

유방암조직에서 면역조직화학적 검색과 효소면역 검색에 의한 호르몬 수용체의 비교분석

고려대학교 의과대학 일반외과학교실 및 병리학교실¹

조용걸 · 배정원 · 임준원 · 이은숙 · 이재복 · 김한겸¹ · 구범환

= Abstract =

Analysis of Hormone Receptor between IHC and EIA in Breast Cancer

Yong Geul Joh, M.D., Jeoung Won Bae, M.D., Jun Won Um, M.D.,
Eun Sook Lee, M.D., Jae Bok Lee, M.D., Han Kyeom Kim, M.D.¹
and Bum Hwan Goo, M.D.

Department of Surgery and pathology¹, Korea University College of Medicine

Purpose: This study was prospectively carried out to determine the concordance between the immunohistochemical assay (IHC) and the enzyme immunoassay (EIA) assessing estrogen-receptor (ER) and progesteron receptor (PR) in breast cancer tissues. **Materials and Methods:** Breast carcinoma tissues were obtained from 36 patients. Hormonal receptors were determined by IHC assay using polyclonal antimouse antibody and by EIA. The concordance between two methods and the concordance according to in age, tumor size, stage, and lymph node metastasis of breast cancer patients were analysed. **Results:** The concordant rate of ER status was 88.9% between IHC and EIA. ER-IHC(+)/EIA(-) were 3 cases and ER-IHC(-)/EIA(+) was 1 case. ER-positive was 63.9% in IHC and 53.8% in EIA. The concordant rate of PR status was 86.1% between IHC and EIA. PR-IHC(+)/EIA(-) were 4 cases and PR-IHC(-)/EIA(+) was 1 case. PR-positive was 61.1% in IHC and 52.8% in EIA. There was high concordance (76.2-100%) in age, tumor size, stage, and lymph node metastasis. **Conclusions:** There was high concordance between immunohistochemical assay and enzymeimmunoassay determining estrogen and progesteron receptors in the breast cancer. The IHC assay appears to be a reasonable substitute for the EIA to determine hormonal receptors. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 1999;2:159~166)

Key Words: Breast neoplasm, Hormone receptor, Immunohistochemical assay, Enzyme immunoassay

연락처: 배정원, 136-705, 서울시 성북구 안암동 5가 126-1
고려대학교 의과대학 부속안암병원 일반외과
Tel: 02-920-5305, Fax: 02-920-5303
E-mail: kujwbae@unitel.co.kr

※ 본 연구는 1998년도 고려대학교 의과학연구소 연구비의 지원으로 이루어진 것임.

서 론

유방암 치료에는 수술적요법, 화학요법, 방사선요법, 호르몬요법, 면역요법 등이 현재 이용되고 있다. 특히 수술 후 보조요법은 유방암 조직에서 호르몬

수용체의 존재 유무가 치료방법과 약제의 선택에 중요한 역할을 한다. 유방암 조직에서 호르몬 수용체를 검색하는 방법으로는 1970년 Korrenman과 Fanner¹⁾가 방사선동위원소를 이용한 결합반응으로 생화학적 검사법(Dextran-coated charcoal titration Assay, DCC)을 소개하여 널리 사용되어 오다가 1990년 이후에 호르몬 수용체 단백질에 대한 크론항체의 사용으로 직접항원을 인식하는 것이 가능해져 효소면역검색(Enzyme immunoassay, EIA)과 면역조직화학적검색(Immunohistochemical assay, IHC)이 함께 사용되고 있다. 정량분석방법은 신선조직이나 동결조직을 이용하고 특수기계를 이용하여 검색하기 때문에 제한적으로 사용되었다. 면역조직화학적 방법은 적은 조직에서도 측정이 가능하고, 동결조직, 파라핀 포매조직, 세침흡입검출물, 종양 삼출액에서도 측정이 가능하며 호르몬의 수용체 분포를 조직분화도와 함께 볼 수 있다는 장점을 가지고 있다.

본 연구는 유방암 동일조직에서 효소면역 검색법과 면역조직화학적 검색법을 이용하여 호르몬 수용체를 검색하여 두 방법간의 결과의 일치율을 알아보고, 유방암의 다른 예후 인자들 즉 연령, 종양의 크기, 병기, 림프절 전이상태에 따른 두 검사간 결과 일치율을 살펴보았다.

