

난소암의 검진 및 조기진단

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과학 교실

목 정 은

I. 서 론

난소암은 서구 대부분의 국가에서는 가장 흔한 부인과 악성종양이며 우리나라에서는 자궁경부암 다음으로 높은 발생율을 보이고 있다. 미국의 경우 폐암, 유방암 및 대장암 다음의 네번째로 많은 여성 암관련 사망 원인(전체 암관련 사망의 6%)이 되고 있으며 이는 자궁 경부 및 자궁내막암 관련 사망을 합친 것의 1.5배에 해당된다 (Wingo et al., 1995). 따라서 난소암은 전체 생식기 암에서 60%의 주사망 원인이 되고 있다. 국내의 통계에 따르면 전체 여성암의 2.9%를 차지하며(보사부, 1993) 미국의 경우 전체의 5%인 점을 감안하면 앞으로도 계속 증가할 것으로 생각된다. 실제로 산부인과 학회의 87개 수련 병원에 대한 부인암 등록사업에 의하면 조사대상 병원에서의 신환 발생은 1990년 387예, 1992년 492예, 1994년 650예로 해마다 증가하는 추세를 보이고 있다(대한산부인과학회, 1996). 1995년 미국에서는 26,600여명의 신환이 발생하고 14,500여명이 난소암으로 인해 목숨을 잃은 것으로 보고 되었으며 난소암의 유병율은 여성 인구 10만명당 30명에서 50명이며 한 여성이 일생에 난소암에 이환될 가능성은 70명당 1례에 해당되는 것으로 나타나 있다 (Wingo et al., 1995).

난소암은 그 수술 기법 및 각종 항암약제의 개발과 조기 진단을 위한 계속적인 노력, 그리고 면역학 및 분자생물학의 발전에 따

라 그 발생 기전 및 원인이 밝혀지고 있음에도 불구하고 최근 20년동안 환자의 생존율 향상이 아주 미미하다. 즉 1973년부터 1991년까지 약 20년간 난소암 환자의 5년 생존율은 36%에서 겨우 42%로 향상되었을 뿐이며 그나마도 이러한 상승은 상당부분 생식 세포종(germ cell tumor) 환자의 생존율 향상에 기인한다는 것으로 실제적으로 가장 문제가 되는 상피성 난소암 환자의 생존율 향상은 아주 미미한 실정이다 (Wingo et al., 1995). 이러한 이유의 상당부분은 난소암이 그 초기 증상이 거의 없거나 불분명하여 70%이상의 환자가 FIGO III기 이상의 진행된 상태로 진단이 되기 때문에 FIGO III기 및 IV기 환자의 5년 생존율은 15 내지 20%에 불과하나 조기 진단이 된 경우 즉 FIGO I기의 환자는 80에서 90%의 우수한 5년 생존율을 보이고 있다 (Westhoff & Randall, 1991; Ozols et al., 1992). 따라서 난소암 환자의 생존율을 높이기 위해서는 새로운 치료 기술의 개발못지 않게 난소암의 검진(screening) 또는 조기진단에 대한 관심이 증대되고 있는 것이다.

난소암의 검진 및 조기진단에는 환자의 병력, 정기적 골반진찰과 같은 전통적 방법 이외에도 근자에 들어 CA 125 등과 같은 종양표지물질(tumor marker)과 질식 초음파(transvaginal ultrasound), 색 도플러 영상(color Doppler imaging), 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging, MRI)등의 영상기법이 적용되고 있으며 최근 수년사이에

는 분자유전학 기법의 팔목할만한 발전에 따라 여러가지 분자생물학적 표지물질(molecular biomarker)이 개발되어 그 효용성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

본 강좌에서는 이러한 여러 진단 방법을 정리, 소개하고 이들이 난소암의 검진 및 조기진단에 어떻게 적용되고 연구되고 있는가를 설명하고자 한다.

II. 본 론

1. 난소암 검진 및 조기진단의 실제

(1) 난소암 검진의 필요성

어떤 질환의 검진(screening)이 효과적이어서 검진 기법을 개발하고 전체 일반인(general population)을 대상으로 적용하려면 그 질환이 검진에 적절한 특성을 가져야 한다(Prorok, 1984; Hulka, 1988). 먼저 상당한 유병율(prevalence)을 가지며 대상 인구에 있어 사망의 주원인 되는 질환이어야 한다. 난소암은 이러한 조건에 비교적 부합하다. 즉 앞에서도 언급한 바와 같이 미국의 경우 50세 이상의 여성에서는 인구 10만명당 50명의 비교적 낮은 유병율을 보이고 있어 효율적 검진을 어렵게 하는 요인이 되지만 1995년 한해에 26,600명 이상의 신환이 발생하고(발생율: 14/10,000) 14,500명 이상을 사망에 이르게 하는 질환으로(Wingo et al., 1995) 이러한 높은 사망율이 검진을 필요로 하는 주된 이유가 된다. 다음으로는 검진으로 검출 가능한 전임상기(preclinical phase)가 있어야 한다는 것인데 난소암의 경우 현재로서는 이점이 불확실하다. 그러나 1980년대 초에 이미 장액성 종양(serous tumor)의 경우에는 전자 현미경(electron microscopy)에 의해 양성(benign)에서 악성 상피(malignant epithelium)으로의 이행(transition)이 확인되었으며(Stenback, 1981) 1992년 Puls 등의 보고에 의하면 96예의 난소암 조직 표본을 조사한 결과, 79%에서 악

성 또는 경계성(borderline) 상피주위에 양성 상피가 발견되어 양성에서 악성으로의 이행을 시사하고 있다. 또한 역학연구 자료(epidemiological data)를 보더라도 난소암 환자의 친척에서 양성 난소 종양의 발병율이 높음을 나타내는 보고(Bourne et al., 1991)가 있어 양성 난소 종양이 난소암의 전암 병변(precursor lesion)이 될 수도 있을 것으로 여겨지고 있다. 그러나 이러한 점은 최근의 분자 생물학적 연구에서도 아직은 이렇다 할 만한 결론을 내지 못하는 부분으로 계속적인 연구를 필요로 한다. 마지막으로는 조기 진단이 된 경우에 치료 결과의 명확한 향상이 있어야 한다는 것인데 서론에서 언급한 대로 난소암의 경우 이 점은 의심할 여지가 없다.

