 경우에는 증폭 빈도가 23.5%이었고 1/2 이상의 침윤을 보인 경우에는 증폭 빈도가 50%로 증가하였으나(Table 5) 두 군 간에 통계학적인 유의한 차이는 보이지 않았다(p=0.292).

Table 5. C-myc gene amplification according to myometrial invasion in patients with endometrial cancer

Myometrial invasion	No. of cases	c-myc amplification	
		Present(%)	Absent
None	9	2(22.2)	7
Less than 1/2	8	2(25)	6
More than 1/2	4	2(50)	2

p=0.292(None or＜1/2 vs. ＞1/2)

6. 자궁내막암 환자군에서 임파절 전이에 따른 c-myc 암유전자 증폭

자궁내막암 환자 21예 가운데 2예만이 임파절 전이가 있었으며 이 중 한 예에서 c-myc 암유전자 증폭이 관찰되었고 임파절 전이가 없었던 군의 증폭빈도는 26.3%이었으나(Table 6) 통계학적인 유의성에는 도달하지 못했다(p=0.481).

Table 6. C-myc gene amplification according to lymph node involvement in patients with endometrial cancer

LN involvement	No. of cases	c-myc amplification	
		Present(%)	Absent
Negative	19	5(26.3)	14
Positive	2	1(50)	1

p=0.481(Positive vs. Negative)

Ⅳ. 고 찰

세포 표면에서 발생된 신호에 반응하여 세포증식이 일어나려면 유전자의 발현과 그에 따른 DNA 합성이 전제되어야 한다. 이러한 관점에서 DNA에 결합하여 유전자의 전사를 조절하는 인자들을 합성하는 여러 유전자들이 규명되었다. 실제로 세포를 성장 인자 단백질(peptide growth factors)로 처리했을 때 이러한 유전자들의 전사가 수분 내에 급속히 증가되는 것이 관찰되었다. 그러나 핵전사인자들이 과발현 되었을 때는 암발생을 유발할 수 있고 이러한 세포 증식에 관여하는 핵전사인자들 중 myc 유전자군은 사람의 암 발병과 가장 관련이 깊은 것으로 알려져있으며 여러 종양에서 예후적 인자로 사용될 수 있다는 보고들이 있어왔다.[22,23] C-myc 유전자는 정상적으로 초기 배아 발생,[19] 간의 재생,[20] 그리고 세포의 성장과 분화[21]에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 그러나 이전에 행해진 면역 조직화학적 연구들과 m-RNA 수준을 측정한 분자생물학적 연구들에 의하면 여러 가지 암종 즉, 대장암,[8,9] 담관암,[13] 고환암,[7] 유방암,[14] 자궁경부암,[15,16] 그리고 악성 임파종[10] 등에서 c-myc 유전자의 m-RNA 및 암단백질의 과발현이 관찰되었다. 특히 유방암은 자궁내막암과 함께 암발생에 있어서 estrogen 자극에 민감하고 고연령, 낮은 임신력, 비만 등의 공통의 위험인자들을 가지고 있는데, 최근의 연구들에 의하면 c-myc 유전자의 증폭이 유방암의 10 35%에서 관찰되었고 생존율의 감소와 연관되어 있으며 아직 임상적 유용성에 관해 논란의 여지가 남아 있지만 HER-2/neu 암유전자보다 더 중요한 예후인자로 작용한다는 보고가 있다.[22,23]

그러나 여성 생식 기관의 암발생에 있어서 c-myc 유전자의 역할에 관한 연구는 아직 널리 행해지고 있지 않으며 주로 자궁경부암에 국한된 경향이다. 현재까지 자궁내막암에 있어서의 c-myc 유전자의 분자생물학적 연구를 살펴보면 유전자 증폭이 27 67%,[17,18] 과발현이 13 14%[24-26]로 보고되고 있다(Table 7). 본 연구에서는 자궁내막암 21예 중 6예에서 c-myc 유전자 증폭이 관찰되어 29%의 증폭 빈도를 나타냈으며 정상 대조군 4예에서는 모두 c-myc 유전자 증폭이 관찰되지 않았다. Bai[27] 등은 22예의 정상 대조군, 43예의 자궁내막증식증과 26예의 자궁내막암을 대상으로 면역 조직화학적 방법을 사용하여 c-myc 유전자 단백산물의 발현율을 살펴보았는데 자궁내막암에서 c-myc 유전자 단백산물의 발현율이 정상 또는 증식성 자궁내막에서 보다 유의하게 증가하였음을 보고하였다($p<0.001$). 또 c-myc