재료 및 방법

1. 재 료

고려대학교 부속병원에 1995년에 입원하여 유방암으로 판명된 환자 중 호르몬 수용체 측정에 충분한 유방암조직 채취가 용이하였던 36명을 대상으로 하였고 모두 여자 환자였다. 조직학적 유형은 모두 침윤성 유방암이었다. 수술 전 유도화학 요법과 방사선요법을 받은 환자는 본 연구 대상에서 제외하였다. 종양의 크기, 병기, 림프절 전이 상태 등은 수술 후 병리조직검사 결과를 이용하여 분류하였다.

2. 방 법

수술 중 유방암 조직 일부를 채취하여 불필요한 지방과 피사조직을 제거한 후 -80℃에 검사시까지 보관하였다가 효소면역검색에 이용하였고, 면역조

직화학적 검색은 파라핀 포매 조직을 이용하였다.

1) 면역조직화학적 검색

파라핀에 포매된 암조직을 절편한 후 다크론항체(polyclonal antimouse antibody, Novocastra Co.)를 이용하여 면역조직화학적 염색의 준비 과정을 거쳐 검색하였다. 즉 파라핀 포매조직을 5 μ m 두께로 절편한 후 xylene으로 탈 파라핀 시킨 다음 100%, 90%, 80%, 70% 에탄올에 함수 시킨다. Ethanol-H₂O₂ 용액으로 처리한 다음 phosphate buffer saline (PBS)로 세척한다. 내재성 비특이적 반응을 차단하기 위하여 정상 혈청을 가한 후 실온에 20분간 방치한다. 이차항체로 biotinylated antirat antibody를 사용하였고 PBS로 20분씩 3회 세수한 후 streptavidin biotinylated peroxidase complex를 반응시킨 후 diaminobenzidine 용액으로 발색 시킨 후 hematoxyline으로 대조염색 하였다. 판독은 핵이 갈색으로 염색된 정도를 분석하여 10% 이상 염색된 경우를 양성, 10% 이하로 염색된 경우를 음성으로 판정하였다.

2) 효소면역 검색

냉동보관된 검체를 잘게 자른 후 homogenizer (1 mM monothioglycerol과 함께 10배 volume의 Tris-EDTA-Molybdatbuffer)로 마쇄하여 1시간동안 원심 분리한 후 상층액인 cytosol을 얻었다. cytosol 내의 단백질의 농도를 Lowry's method로 구하고 그 용액과 Abbott ER (PR)-EIA monoclonal kit를 4℃에서 18시간 incubation하고 세척한 후 0.01 μ g/ml 단백질 농도를 갖는 horseradish peroxidase와 함께 37℃에서 60분간 incubation 하고 다시 세척 한 후 ortho-phenyldiamine, hydrogen peroxidase와 반응 후 다시 1N sulphuric acid를 가한 후 반응을 450nm (BRIO, Italy)에서 광학분석하여 호르몬 수용체의 함량을 측정 한 후 다음과 같이 계산한다. fmol ER (PR)/ml Cytosol \div mg Protein/ml Cytosol. 보고는 수치로 하여 10 fmol/mg protein 이상일 때 수용체 양성으로 하였다.

3) 통계학적 분석

SPSS WIN 8.0을 이용하여 Chi-square test에서

Phi-coefficient와 Kendall's tau-c, Kappa값을 얻어 두 검사간의 일치성을 교차분석 하였다.

결 과

1. IHC와 EIA간의 호르몬 수용체의 일치율

ER 표출은 IHC에서 23예(63.9%) EIA에서 21예(53.8%)에서 양성이었으며, ER양성 20예, 음성 12예에서 두 방법간의 결과가 일치하여 일치율 88.9%로 통계적으로 의의가 있었다($p<0.0001$)(Table 1). PR 양성은 IHC와 EIA에서 각각 22예(61.1%), 19예(52.8%)였으며 두 방법간의 결과가 일치하는 예는 PR양성이 18예, 음성이 13예로 일치율 86.1%로 역시 통계적으로 의의가 있었다($p<0.0001$)(Table 2).