(2) 적절한 검진 방법의 조건 및 난소암 검진의 난점

적절한 검진 방법이 되기 위해서는 시행하기가 쉬워야 하며(ease of performance) 환자가 쉽게 수용할 수 있어야 하고(acceptability) 비용이 많이 들지 말아야 하겠으며(limited expense) 검사에 따른 합병증이 없어야 하고(lack of complication) 무엇보다도 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)가 높아야 한다(Skates & Knapp, 1996). 실제로 난소암의 검진에 있어서는 낮은 유병율이 문제가 되는데 유병율(prevalence)이 인구 10만명당 50명일 때 특이도가 99%이고 민감도가 100%인 검진 방법을 적용한다 하더라도 양성 예측도(positive predictive value)는 4.8%로서 결국 21명의 검사 양성자 중 1명만이 실제로 난소암을 가지게 된다는 것이다. 그러나 현실적으로 난소암에 있어서 이러한 높은 민감도를 갖는 조기진단 기법이 존재하지 않으며 만일 80%의 민감도와 98%의 특이도를 보이는 검사를 적용할 경우 50여명의 검사 양성자 중 단 1예의 난소암 진단이 가능하게 된다. 실제로 CA 125를 이용한 Einhorn 등(1992)의 보고에서는 5,500명의 검사자 중 175명의 검사 양성 환자에서

6예의 난소암 환자가 진단되었으며 복식 초음파(abdominal ultrasonography)를 이용한 Campbell 등(1989)은 5,479명에서 326명의 비정상 소견 환자를 수술한 결과 9예의 난소암 환자를 진단하는 등 사실상 검사의 효율이 대단히 낮은 것이 사실이다. 이론적으로 난소암의 유병율을 감안할 때 검진 기법으로서 적절하려면 특이도가 99.6%, 민감도는 80% 정도는 되어 양성 예측도가 10% 이상이 되어야 할 것으로 판단되고 있다 (Jacobs et al., 1992; Jacobs & Bast, 1993; Teneriello & Park, 1995).

2. 난소암의 검진 및 조기진단 기법

(1) 환자의 병력

환자의 병력 청취는 검진에서 그리하듯이 보다 철저한 관리(frequent surveillance)가 필요한 고위험군(high-risk subpopulation)을 선별하는데 있어 중요하다. 먼저 환자의 연령은 어쩌면 가장 확실한 위험인자(risk factor)가 되는데 난소암의 발생은 50세 이후부터 70대 후반까지 계속 증가하게 된다 (Yancik et al., 1986). 국내의 통계도 55세에서 65세의 환자수가 가장 많은 것으로 나타나 있다 (대한산부인과학회, 1996). 다음은 경구 피임제(oral contraceptive pill)의 사용 및 임신력, 수유 경력 등을 들 수 있는데 이것은 배란(ovulation)이 난소 상피(ovarian epithelium)에 반복적인 손상을 주게되고 이것이 상피 낭입낭(epithelial inclusion cyst)의 변환(transformation)을 유발할 잠재력(potential)을 높이게 된다는 것과 난소 상피가 steroid 농도가 높은 난포액(steroide-rich follicular fluid) 및 뇌하수체의 성선자극 호르몬(pituitary gonadotropin)에 계속 노출되는 것이 암발생과 연관이 있다는 이론이다. 실제로 경구 피임제 사용자는 난소암 발생이 40% 줄어드는 것으로 밝혀져 있으며 (CDC, 1987; Koch et al., 1988) 임신력이 있거나 수유 경력이 있는 여성에서도 각각 24

% 및 27%의 risk 감소를 보이는 것으로 알려져 있다 (Whittemore et al., 1992). 또한 역학 조사에 따르면 활석(talc)이나 석면(asbestos) 등의 화학물질에 자주 노출된 사람에서 난소암 발생이 높다는 것도 이미 알려진 사실이다 (Cramer et al., 1982). 이외에도 어린 시절 볼거리(mumps)를 앓았거나 동물성 지방(animal fat), 알코올 등의 섭취가 많은 사람, 흡연자 등이 고위험군이 된다. 난소암의 경우 그 가족력을 중요시하지 않을 수 없는데 이것은 전체 난소암의 5%에 불과한 가족성 암 증후군(hereditary familial cancer syndrome) 뿐만 아니라 일반적인 산발성 난소암(sporadic ovarian cancer)의 경우에도 가족력이 중요한 위험인자가 되기 때문이다. 즉 가족력이 없는 여성의 일생동안 난소암에 이환될 가능성(lifetime risk)은 1.4%인데 반하여 모친, 자매, 자녀 등 1촌이내 가족(first-degree relative) 중 한명의 난소암 환자가 있는 경우 이환율은 5%가 되며 조모, 손녀, 이모, 조카 등 2대의 친족(second-degree relative) 중에 환자 한명이 있는 경우에도 2배이상인 2.9%의 이환율을 보인다. 특히 1촌이내 가족중 두명 이상의 난소암 환자가 있는 경우, 7%의 이환율을 보임은 물론 이런 가계는 유전성 난소암 증후군을 가질 확률이 3%에 해당되므로 전체 가족원에 대한 철저한 검진 및 관리를 필요로 한다. Table 1은 여러가지 난소암 증후군을 보여주고 있는데 유전성 장기 특이성 난소암 증후군(hereditary site-specific ovarian cancer syndrome), 유전성 유방암/난소암 증후군(hereditary breast/ ovarian cancer syndrome) 및 린치 II 증후군(Lynch II syndrome)의 경우 상염색체 우성 유전양상(autosomal dominant inheritance)을 보이는 데 80%의 유전율(penetrance of inheritance)을 보이며 이들의 평생 이환율은 40-50%에 달하는 것으로 알려져 있다 (Narod et al., 1991; Lynch et al., 1991). 아직까지는 이들의 철저한 검진이 난소암으로 인한 사망율을 유의하게 감소시킨다는 보고는 없지만 정기적인 검진을 통한 감시(surveillance)가

요망되며 출산이 끝나면 예방적 양측 난소 절제(prophylactic bilateral oophorectomy)를 고려하는 등의 철저한 관리가 요망된다. 국내에서도 1993년부터 “한국 유전성 종양 등

록소(Korean hereditary tumor registry)”가 서울의대 암연구소내에 설치, 운용되고 있다.

