

양성 유방질환에서 스테로이드 수용체 발현과 조직학적 소견과의 관계에 대한 연구

전남대학교 의과대학 외과학교실

윤정환 · 제갈영종 · 이승환 · 양우석

= Abstract =

A Study for The Relationship between Steroid Receptor Expression and Histologic Findings in Benign Breast Diseases

Junghan Yoon, M.D., Youngjong Jaegal, M.D.,
Seungwhan Lee, M.D. and Woosuk Yang, M.D.

Department of Surgery, Chonnam Medical School

The role of steroid receptor has been widely studied and well established in the field of breast cancer. In contrast of breast cancer, the clinicopathological roles of steroid receptors in benign breast diseases were not established clearly until now. Authors evaluated steroid receptor expressions of benign breast diseases using the immuno-histochemical staining and analyzed their relationship with pathologic types and the correlation between the positivity of steroid receptor expression and the proliferative activity of ductal epithelial cells. The results were follows; 1) The assayed tissue specimens were 93 cases which consisted with fibrocystic disease, 39 cases and fibroadenoma, 54 cases. 2) The positivity rate of steroid receptor expression in fibroadenoma (ER: 59.2%, PR: 75.9%) seemed to be more higher than in fibrocystic disease (ER: 46.1%, PR: 55.5%), without a statistical significance. 3) The positivity rate of ER expression of fibrocystic diseases developed in premenopausal women (54.8%) was significantly higher than in postmenopausal women (2.5%). 4) Any significant correlation was not noted between the positivity of steroid receptor expression in the tissue and ductal epithelial proliferative activity. In conclusion, fibrocystic diseases and fibroadenomas possessed a significant amount of steroid receptor positive cells in their tissues. However, the positivity of steroid receptor expression in the tissues seemed to have few correlation with the ductal epithelial cellular proliferation. (Korean J of Breast Cancer 1998;1:61~68)

Key Words: Benign breast diseases, Steroid receptor, Ductal epithelial proliferation

서론

연락처: 윤정환, 501-757, 광주광역시 동구 학1동 8번지
전남대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (062) 220-6453, 6456, Fax: (062) 227-1635

유방질환에서 스테로이드 수용체 즉 estrogen 수용체(ER)와 progesterone 수용체(PR)에 대한 연구는

아주 중요하다. estrogen은 그 수용체를 통하여 효과를 나타내며 상피세포의 증식을 일으키고 유관조직의 증식을 유도해 낸다. 유방질환 중 유방암에서의 호르몬 수용체의 의미와 역할에 대하여는 이미 잘 연구되어 예후인자로서 또는 치료방법 선택의 기준으로서 그 중요성이 인정되고 있으며 유방의 양성 증식성 질환에서도 상피세포내 ER 발현은 향후 유방암의 발생 위험을 예견하는데 의미가 있을 것으로 보고되고 있다¹⁾.

또한 ER 양성발현의 의미는 치료적인 측면에서 호르몬요법의 가능성을 제기해 주지만 지금까지 유방양성질환에서 이러한 수용체의 발현빈도나 의미에 대한 연구는 유방암에 비해 활발히 이루어지지 못하고 있었다. 이에 저자들은 양성 유방질환에서 스테로이드 수용체의 발현빈도를 조사하고 이러한 수용체 발현이 조직내 세포증식력과 어떠한 관계를 가지고 있는지를 관찰하여 양성유방종양에서의 스테로이드 수용체의 역할과 병리학적 의미를 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

전남대학교병원 외과에서 유방 양성종양의 진단으로 종양 적출술을 시술받은 여성환자들을 대상으로 임상기록을 검토하고 종양조직이 파라핀 표본으로 양호하게 보관되어 있어 면역조직학적 검사가 용이하였던 93명을 선택하였다.

2. 방 법

1) 호르몬수용체 검색방법

면역조직화학적 염색법으로 조직내 스테로이드 수용체의 존재 여부를 검색하였다.