2. 위험인자별 IHC와 EIA 방법에 의한 ER 결과 비교

연령에 따른 ER 양성은 50세 미만에서는 IHC 11예(57.9%), EIA 11예(57.9%)였고, 50세 이상에서는 IHC 12예(70.6%), EIA 10예(58.8%)로 두 방법간의 ER 일치율은 50세 미만에서 89.5% (Kappa=0.784, $p=0.001$), 50세 이상에서 88.2% (Kappa=0.772, $p=0.001$)로 의의가 있었다. 종양의 크기에 따른 두 방법간의 ER결과의 일치율은 T1에서 76.2% (Kappa=0.366, $p=0.164$), T2에서 100% (Kappa=1, $p<0.0001$), T3에서 100%를 보였다. 병기에 따른 두 검사간의 ER 일치율은 병기 I, II, III에서 83.3% (Kappa=0.657, $p=0.025$), 89.5% (Kappa=0.791, $p<0.0001$), 100%로 통계적으로 유의하였다. 림프절 전이에 따른 두 방법간의 ER 일치율은 림프절 전이가 없는 경우 87.0% (Kappa=0.738, $p<0.0001$), 1-3개인 경우

Table 1. Concordance between ER-IHC and ER-EIA

ER-IHC/ER-EIA	Positive	Negative	Total (%)
Positive	20	3	23 (63.9)
Negative	1	12	13 (39.1)
Total (%)	21 (58.3)	15 (41.7)	36 (100)

Phi-coefficient=0.772
 $p<0.0001$
 concordance rate=88.9%
 TAU-C=0.731
 Kappa=0.767

Table 2. Concordance between PR-IHC and PR-EIA

PR-IHC/PR-EIA	Positive	Negative	Total (%)
Positive	18	4	22 (61.1)
Negative	1	13	14 (38.9)
Total (%)	19 (52.8)	17 (41.2)	36 (100)

Phi-coefficient=0.729
 $p<0.0001$
 concordance rate=86.1%
 TAU-C=0.710
 Kappa=0.719

Table 3. ER Concordance between IHC and EIA according to Risk Factors

	ER-IHC(+)(%)	ER-EIA(+)(%)	concordance rate(%)	p value
Age				
<50	11/19 (57.9)	11/19 (57.9)	89.5	0.001
≥50	12/17 (70.6)	10/17 (58.8)	88.2	0.001
Tumor size				
T1	9/13 (69.2)	7/13 (53.8)	76.2	0.164
T2	13/21 (61.9)	13/21 (61.9)	100.0	<0.0001
T3	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	100.0	
Stage				
I	7/12 (58.3)	7/12 (58.3)	83.3	0.025
II	11/19 (57.9)	9/19 (47.4)	89.5	<0.0001
III	5/5 (100.0)	5/5 (100.0)	100.0	
LN metastasis				
0	14/23 (60.9)	13/23 (56.5)	87.0	<0.0001
1-3	5/8 (62.5)	4/8 (50.0)	87.5	0.28
4-	5/5 (100.0)	5/5 (100.0)	100.0	

87.5% (Kappa=0.775, p=0.28), 4개 이상인 경우 100%로 1-3개 림프절 전이의 경우 통계적 의의가 없었다(Table 3).

3. 위험인자별 IHC와 EIA 방법에 의한 PR결과 비교

연령에 따른 두 방법간의 PR 일치율은 50세 미만에서는 89.5% (Kappa=0.789, p=0.001), 50세 이상에서는 88.2% (Kappa=0.638, p=0.005)로 의미 있게 결과가 일치하였다. 종양의 크기에 따른 두 방법간의 PR 일치율은 T1에서 84.6% (Kappa=0.649, p=0.012), T2에서 85.7% (Kappa=0.715, p=0.001), T3에서 100%였다. 병기에 따른 두 방법간의 PR 일치율은 병기 I에서 83.3% (Kappa=0.676, p=0.013), 병기 II에서 84.2% (Kappa=0.689, p=0.003), 병기 III에서는 100%였다. 병기 III에서는 100%의 일치율을 보이고 도 수가 적어 통계적으로 의의를 구할 수가 없었다. 림프절 전이에 따른 PR 일치율은 림프절 전이가 없는 경우, 1-3개인 경우, 4이상인 경우 각각 78.3% (Kappa=0.569, p=0.005), 87.5 (Kappa=1.0, p=0.005), 100%였다(Table 4).