Table 1. Ovarian neoplastic syndromes.

Syndrome	Associated Neoplasm(s)
Gonadal dysgenesis	Gonadoblastoma, dysgerminoma
Peutz-Jeghers syndrome	Granulosa theca cell tumor
Hereditary site-specific ovarian cancer	Epithelial ovarian cancer
Hereditary breast/ovarian cancer	Breast and epithelial ovarian cancer
Lynch II(hereditary nonpolyposis colorectal cancer)	Colorectal, endometrial, breast, and epithelial ovarian cancer

(2) 내진(Pelvic examination)

난소암 검진에 있어서의 내진은 여러가지 종양표지물질이나 영상기법 등과 같은 방법에 비하여 그 정확도(accuracy)가 문제가 된다. 조기 난소암의 진단을 위해서 폐경기 이후에 난소가 촉지되는 경우를 “폐경기 난소 촉지 증후군(postmenopausal palpable ovary syndrome)”이라 명명하기도 하였는데 (Barber & Graber, 1971) 이는 폐경후에는 촉지되는 모든 난소가 비정상적이라는 가정에 근거한 것이지만 검사자간 편차(inter-observer variation)가 크고 특히 1기 난소암에 대한 민감도가 아주 낮기 때문에 초음파나 CT scan 등으로 쉽게 발견되는 난소 크기 이상의 진단에도 부적절하다고 알려져 있어 난소암의 검진에 단독으로 이용하기에는 부족하다 (Jacobs et al., 1988). 그러나 난소의 세심한 촉진을 포함한 정기적인 내진은 난소암의 조기진단을 위한 기본적인 방법의 하나임에는 틀림없다.

(3) 종양표지물질(Tumor marker)

난소암에서의 종양표지물질로는 다수의 세포표면 항원(cell-surface antigen)과 혈청 단백(serum protein)이 알려져 있는데 난소 종양 자체에서 생성되고 대부분은 단일클론 항체(monoclonal antibody)를 이용하여 측정하고 있다. 임상적으로는 질환의 상태(disease status)를 확인하고 임상 증상 이전의 질환(subclinical disease)을 검출하며 재발암을 진단하는데 유용하다 (Niloff, 1992; Herbst, 1994). 그러나 아직까지 난소암에 유일한, 즉 100%의 특이도를 갖는 종양표지물질은 없는 상태로서 현재 특이도가 높은 새로운 표지물질에 대한 개발 연구와 여러가지 종양표지물질을 동시에 측정함으로써 특이도를 높이려는 노력이 경주되고 있다.

① 난소암에서 종양표지물질의 종류

현재 난소암에서의 이용이 시도된 종양표지물질은 다수이나(Table 2) 이중 CA 125가 현재까지 개발된 종양표지물질중 비교적 난소암에 특이도가 높아 가장 널리 이용되며 가장 많은 연구가 행해지고 있다. CA 125는

그 기능이 알려지지 않은 세포표면 당단백(cell-surface glycoprotein)으로 상피성 난소암 환자의 80%이상에서 증가된 수치를 보이고 있다 (Bast et al., 1983; Jacobs & Bast, 1989). 임상적으로 난소 종괴를 평가하고 치료에 대한 반응을 monitor하며 환자의 추적(follow-up) 및 예후 평가(prognostic evaluation)에 이용되고 있으며 검진 방법(Screening tool)으로서는 난소암의 임상적 발병 이전에 CA 125의 상승이 관찰되어 주 관심의 대상이 되었다 (Bast et al., 1985; Zurawski et al., 1988).

그러나 최근 상피성 난소암 환자에서 CA 125를 측정한 15개 논문의 결과를 종합하면 그 민감도에서도 그 결과가 아주 만족스럽지 않음을 알 수 있다 (Skates & Knapp, 1996). 즉 FIGO II기 이상에서는 90%이상의 민감도를 보이는데 비하여 1기의 경우 50% 정도에서만 35 U/ml 이상의 수치를 보여 조기진단 방법로서의 문제점이 되고 있으며 조직학적 유형별로도 점액성(mucinous) 종양의 경우 69%로서 다른 유형에 비하여 비교적 낮은 민감도를 보이며 개복수술시 확인한 종양 크기에서도 종양이 2cm 미만인 경우에는 50% 미만의 민감도를 보이고 있다 (Table 3). 또한 검진 방법으로서의 CA 125는 특이도가 주로 문제가 되는데 난소암의 경우 뿐만 아니라 각종 양성 질환, 즉 자궁내막증(endometriosis), 골반 염증성 질환(PID), 임신 및 자궁근종 등에서도 CA 125의 상승이 관찰되며 폐, 유방, 대장, 자궁경부, 자궁내막 및 페장(pancreas) 등에 생긴 악성 종양에서도 CA 125 수치의 상승이 나타나고 있다 (Niloff, 1992). 이것은 난소 종양 조직 뿐만 아니라 여러부위의 체강 상피(coelomic epithelium)에서도 CA 125가 분비되기 때문에 양성 부인과 질환에 이환되기 쉬운 폐경전 여성과 점액성 종양 환자에서는 특이도가 해결해야 할 과제로 남아 있다.