파라핀 포매괴로 보관된 조직을 4 μ m 두께로 자른 후 일반적인 탈파라핀 과정과 가수과정을 거쳐서 phosphate buffered saline (0.01 mol/L, pH 7.6)으로 세척하였다. 그리고 정상염소혈청을 이용해 15분간 억제제를 시행하고 ER과 PR의 단클론성 항체(Zymed, San Francisco, USA) 들과 각각 30분간 반응시켰다. 대조군은 정상 백서혈청에 반응시킨 표본을 이용하

였으며 양성세포의 판정은 염색강도에 관계없이 핵질내 염색이 이루어진 경우로 하였고 양성세포가 전체 세포들 중 5% 이상이면 ER 또는 PR 양성으로 판정하였다.

2) 세포증식력 판정

유방조직의 증식력을 비교하기 위한 등급분류는 임의로 다음과 같은 기준을 이용하였다.

Grade I: 상피세포의 배열이 2-3층 이하인 경우

Grade II: 상피세포의 배열이 4-5층 이상인 경우

Grade III: 상피세포의 증식이 내강내를 가득찰 정도로 이루어져 solid 또는 cribriform 형태로 나타난 경우

3. 통계 분석

통계적 검증은 Fisher's exact test, log-linear model 그리고 Chi-square test를 이용하였고, $p < 0.05$ 이면 통계적 의의가 있는 것으로 판정하였다.

Table 1. Age distribution

Age	Number of Cases
-19	12
20-29	20
30-39	29
40-49	21
50-59	8
60-	3
Total	93

Table 2. ER expression according to menstruation status in patients with fibrocystic disease

	ER (+)	ER (-)	Total
Premeno	17	14	31
Postmeno	1	7	8
Total	18	21	39

$p=0.037$.

Table 3. ER expression according to menstruation status in patients with fibroadenoma

	ER (+)	ER (-)	Total
Premeno	29	19	48
Postmeno	3	3	6
Total	32	22	54

p=0.472.

Table 4. Relationship between ER expression and grade of proliferative activity in fibrocystic disease

Grade	I	II	III	Total
ER (+)	5	2	8	15
ER (-)	10	3	5	18
Total	15	5	13	33

p=0.369.

Table 5. Relationship between ER expression and grade of proliferative activity in fibroadenoma

Grade	I	II	III	Total
ER (+)	10	2	17	29
ER (-)	10	0	11	21
Total	20	2	28	50

p=0.470.

결 과

93명을 대상으로 하였고 이중 폐경 전 여성은 79명, 폐경 후 여성은 14명으로 폐경 전 여성이 대부분을 차지하였다. 조직학적 진단으로는 섬유낭종성 질환이 39명, 섬유선종은 54명이었으며 연령별 분포는 30대가 29명으로 가장 많았고 다음이 40대, 20대의 순이었다(Table 1).

섬유낭종성 질환에서 ER양성률은 46.2% (18/39), PR양성률 55.5% (10/18)였으며 이중 폐경 전 여성인 경우에는 ER 양성률이 54.8% (17/31)인데 비하여 폐경 후 여성에서는 14.3% (1/7)의 양성률로 폐경 전

Table 6. Relationship between steroid receptor expression and grade of proliferative activity in fibrocystic disease

Grade	I	II	III	Total
ER (+), PR (-)	3	3	2	8
ER (-), PR (-)	0	0	0	0
ER (-), PR (+)	1	0	2	3
ER (+), PR (+)	3	1	3	7
Total	7	4	7	18

p=0.9955.

Table 7. Relationship between steroid receptor expression and grade of proliferative activity in fibroadenoma

Grade	I	II	III	Total
ER (+), PR (-)	4	0	3	7
ER (-), PR (-)	0	0	0	0
ER (-), PR (+)	1	0	6	7
ER (+), PR (+)	6	1	8	15
Total	11	1	17	29

p=0.8454.

여성에서 더 많은 ER 양성률을 보였으며 통계적인 차이가 있었다(Table 2, 6).