Table 7. Studies investigating c-myc gene amplification and RNA or protein overexpression in primary uterine cancer

Author	Year	Method of analysis	No. of overexpressed or amplified(%)
Monk et al.	1994	Southern blot	10/37(27)
Milde et al.	1991	Northern blot	1/8(13)
Borst et al.	1990	Southern blot	10/15(67)
Sasano et al.	1990	Southern blot	1/3(33)
Kacinskin et al.	1988	In situ(RNA)	2/14(14)

유전자 단백산물이 증식기 상피 세포와 저분화도의 자궁내막암에서는 주로 핵 내에서 발현되는 반면, 분비기 상피세포와 고분화된 자궁내막암에서는 주로 세포질에서 발현되었으며 증식성 자궁내막에서는 c-myc 유전자 단백산물의 발현이 정상 자궁내막에서 보다 증가되어 있고 핵과 세포질 사이에 중간적인 면역 조직화학적 분포를 보임을 관찰하고 c-myc 유전자의 과발현과 세포 내에서의 분포 양상이 자궁내막암의 발병, 진행과 분화에 중요한 역할을 한다고 주장하였다.

이러한 c-myc 유전자의 증폭 또는 과발현이 자궁내막암의 다른 조직병리학적 예후인자와 어떠한 상관관계가 있는지에 대한 체계적인 연구도 미흡한 단계이나 Borst17) 등은 10예의 자궁내막암을 대상으로 Southern blot을 사용한 연구에서 c-myc 유전자 증폭이 진행된 병기와 병변의 저분화도와 상관 관계가 있고, c-myc 유전자 증폭이 관찰된 환자들이 그렇지 않은 환자들에 비해 더 높은 조기 재발율을 나타냈다고 보고하였다. 또 Monk18) 등은 37명의 자궁내막암 환자들을 대상으로 c-myc과 HER-2/neu 유전자의 증폭을 조사한 연구에서 c-myc과 HER-2/neu 유전자의 증폭이 각각 27%와 11%에서 관찰되어 유방암에서와 같이 자궁내막암에서도 c-myc 유전자의 증폭 빈도가 더 높았다고 보고하였고 c-myc 유전자의 증폭이 암 조직의 저분화도와 자궁근층의 침윤 깊이와 유의한 상관관계가 있다고 보고하였다. 본 연구에서 자궁내막암의 조직 병리학적 예후인자에 따른 c-myc 유전자 증폭 빈도를 살펴본 결과에서는 암 조직의 분화도에 있어서만 저분화도의 암일수록 c-myc 유전자 증폭 빈도가 유의하게 증가함을 관찰할 수 있었다(p=0.022). 그러나 나머지 조직병리학적 예후인자들에 있어서도 그 결과가 통계적 유의성에는 도달하지 못했지만 예후가 나쁠수록 c-myc 유전자의 증폭 빈도가 증가함을 보였다. 즉, 수술적 병기가 증가할수록, 세포 형태가 나쁠수록, 임파선 전이가 있는 경우가, 자궁근층 침윤이 깊을수록 c-myc 유전자의 증폭 빈도가 증가하였다. 이와 같은 결과는 c-myc 유전자의 증폭이 자궁내막암의 공격적인 생물학적 양상(aggressive biological behavior)과 나쁜 예후를 예견할 수 있으리라는 가능성을 시사해준다.