고 찰

유방암 환자에서 항에스트로겐 치료에 대한 결과는 보고자에 따라서 다소 차이는 있으나 일반적으로 유방암조직이 호르몬 수용체가 양성인 경우 60-70%에서, 음성인 경우는 10% 미만인 경우에서 좋은 반응을 얻고있다²⁾. 따라서 유방암 조직 내 호르몬 수용체의 존재 여부는 유방암 환자의 예후와 치료방향을 결정하는데 중요한 역할을 담당하고 있어 호르몬 수용체의 존재유무에 대해 간단하고 쉬우면서 정확한 결과를 얻기 위하여 1970년 이후 지속적으로 측정 방법을 연구해오고 있다.

호르몬 수용체를 측정하는데 있어서 종래에 시행되었던 생화학적 방법들은 신선한 조직이나 동결조직만을 이용할 수 있었고, 검색하는데 특수기구를 필요로 하며, 가격이 비싸고 검색과정이 복잡하여 일반적으로 사용하는데 제한 요소들이 있었다^{3,5)}. King과 Greene⁶⁾에 의해 에스트로겐 수용체에 대한 단일클론항체가 만들어지고 Greene과 Press⁷⁾에 의해 프로게스테론 수용체의 단일클론항체가 만들어짐으로써 스테로이드 수용체의 직접확인에 기초를 둔 효소면역 검색이 가능하게 되었다.

Table 4. PR Concordance between IHC and EIA according to Risk Factors

	PR-IHC(+)(%)	PR-EIA(+)(%)	concordance rate (%)	p value
Age				
<50	10/19 (52.6)	10/19 (52.6)	89.5	0.001
≥50	12/17 (70.6)	9/17 (52.9)	88.2	0.005
Tumor size				
T1	10/13 (76.9)	8/13 (61.5)	84.6	0.012
T2	11/21 (61.9)	10/21 (61.9)	85.7	0.001
T3	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	100.0	
Stage				
I	7/12 (58.3)	5/12 (41.7)	83.3	0.013
II	10/19 (52.6)	9/19 (47.4)	84.2	0.003
III	5/5 (100.0)	5/5 (100.0)	100.0	
LN metastasis				
0	12/23 (52.2)	9/23 (39.1)	78.3	0.005
1-3	5/8 (62.5)	5/8 (62.5)	87.5	0.005
4-	5/5 (100.0)	5/5 (100.0)	100.0	

생화학적 검색방법 중 하나인 효소면역검색은 세포질내의 호르몬 수용체와 결합하는 클론항체를 사용하는 방법으로 최소한 200 mg의 신선한 암 조직을 필요로 하며, 괴사된 조직을 이용하거나 환자 체내에 스테로이드가 높은 상태일 때는 위 음성을 나타낼 수 있다. 또한 효소면역검색은 조직을 분쇄하는 과정을 거치게 되어 세포의 형태 유지가 어려워 종양내 수용체 분포에 대한 이질성의 정도를 평가하는 것은 불가능하다. 그러나 최근에 많이 이용되고 있는 면역조직화학적 검색은 1981년 Hue⁸⁾에 의하여 처음 소개된 방법으로 유방암 세포핵에 존재하는 호르몬 수용체의 단백질과 결합하는 클론항체를 이용하는 방법으로, 동결조직이나 파라핀 포매조직, 세침흡입 세포와 같은 소량의 검체물에도 사용이 가능하고, 체내 에스트로겐과 항에스트로겐 수치나 호르몬 수용체 결합단백질의 존재에도 영향을 받지 않으며, 유방암조직내 호르몬 수용체의 heterogeneity, 호르몬 수용체 자체의 heterogeneity 등을 알 수 있다는 장점이 있는 반면, 염색상태에 대한 주관적 판단과 세침흡입 세포검사를 비롯한 작은 양의 조직을 염색하는 경우 염색의 분포가 일정하지 않은 경우 위 음성을 초래할 수도 있다는 단점이 있다⁹⁻¹²⁾. 본 연구에서는 파라핀 포매조직을 이용하여 IHC검색을 하였

고, 신선동결조직을 이용하여 EIA 검사를 하였다.