섬유선종의 경우 ER 양성률은 59.3% (32/54), PR 양성률은 75.9% (22/29)였으며 이중 폐경 전 여성에서는 ER양성률이 60.4% (29/48)의 양성률을 보인 반면 폐경 후 여성에서는 50% (3/6)를 보여 의미있는 차이를 보이지 않았다(Table 3, 7).

또한 섬유낭종성 질환과 섬유선종에서의 ER 양성률에 있어서 섬유선종에서의 양성률이 많아 보였으나 통계적인 의의는 없었고(p=0.211), PR 양성률에 있어서도 섬유선종에서의 양성률이 많아 보였으나 역시 통계적인 의의는 없었다(p=0.147).

섬유낭종성 질환에서 ER 양성도에 따른 조직내 세포증식력을 비교하고자 하였는데 ER 양성발현 여부에 관계없이 상피세포의 증식이 이루어지고 있었다(Table 4).



Fig. 1. In fibrocystic disease, ER positive cells arranged evenly in 1 to 2 layers along the duct ($\times 200$).

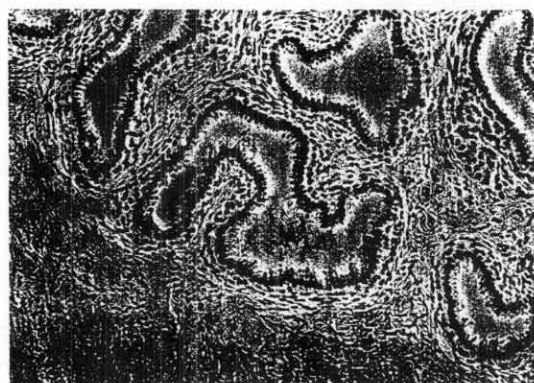


Fig. 2. In fibrocystic disease, PR positive cells arranged in a uniform and even distribution at the duct ($\times 200$).

섬유선종에서도 역시 ER 양성발현 여부에 관계 없이 상피세포의 증식이 이루어지고 있었다(Table 5).

섬유낭종성 질환과 섬유선종에서 ER과 PR의 양성발현이 조직내 상피세포들의 증식력과 어떠한 관계가 있는지 관찰하였는데 이들 수용체들의 발현과 증식력과는 의미있는 상관관계를 보이지 않았다(Table 6, 7).

고 안

면역조직화학적 염색법은 조직절편이나 세포의 항원을 검색해내고 국소화하는데 있어 아주 효과적

이고 강력한 검사법이 된다. 유방조직내 스테로이드 수용체의 발현 여부를 확인하는데 있어서도 스테로이드 결합력보다는 직접적인 항원인식에 기초한 면역조직화학 검사법으로 인해 최근들어 소량의 수용체가 존재하는 경우에서도 비교적 정확한 수용체 검사가 가능하게 되었다.

스테로이드 수용체에 대한 연구는 유방질환에서 아주 중요한 부분을 차지하고 있으며 특히 유방암에서는 유방암 발생에서의 역할에 대한 규명과 함께 치료방법을 선택하거나 예후를 결정하는 인자로서 잘 정립되어 있으나 상대적으로 양성 유방질환에서의 연구는 극히 미진한 실정이다. 양성 유방질환에서 스테로이드 수용체 발현빈도에 대한 연구 중 면역조직화학적염색법으로 검색하기 이전의 보고로서 Feherty 등²⁾은 양성 유방질환에서의 ER 발현이 41예 중 단지 3예에서만 있었다고 하였는데 이들은 모두 섬유선종으로 pericanalicular type이었고 발현이 없었던 다른 섬유선종과 비교한 결과 조직학적 차이점도 없었으며 악성변화의 징후도 없었다고 하였다. Netto 등³⁾의 보고에서도 양성 유방조직에서의 ER 양성률은 13.5%에 불과하였는데 결국 이러한 낮은 발현률은 세포질단백에 대한 saturation assay 또는 방사성 원소를 이용한 charcoal incubation technique 등의 ligand binding assays를 사용하였고^{2,4)} 상대적으로 유방조직내 상피세포의 밀집도가 낮아 실제보다 양성발현률이 떨어진 것으로 사료된다.