Ⅴ. 결 론

1995년 1월부터 1996년 12월까지 연세대학교 의과대학 산부인과학교실에 내원한 자궁내막암 환지 21명과 대조군 4명을 대상으로 c-myc 암유전자의 증폭을 Southern blot hybridization법으로 측정하여 자궁내막암의 여러 조직병리학적인 예후인자와의 관련성을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. C-myc 암유전자의 증폭은 대조군 4예 모두에서 나타나지 않았고, 자궁내막암 환자군에서는 21예 가운데 6예에서 증폭을 나타내어 29%의 암유전자 증폭 빈도를 보였다.

2. C-myc 암유전자의 증폭의 진도는 병기 Ⅰ에서 21.4%, 병기 Ⅲ에서 66.7%이었고 병기가 증가할 수록 증폭 빈도가 증가는 양상을 보였으나 병기 Ⅰ Ⅱ와 병기 Ⅲ Ⅳ 두 군 사이의 암유전자 증폭의 빈도를 비교하여 보았을 때 통계적인 유의한 차이는 없었다(p=0.172).

3. 세포 형태에 따라 c-myc 암유전자의 증폭 빈도를 보면 선암이 22.2%이고 유두양 선암이 66.7%로 나타나 예후가 나쁜 세포 형태일수록 증폭 빈도가 증가하는 경향이었으나 두 군 사이에 통계적인 유의한 차이는 없었다(p=0.115).

4. 조직학적 분화도에 따라 c-myc 암유전자의 증폭의 빈도를 살펴보면 고분화도군에서는 8.3%, 중등도 분화도군에서는 40%, 저분화도군에서는 75%로 나타나 분화도가 낮을수록 높은 증폭 빈도를 보였고 고-중등도 분화도군과 저분화도군, 두 군 사이의 즌폭 빈도를 비교해 보았을 때 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.022).

5. 자궁근층 침윤 정도에 따른 c-myc 암유전자 증폭의 빈도는 1/2 미만의 침윤을 보인 경우에는 증폭 빈도가 23.5%이었고 1/2 이상의 침윤을 보인 경우에는 증폭 빈도가 50%로 증가하였으나 두 군간에 통계학적인 유의한 차이는 보이지 않았다(p=0.292).

6. 자궁내막암 환자 21예 가운데 2예만이 임파절 전이가 있었으며 이 중 한 예에서 c-myc 암유전자 증폭이 관찰되었고 임파절 전이가 없었던 군의 증폭 빈도는 26.3%이었으나 통계학적인 유의성에는 도달하지 못했다(p=0.481).

결론적으로 본 연구에서 c-myc 암유전자의 증폭이

자궁내막암의 악성화에 중요한 역할을 하는 것으로 보이며 따라서 더 많은 환자를 대상으로 불량한 예후 인자로서의 임상적 유용성에 대한 연구가 필요하며 아울러 지속적인 추적 관찰을 통해 재발율 및 생존율에 관한 연구가 뒤따라야할 것으로 사료된다.