다른 종양표지물질들을 살펴보면 CA 15-3은 1985년 Hilkens 등에 의하여 발견된 유

방암 세포에 존재하는 분자량 400KD이상의 세포표면 항원으로 유방암 환자에서 45%정도의 양성을 보이며 (Scambia et al., 1988) 난소암에서는 30 U/ml의 기준치(cut-off value)에서 45-70%의 비교적 낮은 양성을 보고되고 있으며 특히 I 기 난소암에서는 30 %미만의 낮은 양성을 보이고 있으나 CA 125와 동시에 측정할 경우 특이도를 96-97%로 높일 수 있었으며 특히 양성 예측도를 거의 100%에 가깝게 높일 수 있다고 한다 (남 등, 1992b; Soper et al., 1990a; Yedema et al., 1988). TAG 72는 1981년 Colcher 등에 의하여 전이성 유방암 세포를 이용하여 개발한 단일클론 항체 B72.3에 반응하는 분자량 200KD이상의 당단백으로 유방암, 난소암, 대장암, 등에서 종양표지물질로서 뿐만 아니라 동위원소를 붙인 B72.3을 이용한 방사면역신티그라피(radioimmunoscintigraphy)로도 이용되고 있다 (Johnson et al., 1986). TAG 72는 보통 10U/ml 기준치를 적용할 경우 난소암 환자에서 CA 15-3보다도 더 낮은 민감도(40-50%)를 보이므로 단독으로는 별로 이용되지 않고 CA 125와 함께 측정하여 특이도를 높이는데 이용되고 있다 (남 등, 1992a; Einhorn 등, 1989; Petru 등, 1990; Soper 등, 1990). HCG의 이성체(isomer)의 하나인 UGF는 그 반감기가 매우 짧아 혈중에서보다는 뇨중에서 측정이 용이하며 1988년 Cole 등에 의하여 그 측정법이 개발되어 부인암에의 이용이 보고되었다. UGF 역시 CA 125와 함께 이용하는 것이 효율적이라고 보고되고 있는데 기준치를 UGF는 8fmol/ml로, CA 125는 200U/ml로 각각 올려 함께 이용할 경우 민감도는 86%, 특이도는 98%로 향상시킬 수 있었다고 한다 (Nam et al., 1990). 한편 CA 54/61과 NB/70K는 점액성 난소 종양의 경우에 상승되지만 (Knauf, 1988; Suzuki et al., 1990) 난소암의 검진에서의 이용은 다른 종양표지물질을 보완하는데 그치고 있다.

Table 2. Biochemical tumor markers in ovarian cancer.

CA 125	Carcinoembryonic antigen (CEA)
CA 15- 3	Lipid- associated sialic acid (LASA)
CA 54/61	Placental alkaline phosphatase (PLAP)
CA 19- 9	Cancer- associated serum antigen (CASA)
TAG- 72	Urinary gonadotropin fragment (UGF)
NB/70K	Ovarian serum antigen (OSA)
OVX1	Macrophage colony- stimulating factor (M- CSF)
	Human milk fat globulin (HMFG2)

Table 3. Proportion of positive CA 125 tests (usually, > 35 U/ml) among preoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer patients by FIGO stage, histologic type and tumor size.

FIGO stage					
I	II	III	IV	Total	
48/96 50.0%	55/61 90.0%	199/21 92.1%	677/82 93.9%	615/723 85.1%	
Histologic type					
Serous	Mucinous	Endometrioid	Clear cell	Undifferentiated	
254/357 80%	35/51 69%	39/52 75%	28/36 78%	56/64 88%	
Tumor size at laparotomy (cm)					
Microscopic	< 1	< 2	> 1	> 2	
8/38 21%	14/45 38%	21/46 46%	30/38 79%	39/56 70%	39/39 100%

② 난소암 검진에서 종양표지물질 이용의 실제

근자에 들어서는 CA 125의 유용성을 높이기 위하여 다양한 시도하고 있다. 즉 병력 및 내진을 통해 제시된 고위험군에서만 CA 125 검진을 적용하거나 CA 125의 기준치를

조정하기도 하며 일차 검진의 CA 125가 상승된 환자에서 연속적인 측정을 실시하기도 하고 다른 종양표지물질들과 혼용하거나 영상기법과 동시에 적용하여 민감도 및 특이도를 높이려는 노력을 경주하고 있다.

CA 125의 기준치를 조정하는 방법은 본

교실에서 550명의 건강 여성과 388명의 양성 골반 종괴가 있는 환자 그리고 67명의 난소암 환자를 대상으로 CA 125를 측정하여 환자의 연령에 따라 50세 이상에서는 35 U/ml를 그리고 50세 미만에서는 65 U/ml의 기준치를 적용한 결과 전체적으로 90%이상의 특이도를 얻을 수 있었으며 양성과 악성 종괴를 감별하는데는 126 U/ml의 기준치를 적용하여 88.2%의 민감도와 95.4%의 특이도를 보임을 확인하여 CA 125 기준치의 조정으로 보다 효율적인 검진이 가능하였다(남 등, 1992b). 여러가지 혈청 종양표지물질 동시에 측정하는 방법으로는 CA 125와 CA 15-3을 동시에 측정할 경우 특이도를 96-97%까지 향상시킬 수 있었으며(남 등, 1992a; Soper et al., 1990; Yedema et al., 1988) Jacobs 등(1992)은 CA 125, CA 15-3 및 TAG 72를 동시에 측정하여 세가지가 모두 양성일 경우의 특이도는 99.9%라고 하였다. Woolas 등(1993)은 CA 125, M-CSF 및 OVX1을 동시에 측정하여 이를 중 한가지가 양성인 경우 I기 난소암에서도 민감도가 98%에 달한다고 보고하였으며 본 교실에서 CA 125와 UGF를 동시에 측정하여 본 결과 specificity를 98%까지 향상시킬 수 있어(Nam et al., 1990a) 여러 종양표지물질을 동시에 측정할 경우 민감도 또는 특이도가 향상되는 것은 틀림없으나 특이도의 향상에 치중할 경우 민감도의 손해를 보게되고 그 반대도 마찬가지이며, 아직까지 어떠한 종양표지물질의 조합이 가장 우수한지는 무작위 대단위 연구(randomized large-scale study)가 필요한 실정이다.

(4) 영상 진단기법(Imaging modality)

난소암의 진단을 위한 영상기법으로는 초음파 촬영(ultrasonography)을 비롯하여, 전산화 단층 촬영(CT, computed tomography), 자기공명 영상(MRI, magnetic resonance image), 방사면역신이그라피(radioimmuno-scintigraphy) 및 아주 최근에 도입된 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomo-

graphy) 즉 PET scanning 등이 있다.