면역조직화학적 염색법에 의한 검색은 또한 동일 표본에서 다른 조직화학적 소견을 함께 관찰할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 따라서 본 연구에서는 유관상피세포에서의 수용체발현양상과 상피세포들의 증식상태를 동시에 관찰하려는 목적으로 면역조직화학적 염색법에 의한 검색을 선택하게 되었다. 면역조직화학적 염색에 의한 ER 양성세포의 판정에 있어서 확실히 핵에 염색이 이루어지면 중심부에만 약하게 염색이 이루어진 경우나 핵 전반적으로 강한 염색이 이루어진 경우 모두를 인정하자고 하였는데^{1,5)} 저자들도 염색의 강도에 관계없이 핵내 염색이 이루어진 세포를 양성세포로 판정하였다. 정상유방 조직에서 ER양성 세포들은 유관 또는 소엽에 단독 또는 집단으로 흩어져 있으면서 소엽에서의 염색도

가 유관에 비해 더 강한 것으로 관찰되고 소엽내에서는 중간상피세포층에 염색세포의 대부분이 몰려 있다고 알려져 있다⁶⁾. 그러나 이웃하고 있는 소엽간에도 염색의 일치성이 없으며 동일한 표본이더라도 절편에 따라 염색의 이질성이 발견되는 점들이 수용체 발현양성도를 객관적으로 판정하는데 문제가 된다^{7,8)}.

저자들은 섬유낭종성 질환과 섬유선종의 표본에서 ER 양성세포들의 분포형태를 관찰하였는데 유관 및 소엽에 걸쳐 국소적 양상과 집단적 양상의 두가지 형태를 모두 취하며 분포하였고 소엽이나 유관 등 장소에 따른 염색강도상의 차이는 뚜렷하게 구별하기 어려웠다. 그리고 증식된 층이 수개 이상인 경우에는 양성세포가 주로 내강에 가까운 층으로 분포하는 경향을 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

PR 발현 세포들은 ER 발현세포들에 비해 염색강도가 강하고 분포에 있어서도 좀더 균등하면서 광범한 양상을 보였으며 다층 배열인 경우에는 주로 내강쪽으로 분포하고자 하는 경향을 보였다(Fig. 2).

면역조직화학적 염색법에 따른 조직내 ER양성의 판정기준은 정량적 분석법과는 달리 시술자 및 시술기관에 따라 일정치 않지만 Karayiannakis 등⁹⁾은 염색강도에 관계없이 핵염색이 이루어진 세포가 전체 중 5%이상인 경우에 ER양성으로 판정하였고 저자들도 양성의 기준을 200 배율에서 관찰되는 상피세포 중 5% 이상의 양성염색 세포가 있으면 ER 양성으로 판정하였고 PR 역시 이러한 기준을 적용하여 판정하였다.

이론적으로 ER은 모든 정상유선에서 적지만 의미있는 양으로 존재할 것으로 추정되고 있으나¹⁰⁾ 실제 정상 유방조직에서 약 7%만이 면역조직화학적 염색상 estrogen 수용체(ER) 양성을 보이고 progesterone 수용체(PR)는 19%에서 양성을 보인다고 알려져 있다⁵⁾. 그리고 양성 유방질환이 있으면 스테로이드 수용체 양성발현률이 조금 더 높아져서 섬유낭종성 질환에서는 ER양성 16%, PR양성 31%로 보고되고 섬유선종의 경우에는 ER양성 44.5%, PR양성 55%로 보고되고 있다. Allegra 등¹¹⁾에 의하면 protamine sulfate assay방법으로 수용체 10 fmol/mg protein이상을 양성으로 설정한 경우 양성 유방질환

에서의 ER양성은 38%였으며 섬유선종(55%)이 섬유낭종성 질환(25%)이나 기타 양성질환(0%)에 비해 양성발현이 더 많았다고 하였다. 그리고 이러한 ER양성은 종양의 위치나 크기 등과는 관계가 없었지만 ER양성인 환자의 평균연령(26.9세)은 음성의 경우(36.4세)에 비해 더 젊었다고 하였다. 젊은 여성에서의 ER양성이 높은 이유는 젊은 여성의 유방조직이 풍부한 epithelial component를 가진 경향이 많기 때문일 것으로 추측된다.