- References-

1. Lurain JR. Uterine cancer In: Berek JS, Novak's Gynecology. 12th edit, Baltimore: Williams & Wilkins, 1996;1057.
2. Kim JW: Clinical and bilogical parameters predicting the prognosis in endometrial carcinoma. Proceedings of 3rd Seoul Symposium on Gynecologic Oncology 1996;35-48.
3. Disaia PJ, Creasman WT: Management of endometrial adenocarcinomas Stage I with surgical staging followed by tailored adjuvant radiation therapy. Clinics in Obstet Gynecol 1986;13:751.
4. Alitalo K, Ramsay G, Bishop JM, Pfeifer SO, Colby WW, Levinson AD: Identification of nuclear proteins encoded by viral and cellular myc genes. Nature 1983;306:274-77.
5. Hann SR, Eisenman RN: Proteins encoded by the human c-myc 20 oncogene: Differential expression in neoplastic cells. Mol Cell Biol 1984;4:2486-97.
6. Bishop JM: Molecular themes in oncogenesis. Cell 1981;64:235-48.
7. Sikora K, Evan G, Stewart J, Watson JV: Detection of the c-myc oncogene 22 product in testicular cancer. Br J Cancer 1985;52:171-76.
8. Sikora K, Chan S, Evan G, Gabra H Markham N, Stewart J, Watson J: C-myc oncogene expression in colorectal cancer. Cancer 1987;59:1289-95.
9. Stewart J, Evan G, Watson J, Sikora K: Detection of the c-myc oncogene product in colonic polyps and carcinomas. Br J Cancer 1986;53:1-6.
10. Jack AS, Kerr IB, Evan G, Lee FD: The distribution of c-myc oncogene product on malignant lymphomas and various normal tissues as demonstrated by immunocytochemistry: Br J Cancer 1986;53:713-19.
11. Calabretta B, Kaczmarek L, Ming PML, Au F, Ming SC: Expression of c-myc and other cell cycle-dependent gene in human colon neoplasia. Cancer Res 1985;45: 6000-4.
12. Williams ARW, Piris J, Wyllie AH: Immunohistochemical demonstration of the altered intracellular lacalization of the c-myc oncogene product in human colorectal neoplasms. J Pathol 1990;160:287-93.
13. Voravud N, Foster CS, Gillbertson JA, Sikora K, Waxman J: Oncogene expression in cholangiocarcinoma and in normal hepatic development. Hum Pathol 1989; 20:1163-68.
14. Walker RA, Senior PV, Jones JL, Critchley DR, Varley JM: An immunohistochemical and in situ hybridization study of c-myc and c-erbB-2 expression in primary human breast carcinomas. J Pathol 1989;158:97-105.
15. Polacarz SV, Darne J, Sheridan EG, Ginsberg R, Sharp F: Endocervical carcinoma and precursor lesions: C-myc expression and the demonstration of field changes. J Clin Pathol 1991;44:896-99.
16. Ocadiz R, Sauceda R, Cruz M, Graef AM, Gariglio P: High correlation between molecular alterations of the c-myc oncogene and carcinoma of the uterine cervix. Cancer Res 1987;47:4173-77.
17. Borst MP, Baker VV, Dixson D, Hatch KD, Shingleton HM, Miller DM: Oncogene alterations in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1990;38:346-66.
18. Monk BJ, Chapman JA, Johnson G, Brightman B, Wilczynski SP, Schell MJ et al: Correlation of c-myc and HER-2/neu amplification and expression with histopathologic variables in uterine corpus cancer. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1193-8.
19. Muller R, Slamon DJ, Tremblay JM, Cline M, Verma IM: Differential expression 21 of cellular oncogenes during pre- and postnatal development of the mouse. Nature 1982;299:640-44.
20. Fausto N, Shank PR: Oncogene expression in liver regeneration and hepatocarcinogenesis. Hepatology 1983;3:1016-23.
21. Yamashita S, Ong J, Fagin JA, Melmed S: Expression of the myc cellular proto-oncogene in human thyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:1170-73.
22. Berns EMJJ, Klijn JGM, van Putten WLJ, van Staveren IL, Portengen H, Foekens JA: C-myc amplification is a better prognostic factor than HER-2/neu amplification in primary breast cancer. Cancer Res 1992;52:1107-13.
23. Berns EMJJ, Foekens JA, van Putten WLJ et al: Prognostic factors in human primary breast cancer: comparison of c-myc and HER-2/neu amplification. J Steroid Biochem Molec Biol 1992;43:13-19.
24. Milde-Langosch K, Becker G, Loning T: Human papilloma virus and c-myc/c-erbB-2 in uterine and vulva lesions. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1991;419:479-85.
25. Sasano H, Comerford J, Wilkinson DS, Schwartz A, Garrett CT: Serous papillary adenocarcinoma of the endometrium: analysis of proto-oncogene amplification, flow cytometry, estrogen and progesterone receptors and immunohistochemistry. Cancer 1990;65:1545-51.
26. Kacinski BM, Carter D, Mittal K et al: High level expression of fms proto-oncogene mRNA is observed in clinically aggressive human endometrial adenocarcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:823-29.
27. Bai MK, Costopoulos JS, Christoforidou BP, Papadimitriou CS: Immunohistochemical detection of the c-myc oncogene product in normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium: Oncology 1994;51:314-19.