① 초음파 검사

초음파 촬영은 검진 목적의 영상기법中最 가장 각광을 받고 있는데 고주파 경질 초음파 기기(high-frequency transvaginal ultrasonography, TVS)의 도입 등 초음파 기기의 hardware 및 software가 계속적으로 발전함에 따라서 보다 해상도가 높은 영상을 얻을 수 있게 되었다. 비교적 먼저 도입되었던 경복부 초음파(transabdominal ultrasonography)의 경우 골반내 장기와 동시에 복부 및 후복막의 구조물도 평가할 수 있다는 장점이 있기는 하지만 경질 초음파와는 달리 방광을 채워야하는 불편함이 있을 뿐만 아니라 난소의 세밀한 구조를 볼 수 없어 양성과 악성 종양의 구분에도 어려움이 있다(Campbell et al., 1989; Cohen & Jennings, 1994). 따라서 경복부 초음파는 그 특이도나 양성예측도에서 검진 방법으로서는 부적절한 것으로 알려져 있다(Jacobs et al., 1988).

이에 비하여 경질 초음파는 probe가 난소에 보다 가깝게 접근하여 촬영을 하기 때문에 난소의 세밀한 구조(architectural detail)에 대한 고해상도의 영상을 얻을 수 있다. 따라서 검사자간 편차(inter-observer variation)가 상당히 줄어듦은 물론 환자가 방광을 채워야하는 불편도 없다. 최근에는 이 TVS를 이용한 난소의 형태적 특성(morphological characteristic)에 기초하여 scoring system이 많이 고안되어 보다 객관적으로 난소암의 위험도를 평가하는데 이용하고 있다(Sassone et al., 1991; DePriest et al., 1993). 그 한 예로 DePriest 등(1993)이 고안한 scoring system(Table 4)을 보면 TVS를 통해 얻을 수 있는 난소 용적(ovarian volume), 낭벽 구조(cystic wall structure) 및 내격막 구조(internal septal structure) 세가지의 지표(parameter)에 각각 0점부터 4점까지의 점수를 부여하여 그 총점이 5점이상인

경우를 난소암의 가능성이 있는 것으로 정의하였는데 47%의 높은 양성 예측도를 얻을 수 있다고 하였다.

최근에는 역시 초음파를 이용한 색 도플러 영상(color flow Doppler imaging)이 난소 병변의 악성 가능성 평가하는데 도입되었다. 색 도플러는 난소에 근접한 혈관에서 혈류의 저항(impedance)을 측정하는 방법으로서 난소에 종양이 있는 경우 혈류에 대해 낮은 저항을 보이는 이상 혈관(abnormal vessel)이 형성됨에 착안한 것이다 (Bourne et al., 1989). 실제로 TVS를 보면서 혈류 양상이 색으로 표시되고 박동 지수(pulsatility index, PI) 및 저항 지수(resistance index, RI) 등의 혈류 지표가 계산되어 나오도록 되어 있어 TVS와 조합하여 난소암 검진의 특이도를 높일 수 있다 (Carter et al., 1994). 색 도플러 단독 이용은 초창기의 연구결과 아주 고무적이어서 Kurjak 등(1993)의 보고에 의하면 14,317명의 증상이 없는 여성 대상으로 색 도플러를 시행한 결과 난소암 진단에 있어 96.4%의 민감도와 99.8%의 특이도를 보고하기도 하였으나 단독 이용시 검진 방법으로서의 효용성은 아직 미지수이다 (Bromley et al., 1994).

본 교실에서는 TVS를 이용한 난소의 형태 점수(morphologic scoring) 및 색 도플러, 그리고 여기에 CA 125를 추가로 적용하여 고안한 새로운 scoring system을 고안하였다 (Table 5). 본 교실에서는 TVS를 이용한 형태 점수에서 내벽의 모양(inner wall shape), 낭벽의 두께(wall thickness), 격막의 두께(septal thickness) 및 반향성(echogenicity) 등 4가지 지표를 각각 0, 1, 2 점으로 하고 이의 총점이 5점이 넘는 경우에 2점의 형태 점수(morphologic score)를 부여하고 3-5점인 경우는 1점, 3점 미만인 경우는 0점을 각각 부여하였다. 다음으로 색 도플러에서는 혈관 위치(vascular location), 혈관의 유형(type of vascularity) 및 저항 지수(resistance index)를 이용한 혈관의 질(vascular quality) 등 3가지 지표를 설정하였는데 vascular location은 혈관이 고형부(solid portion)에 있

는 경우, 격막에 있는 경우, 낭(cyst) 주위에 있는 경우를 각각 2, 1, 0 점으로 하고 type of vascularity는 randomly dispersed, regularly separated 및 no vessel로 하여 각각 2, 1, 0 점, 그리고 vascular quality는 RI 값이 0.4 미만인 경우 2점, 0.4-0.8 인 경우 1점, 0.8 보다 큰 경우는 0점으로 하였다. CA 125 serum level은 연령이 50세 전후를 기준치(cut-off level)를 달리하여 각각 35 U/ml 및 65 U/ml 이상인 경우에 1점을 부여하고 그 미만인 경우는 0점으로 하였다. 이를 종합하여 morphologic index, vascular location, type of vascularity, vascular quality 및 CA 125 score 등 5가지를 합산하여 총점이 9점인 새로운 scoring system을 만들고 6점 이상인 경우를 난소암의 위험이 있다고 정의한 결과, 93.5%의 민감도, 96.2%의 특이도 및 93.5%의 양성 예측도와 98.7%의 정확도(accuracy)를 얻을 수 있었다.