Rosen 등¹²⁾은 ER양성의 비악성 유방종양은 모두 30세 이전의 연령에서 발견된 고도의 epithelial cellularity를 보인 섬유선종이었고 30%이하의 epithelial cellularity를 보인 예는 없었다고 하였다. ER의 과발현은 병적인 세포증식과 관련될 것으로 기대되었는데^{2,11,12-15)} 유관내암에서 ER양성률은 72%에 증가되고 있음을 볼때 이러한 가능성이 더욱 구체화된다⁹⁾.

악성종양에 비해 양성종양에서 ER 발현이 더 낮은 이유는 정상조직으로부터, 양성종양, 그리고 악성종양으로의 계속적인 단계화와 관련될 것으로 추측되고 ER 양성의 양성종양이 악성으로 더 잘 변화될 수 있다는 추측도 가능해진다.

저자들의 경우 섬유선종 질환에서의 ER 양성률은 59.2%로 기존의 보고와 유사한 수치를 보였으나 섬유낭종 질환에서는 양성률이 46.1%로 기존의 서구에서의 보고에 비해 더 높은 경향을 보였다.

또한 섬유선종에서의 스테로이드 수용체 양성률이 섬유낭종성 질환에 비해 더 높은 경향을 보이기는 하였으나 통계적인 의의는 없었다. 그러나 두 질환이 공히 폐경 전에 나타나는 경우 폐경 후에 비해 조직에서의 양성발현률이 더 높음이 특기되었으며 특히 섬유낭종성 질환에서는 통계적인 의의가 있었고 이러한 소견은 Allegra 등¹¹⁾의 보고와 유사하였는데 그들은 폐경 전 여성에서 양성종양의 ER 양성률이 43%인데 비하여 폐경 후 여성에서는 전혀 양성예가 없었다고 하였다. 따라서 폐경 전 여성에서 섬유낭종성 변화가 이루어지기 위한 조건에 ER이 중요한 역할을 담당할 것으로 사료된다. 국내에서 양성 유방질환만을 대상으로 한 스테로이드 수용체 검색보고는 드문데 성 등¹⁶⁾은 양성 유방종양에서 면역조직화학적 염색법에 의한 ER발현여부를 조사한 결과

양성반응이 유방암에 비해 보다 국소적으로 나타나고 염색의 강도가 약했다고 하였다.

박 등¹⁷⁾은 5예의 양성유방종양을 검색하였는데 그 중 2예에서 ER 양성이고 PR 양성은 전례에서 나타났다고 하였으나 이에 따른 임상적 조직학적 의미는 부여하지 못하였다.

PR의 합성이 estrogen-ER DNA 결합의 결과에 의한다는 사실은 이미 잘 알려져 있으며^{18,19)} 폐경 전 및 폐경 후 여성의 유방상피세포에서 정상적인 수용체 발현 양상은 PR 양성으로서 나타나지만 ER은 이에 비해 상대적으로 그 발현빈도가 낮고 함량에서도 더 적은 수치를 보인다고 알려져 있다²⁰⁾.

본 연구에서도 섬유낭종성 질환과 섬유선종에서 공통 PR 양성률이 ER 양성률보다 더 높음을 확인할 수 있었다. 그러나 유방암의 경우 이러한 양상은 반전되어지기 때문에 PR 발현의 감소가 역분화단계와 호르몬 수용체 발현의 정상적인 조절능력이 소실됨과 관계되어진다고 할 수 있겠다.

Khan 등¹⁾에 의하면 유방상피세포에 ER 양성의 소견을 가진 여성에서 유방암 발생의 odds ratio가 대조군의 6.5배를 보여 유방 양성질환에서의 수용체 발현과 유방암 발생의 위험성과의 관련성을 주장하였다.

본 연구에서는 단지 양성질환 조직에서의 스테로이드 수용체의 발현양상만을 관찰하였으나 향후 수용체 양성을 보였던 환자를 대상으로 유방암 발생여부에 대한 정기적인 추적관찰을 시행할 예정이다. Toth 등²¹⁾은 위축성 또는 비증식성 섬유낭종성 질환 조직에서는 스테로이드 수용체 음성이 많았으나 증식성 질환 특히 방사성 반흔, 유관 또는 소엽의 비정형 상피종 등 종양전단계로 알려진 질환조직에서는 수용체 양성을 보였다고 하면서 암전구질환에서의 호르몬 영향력에 대한 이론적 근거와 섬유낭종성 질환에서 항스테로이드 치료의 성공가능성에 대하여 보고하였다.

또한 경구 피임약을 복용하고 있는 여성에서 양성유방질환의 빈도가 낮다는 것도 결국 경구피임약에 함유되어 있는 에스트로겐과 ER과의 상호작용에 의한 것으로 볼때 ER 양성을 보이는 양성유방질환에서 Tamoxifen과 같은 항에스트로겐약제의 사용도

충분히 고려해 볼 수 있을 것으로 주장하였다. 유방암에서는 호르몬요법에 대한 객관적 반응도를 결정하는데 있어 ER과 PR 양성세포 발현률의 한계점을 계산한 결과 50%로 보고하고 있는데^{8,22)} 아직 양성유방질환에서는 이러한 지침이나 항호르몬 요법의 적용여부 자체에 대한 근거도 아직 설정되어 있지 않다.

본 연구의 결과에 근거하면 섬유낭종성 질환이나 섬유선종과 같은 양성 유방질환은 ER 또는 PR 양성여부에 관계없이 유방상피세포의 증식이 이루어지고 있었기 때문에 유방 양성질환에서 항에스트로겐 요법의 적용에 대해서 긍정적인 결론을 내리기가 어려웠다. 그러나 조직내 스테로이드 수용체 양성여부를 일률적으로 판정하여 조사하였기 때문에 수용체양성세포들의 발현비율에 따른 호르몬 요법의 효과여부에 대해서는 향후 추가적인 분석이 필요할 것으로 사료되었다.

결 론

양성 유방질환에서 조직내 ER 발현 및 PgR 발현과 조직 병리학적 소견 특히 세포증식력과 연관성 여부를 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 대상환자는 93예로서 섬유낭종성 질환 39예와 섬유선종 54예였다.

2) 스테로이드 수용체 양성률은 섬유선종(ER: 59.2%, PR: 75.9%)에서 섬유낭종성 질환(ER: 46.1%, PR: 55.5%)에 비해 더 높은 경향을 보였으나 통계적인 의의는 없었다.

3) 폐경 전 섬유낭종성 질환에서는 ER 양성률(54.8%)이 폐경 후(2.5%)에 비해 유의하게 높았지만, 섬유선종에서 폐경여부에 따른 ER 양성률의 차이는 없었다.

4) 조직내 ER과 PgR의 양성발현과 유관세포의 증식력과 관계에서는 유의있는 관련성을 확인할 수 없었다.