② 다른 영상 기법

풀반 및 복부의 CT scan은 종괴의 체적(volume)을 측정하고 치료에 대한 반응을 평가하거나 재발암을 진단하고 다른 장기로의 전이를 확인하는데 아주 유용한 영상 기법이지만 검진 방법으로 이용하기에는 몇 가지 장애가 있다. 즉 1cm 내지 2cm 미만의 작은 병변을 관찰하는데는 상당한 제한이 있으며 (Hricak, 1991) 검진 목적으로는 보험 적용이 되지 않으므로 그 비용이 문제가 된다. 또한 조영제(contrast material)를 투여해야 한다는 지, 이온화 방사선(ionizing radiation)을 이용한다는 점 등이 검진 방법으로서는 부적절하다고 볼 수 있다. 따라서 CT scan은 유전성 난소암 가계 등 아주 제한적으로만 조기 진단 방법으로서 이용하고 있다. MRI는 CT 보다도 훨씬 세밀한 영상을 제공하여 여러가지 난소 종양의 유형까지도 구분할 수도 있지만 (Hata et al., 1992) 역시 기기가 워낙 비싸서 검사 비용이 많이 들기 때문에

검진용으로는 부적절하며 PET scan 도 잠재적 재발암 등을 진단하는데 유용하지만 (Casey et al., 1994) 비용-효과면을 고려하면 검진용으로는 부적합하여 아주 제한적으로만 이용이 된다.

(5) 분자 생물학적 표지물질(Molecular biologic marker)

최근 수년사이에 분자생물학 관련 지식의 팔복할 만한 발전으로 실제로 난소암의 조기 진단에 유용할 것으로 추정되는 분자 유전학적 이상(molecular genetic abnormalities)이 많이 발견되었다. 그러나 어떠한 유전자(gene) 또는 유전자 산물(gene product)이 검진 기법으로 선정되고 임상적으로 적용되기 위해서는 먼저 난소암의 분자생물학적 병태생리에 대한 완벽한 이해가 있어야 한다. 현재 난소암에 관한 분자유전학적 연구는 종양억제 유전자(tumor suppressor gene) 및 성장 인자(growth factor) 등이 연관된 세포증식의 조절(regulation of cell proliferation)을 비롯하여 국소 침윤(local invasion), 전이(metastasis) 및 면역 반응(immunological responses) 등의 분자생물학적 기전(mechanism)을 규명하기 위한 노력 등 광범위하게 이루어지고 있으나 과연 이중에서 어느 기전이 검진 기법의 개발을 위한 목표(target)가 되어야 하는지도 불분명한 상태이다. 또한 난소암 검진을 위한 분자 생물학적 표지물질을 개발하기 위한 두번째 문제로, 현재로서는 관혈적(invasive) 처치가 아니고는 난소 조직의 채취가 불가능하기 때문에, genetic marker의 분석을 위하여 기술적으로 시행 가능한 방법이 개발되어야 한다.

난소암에서 현재까지 알려진 분자유전학적 이상중 가장 많이 연구된 것이 p53 종양 억제 유전자인데 이의 변이(mutation) 또는 결실(deletion)은 진행된 난소암의 30%이상에서 나타나는 것으로 보고되고 있다 (Li et al., 1991). 야생형(wild type)의 p53 유전자는 세포주기 조절(cell-cycle regulation)에

관여하는 것으로 알려져 있기 때문에 이의 변이나 결실을 통한 기능의 소실은 탈조절 세포증식(deregulated cellular proliferation) 및 세포 변환(transformation)을 유발하게 되어 난소암의 발생기전에 중요한 역할을 하리라 여겨지는 것이다 (Lane, 1992; Vogelstein & Kinzler, 1992; Marx, 1993). 그러나 현재로서는 p53 gene의 변이 또는 결실과 난소암의 악성도 및 예후와의 관련성은 불확실한 상태이며 이러한 변이가 난소암의 가능한 전구 병변(precursor lesion)인 낭선종(cystic adenoma)이나 경계성 종양(low malignant potential tumor)에서는 비교적 잘 발견되지 않는 소견이기 때문에 (Teneriello et al., 1993) 검진을 목적으로 한 p53 유전자의 이용은 제한점이 있으리라 사료된다. p53 유전자이외에도 ERBB2, EGF 및 MYC 등과 같은 원형 발암 유전자(proto-oncogene)의 증폭(amplification)이나 과발현(overexpression)이 난소암 조직의 상당수에서 발견되고 있으며 특히 ERBB2 및 EGF는 불량한 예후와 연관이 있는 것으로 알려져 있다 (Berchuck et al., 1990; Haldane et al., 1990). 한가지 흥미로운 것은 폐암 또는 대장암 등과 같은 다른 상피성 암종들과는 달리 RAS 계 유전자의 변이나 증폭이 18% 정도로 상당히 낮다는 점인데 난소암중에서도 점액성 종양의 경우에는 다른 상피성 암종 수준이어서 점액성 종양의 분자유전학적 발생기전은 다른 난소암의 그것과 다소 차이가 있지 않을까도 생각되고 있다 (Teneriello et al., 1994). 이외에도 FOS, FMS 유전자 등의 산물의 과발현이 상당히 높게 보고되어 있지만 (Baiocchi et al., 1991) 보고 예가 아주 적기 때문에 좀 더 연구가 필요한 상태이다. 아직까지 난소암에서 이러한 분자유전학적 이상의 의미 및 그 작용기전이 명확하지 않기 때문에 검진 기법으로서의 적용에는 많은 연구가 따라야 할 것으로 사료된다. 한가지 주목할 것은 아주 최근에 들어 유전성 유방/난소암 환자의 40-70%에서 BRCA1이라 명명된 유전자의 이상이 발견된 점이다 (Easton et al., 1993; Miki et al., 1994;

Shattuck-Eidens et al., 1995). 이 BRCA1 유전자는 염색체 17번 장완(long arm)에 위치하고 있는데 종양억제 유전자 또는 전사조절 유전자(transcription regulation gene)로서의 역할을 수행할 것으로 예상되나 아직은 그 정체가 불확실하다. 이 유전자의 이상이

있는 경우 유방암 및 난소암의 유전율(penetrance of inheritance)은 80% 이상이다. 따라서 이 BRCA1 유전자의 계속적인 연구는 난소암의 발생기전을 밝히는데는 물론, 향후 난소암의 분자유전학적 표지물질의 개발에도 큰 기여를 할 것으로 사료된다.

Table 4. Morphologic Ovarian Assessment by transvaginal sonography.