결론적으로 섬유낭종성 질환과 섬유선종 조직은 많은 예에서 의미있는 양의 스테로이드 수용체양성 세포들을 보유하고 있는 것으로 확인되었으나 이리

한 양성 유방질환 조직에서의 수용체 양성발현과 유관상피세포들의 증식력사이에 의미있는 연관성은 발견할 수 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Khan SA, Rogers MAM, Obando JA, Tamsen A: Estrogen receptor expression of benign breast epithelium and its association with breast cancer. *Cancer Res* 54:993-997, 1994
- 2) Feherty P, Farrer-Brown G, Kellie AE: Oestradiol receptors in carcinoma and benign disease of the breast: an in vitro assay. *Br J Cancer* 25:697-710, 1971
- 3) Netto GJ, Cheek JH, Zachariah NY, Romer JC, et al: Steroid receptors in benign mastectomy tissue. *Am J Clin Pathol* 4:14-17, 1990
- 4) Wittlitt JL, Hilf R, Brooks F, Savlov ED, et al: Specific estrogen-binding capacity of the cytoplasmic receptor in normal and neoplastic breast tissues of humans. *Cancer Res* 32:1983-1992, 1971
- 5) Peterson OW, Hoyer PE, Van Deurs B: Frequency and distribution of estrogen receptor positive cells in normal, non-lactating human breast tissue. *Cancer Res* 47:5748-5751, 1987
- 6) Fabris G, Marchetti E, Marzola A, Bagni P, et al: Pathophysiology of estrogen receptors in mammary tissue by monoclonal antibodies. *J Steroid Biochem* 27:171-176, 1987
- 7) Carpenter C, Georgiade G, McCarty KS Sr, McCarty KS Jr: Immunohistochemical expression of estrogen receptor in normal breast tissue. *Proc R Soc Edinb* 95B:959-966, 1989
- 8) Ricketts D, Turnbull L, Ryall G, Bakhshi R, et al: Estrogen and progesterone receptors in the normal female breast. *Cancer Res* 51:1817-1822, 1991
- 9) Karayiannakis AJ, Bastounis EA, Chatzigianni EB, Makri GG, et al: Immunohistochemical detection of oestrogen receptors in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 22:578-582, 1996
- 10) Hawkins RA, Hill A, Freedman B: A simple method for the determination of oestrogen receptor concentrations in breast tumors and other tissues. *Clin Chim Acta* 64:203-210, 1975
- 11) Allegra JC, Lippman ME, Green L, Barlock A, et al: Estrogen receptor values in patients with benign breast disease. *Cancer (Phil)* 44:228-231, 1979.
- 12) Rosen IPP, Menendez-Botet CJ, Nisselbaum JS, Urban JA, et al: Pathological review of breast lesions analysed for estrogen receptor protein. *Cancer Res* 35:3187-3194, 1975
- 13) Giani C, D'Amore E, Delarue JC, Mouriesse H, et al: Estrogen and progesterone receptors in benign breast tumors and lesions: relationship with histologic and cytologic features. *Int J Cancer* 37:7-10, 1986
- 14) Brentani MM, Franco EL, Oshima CT, Pacheco MM: Androgen, estrogen and progesterone receptor levels in malignant and benign breast tumors: a multivariate analysis approach. *Int J Cancer* 38:637-642, 1986
- 15) Martin PM, Kuttan F, Serment H, Mauvais-Jarvis P: Studies on clinical, hormonal and pathological correlations in breast fibroadenomas. *J Steroid Biochem* 9:1251-1255, 1978
- 16) 성석용, 임현목, 류재형: 유선질환에서 estrogen 및 progesterone 수용체에 관한 면역조직화학적 연구. *대한외과학회지* 41:29-36, 1991
- 17) 박일영, 정상설, 김인철: 한국여성의 유방종괴의 estrogen 수용체 및 progesterone 수용체. *대한외과학회지*. 30:15-22, 1986
- 18) Sherman MR, Corval PL, O'Malley BW: Progesterone binding components of chick oviduct. *J Biol Chem* 245:6085-6096, 1972
- 19) Faber LE, Sandmann ML, Stavely HE: Progesterone binding proteins of rat and rabbit uterus. *J Biol Chem* 247:5648-5649, 1978.
- 20) Clark GM, McGuire WL: Progesterone receptors and human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 3:157-163, 1983
- 21) Toth J, De Sombre ER, Greene GL: Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in benign breast disease. *Zentralbl Pathol* 137:227-232, 1991
- 22) McClelland R, Berger U, Miller L, Powles T, et al:

Immunocytochemical assay for ER in patients with
breast cancer, relationship to a biochemical assay

and to overcome of therapy. J Clin Oncol 4:1171-
1176, 1986