Measurement Obtained	Score				
	0	1	2	3	4
Ovarian volume(cm ³)	< 10	10-50	50-100	200-500	> 500
Cyst wall structure(mm)	< 3mm thickness	≥ 3mm thickness	Papillary projection < 3mm	Papillary projection ≥ 3mm	Solid
Internal septal structure	No septum	Thin < 3mm	Thick 3mm-1cm	Solid area ≥ 1cm	Solid

DePriest et al. (1993)

Table 5. New scoring system in Asan Medical Center.

Inner Wall	Wall thickness	Septum	Echogenicity	Morphologic score by TVS		Total	Score
				sub-score	Total		
papillary	solid	thick(>3mm)	hyperechoic	2	>5	2	
irregular	thick(>3mm)	thin(<3mm)	mixed	1	3-5	1	
smooth	thin(<3mm)	no septum	hypoechoic	0	<3	0	

Color Doppler Assessment						
Vascular location	Score	Type of Vascularity	Score	Vascular quality	Score	
solid portion	2	randomly dispersed	2	R.I.<0.4	2	
septum	1	regularly separated	1	0.4-0.8	1	
pericystic	0	no vessels	0	>0.8	0	

Table 6. Molecular markers in ovarian cancer.

Gene	Abnormality	Percent
p53	Overexpression/mutation	35
ERBB2	Amplification/overexpression	24
EGFR	Overexpression	35
RAS	Amplification, mutation	18
MYC	Amplification	30
FOS	Overexpression	100
FMS	Overexpression	83
TGFA	Overexpression	20

III. 결 론

결론적으로 난소암은 여성에 있어서 주사망 원인의 하나이며 혁신적인 치료방법의 발전이 없는 한 검진을 통한 조기 진단만이 그로 인한 사망율을 줄일 수 있는 질환으로서 효과적인 검진 기법의 정립이 절실했던 질환이다. 현재로서는 CA 125 등의 혈청 종양 표지물질과 초음파 활용 등을 이용한 낭성 난소 병변의 발견이 조기진단에 적용되고 있는 방법이다. 혈청 종양표지물질의 적용에 있어서 CA 125 단독으로는 낮은 특이도로 인하여 적절한 검진 방법이 되지 못하며 CA 15-3, TAG 72.3 및 UGF 등과 CA 125를 적절히 혼용하는 것이 필요하다. 물론 보다 민감도 및 특이도가 높은 새로운 종양표지 물질의 개발을 위한 기초 연구도 계속되어야 한다. 난소암의 검진을 위한 여러가지 영상기법중에서 경질 초음파(TVS)가 현재로서는 가장 우수한 방법이며 TVS를 이용한 난소의 형태 분석 및 색 도플러 영상이 보다 중요한 정보를 제공함으로써 객관적인 scoring system의 개발 등을 통하여 민감도 및 특이도 높일 수 있을 것으로 생각된다. 또한 본 교설의 연구와 같이 색 도플러에 CA 125와 TVS를 조합하여 검진의 특이도를 향상시킴으로써 불필요한 수술적 처치를 피할 수 있을 것이다. 마지막으로 현재 활발히

진행되고 있는 분자유전학적 연구는 난소암 초기의 분자생물학적 변화를 밝혀내고 전체 인구에서 난소암 소인(predisposition)을 가진 고위험군을 효과적으로 가려냄으로써 난소암의 분자유전학적 검진 시대가 도래할 것을 기대한다.

참고문헌

남주현, 김상순, 조윤경, 이수미, 김영탁, 목정은. 한국여성에서 난소암 진단을 위한 혈청 CA 125 측정의 유용성. 대한산부회지 1992a;35:1800-1810.

남주현, 박만철, 정좌구, 박상운, 이제호, 목정은. 골반내 종괴의 수술전 감별진단에 있어서 종양표지물질의 유용성. 대부종콜포회지 1992b;3:1-9.

대한민국 보건사회부. 한국인 암등록 조사 자료 분석보고서 (1991. 7. 1-1992. 6. 30). 1993

대한산부인과학회. 한국여성의 부인암 등록 사업 조사보고서 (1994. 1. 1. ~ 1994. 12. 31.). 대한산부회지 1996;39:1215-1251.

- Baiocchi G, Kavanagh JJ, Talpaz M, et al. Expression of macrophage colony stimulating factor and its receptor in gynecologic malignancies. *Cancer* 1991;67: 990-996.
- Barber HK, Gruber EA. The PMPO syndrome (postmenopausal palpable ovary syndrome). *Obstet Gynecol* 1971;38:921-923.
- Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883-887.
- Bast RC Jr, Siegal FP, Runowicz C, et al. Elevation of serum CA 125 prior to diagnosis of an epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985;22:115-120.
- Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, et al. Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1990;50:4087-4091.
- Bourne TH, Campbell S, Steer C, et al. Transvaginal colour flow imaging: A possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ* 1989;299:1367-1370.
- Bourne TH, Whitehead M, Campbell S, et al. Ultrasound screening for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991;43:92-97.
- Bromley B, Goodman H, Benacerraf BR. Comparison between sonographic morphology and Doppler waveform for the diagnosis of ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1994;83:434-437.
- Campbell S, Bhan V, Royston P, et al. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *BMJ* 1989;299:1363-1367.
- Carter J, Saltzman A, Hartenbach E, et al. Flow characteristics in benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal color flow Doppler. *Obstet Gynecol* 1994;83:125-130.
- Casey MJ, Gupta NC, Muths CK. Experience with positron emission tomography (PET) scans in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53:331-338.
- Centers for Disease Control. The cancer and steroid hormone study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive. *N Engl J Med* 1987;316:650-655.
- Cohen CJ, Jennings TS. Screening for ovarian cancer: The role of noninvasive imaging techniques. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1088-1094.
- Colcher D, Hand PH, Nuti M, et al. A spectrum of monoclonal antibodies reactive with human mammary tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:3199-3203.
- Cole LA, Wang Y, Elliott M, et al. Urinary human chorionic gonadotropin free - subunit and -core fragment: A new marker of gynecological cancers. *Cancer Res* 1988;48:1356-1360.

- Cramer DW, Welch WR, Scully RE, et al. Ovarian cancer and talc: a case control study. *Cancer* 1982;50:372-376.
- DePriest PD, Shenson D, Fried A, et al. A morphologic index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:7-11.
- Easton DF, Bishop DT, Ford D, et al. Genetic linkage analysis in family breast and ovarian cancer: Result from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993;52:678-701.
- Einhorn N, Knapp RC, Bast RC, et al. CA 125 assay used in conjunction with CA 15-3 and TAG-72 assays for discrimination between malignant and non-malignant diseases of the ovary. *Acta Oncol* 1989;28:655-657.
- Einhorn N, Sjovall K, Knapp RC, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;80:14-18.
- Haldane JS, Hird V, Hughes CM, et al. C-erbB-2 oncogene expression in ovarian cancer. *J Pathol* 1990;162:231-237.
- Hata K, Hata T, Manabe A, et al. A critical evaluation of transvaginal Doppler studies, transvaginal sonography, magnetic resonance imaging, and CA 125 in detecting ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;80:922-926.
- Herbst AL. The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1099-1107.
- Hilkens J, Kroesen V, Hilgers J, et al. In vitro serum assay for breast cancer monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19:356-357.
- Hricak H. Carcinoma of the female reproductive organs: Value of cross-sectional imaging. *Cancer* 1991;67(suppl):1209-1218.
- Hulka BS. Cancer screening: degree of proof and practical application. *Cancer* 1988;62:1776-1789.
- Jacobs IJ, Stabile I, Bridges J, et al. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988;i:268-271.
- Jacobs IJ, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: A review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1-12.
- Jacobs IJ, Oram DH, Bast RC Jr. Strategies for improving the specificity of screening for ovarian cancer with tumor-associated antigens CA 125, CA 15-3, and TAG 72.3. *Obstet Gynecol* 1992;80:396-399.
- Jacobs IJ, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993;306:1030-1039.
- Johnson VG, Schlom J, Paterson AJ, et al. Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3. *Cancer Res* 1986;46:850-857.
- Knauf S. Clinical evaluation of ovarian tumor antigen NB/70K: Monoclonal antibody assays for distinguishing ovarian cancer from other gynecologic disease. *Am J*

- Obstet Gynecol* 1988;158:1067-1072.
- Koch M, Jenkins H, Gaedke H. Risk factors of ovarian cancer of epithelial origin: a case control study. *Cancer Detect Prevent* 1988;13:131-136.
- Kurjak A, Predanic M, Kupesic-Urek S, et al. Transvaginal color and pulsed Doppler assessment of adnexal tumor vascularity. *Gynecol Oncol* 1993;50:3-9.
- Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358:15-16.
- Li S, Han H, Resnik E, et al. Advanced ovarian carcinoma: molecular evidence of unifocal origin. *Gynecol Oncol* 1993;51:21-25.
- Lynch HT, Watson P, Bewtra C, et al. Hereditary ovarian cancer: heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer* 1991;67:1460-1466.
- Marx J. How p53 suppresses cell growth. *Science* 1993;262:1644-1645.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
- Nam JH, Cole LA, Chambers JT, et al. Urinary gonadotropin fragment, a new tumor marker; I. Assay, development and cancer specificity. *Gynecol Oncol* 1990;36:383-390.
- Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q 12-q23. *Lancet* 1991;338:82-83.
- Niloff JM. Tumor markers, in Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, pp 137-150.
- Ozols RF, Rubin SC, Dembo AJ, et al. Epithelial ovarian cancer, in Hoskins WJ Perez CA, Young RC (eds): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, pp 731-781.
- Petru E, Sevin BU, Averette HE, et al. Comparison of three tumor markers - CA-125, lipid-associated sialic acid(LSA), and NB/70K - in monitoring ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;38:181-186.
- Prorok PC. Evaluation of screening program for the early detection of cancer. *National Cancer Institute Statistical Textbook Monograph* 1984;51:267-328.
- Puls LE, Powell DE, DePriest PD, et al. Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous cystadenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;47:53-57.
- Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, et al. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: Evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-76.
- Scambia G, Panici PB, Baiocchi G, et al. CA 15-3 as a tumor marker in gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 1988;30:265-273.
- Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, et al.

- al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. *JAMA* 1995;273:535-541.
- Skates S, Knapp RC. Early detection of ovarian cancer with tumor markers as first-line test. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1996;19:84-98.
- Soper JT, Hunter VJ, Daly L, et al. Preoperative serum tumor-associated antigen levels in women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1990;75:249-254.
- Stenback F. Benign, borderline, and malignant serous cystadenomas of the ovary. *Pathol Res Pract* 1981;172:58-72.
- Suzuki M, Sekiguchi I, Tamada T. Clinical evaluation of tumor-associated mucin-type glycoprotein CA 54/61 in ovarian cancers: Comparison with CA 125. *Obstet Gynecol* 1990;76:422-427.
- Teneriello MG, Ebina M, Linnoila RI, et al. p53 and Ki-ras gene mutations in epithelial ovarian neoplasms. *Cancer Res* 1993;53:3103-3108.
- Teneriello MG, Hall KL, Lemon S, et al. Genetic alterations in gynecologic cancers, in Srivastava S, Lippman SM, Hong WK, Mulshine JL (eds): *Early Detection of Cancer: Molecular Markers*. Armonk, NY: Futura Publishing Co., 1994.
- Teneriello MG, Park RC. Early detection of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 1995;45:71-87.
- Vogelstein B, Kinzler KW. p53 function and dysfunction. *Cell* 1992;70:523-526.
- Westhoff C, Randall MD. Ovarian cancer screening: Potential effect on mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:502-505.
- Whittemore A, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184-1203.
- Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
- Woolas RP, Xu F, Jacobs IJ, et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1748-1751.
- Yancik R, Gloeckler L, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:639-647.
- Yedema C, Massuger L, Hilgers J, et al. Pre-operative discrimination between benign and malignant ovarian tumors using a combination of CA 125 and CA 15.3 serum assay. *Int J Cancer* 1988;S3:61-67.
- Zurawski VR Jr, Orjaseter H, Andersen A, et al. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: Relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1988;42:677-680.