도 등¹³⁾은 파라핀 포매조직을 이용한 ER-IHC 양성율은 42.2% 반면에 Kaldjian 등¹⁴⁾은 66%, Anderson 등¹⁵⁾은 59%로 차이를 보이고 있다. 동결조직을 이용한 ER-IHC 양성율은 Hurlimann 등¹⁶⁾은 73%, Tesch 등¹⁷⁾은 74%라 하였다. 이러한 결과의 차이는 파라핀 포매과정에서 면역활동성의 감소가 나타나는 것이라고 Press와 Schwartz¹⁸⁾가 보고하였다. De Negri 등¹⁹⁾은 ER-EIA 양성율 72%, PR-EIA 양성율 53%로 보고하였다. 본 연구에서는 ER-IHC 에서 63.9%로 도 등¹³⁾의 보고 보다는 높았고 Kaldjian 등¹⁴⁾과 Anderson 등¹⁵⁾의 결과와 유사하게 나타났다. ER-EIA에선 양성율이 58.3%, PR-EIA에선 52.8%로 나와 De Negri 등¹⁹⁾과 다소 차이가 있었다.

효소면역검색과 면역조직화검색간의 상관성은 보고자에 따라 차이를 보이지만 이 두 방법간의 결과에 있어 90%의 일치율과 10%의 불일치율을 보고하고 있다^{10,19-21)}. 강 등²²⁾은 효소면역법에 의한 에스트로겐 수용체의 수치가 높을수록, 면역조직화염색법에 의한 양성도가 높은 것으로 관찰되었고 조직 분화도가 낮을수록 에스트로겐 수용체의 수치가 높은 것으로 나타났다. De Negri 등¹⁹⁾은 두방법간의 ER 일치율을 84.5%, PR 일치율을 74%로 보고하면

서 두 방법의 결과간에 좋은 상관성을 가지고 있다고 하였고 두 방법간의 결과에 대한 불일치는 ER-IHC(+)이면서 ER-EIA(-) 5.9%, ER-IHC(-)이면서 ER-EIA(+)는 9.6% PR-IHC(+)이면서 PR-EIA(-) 11%, PR-IHC(-)이면서 PR-EIA(+)는 16%로 보고하였고 Mint 등¹⁰⁾은 두 검사간 ER 일치율은 90.8%, PR 일치율은 90.9%로 보고하였다. 본 연구에서는 ER 일치율은 88.9%, PR 일치율은 86.1%였고, 결과가 일치하지 않은 경우는 ER-IHC(+)/ER-EIA(-)은 2.7%, ER-IHC(-)/ER-EIA(+)는 8%, PR-IHC(+)/PR-EIA(-)는 2.7%, PR-IHC(-)/PR-EIA(+)은 11.1%였다. 이러한 불일치의 원인으로는 첫째로 암조직내 종양 세포의 농도차이를 들수있으며, 둘째로 암조직에서 수용체 표출의 이질성, 셋째로 암조직이 아닌 암 주위조직이 혼합되었을 가능성을 들 수 있다^{10,19,23)}.

Chariyaleritssak 등²⁵⁾은 유방암 조직에서 ER(+)은 36.1%, PR(+)은 45.8%로 환자의 연령, 종양의 크기, 림프절 전이 수와는 상관관계가 없다고 한 반면에 de Mascarel 등²⁶⁾은 938명을 대상으로 IHC와 DCC의 검색 결과 비교에서 ER(+)은 IHC에서 75%, DCC에서 73%로 두 검사간 일치율은 87.2%로 종양의 크기와 림프절 전이상태와 밀접한 상관성이 있다고 하였다. 고 등²⁷⁾은 유방암 59예에서 DCC와 IHC로 ER을 검색한 결과 두 방법간의 일치율은 76.3%로 핵 등급과 림프절 전이상태 등과는 상관관계가 있었고, 조직학적 분화도, 환자의 연령, 종양의 크기 및 종양의 진행시기와는 무관하였다고 하였다. Stierer 등²⁸⁾의 보고에 의하면 ER-ICA와 ER-DCC의 일치율은 84%로 조직학적 분화도, 폐경상태와는 연관성이 있었으나, 종양의 크기와 림프절 전이상태와는 연관성을 보이지 않았다고 하였다. 본 연구에서는 IHC와 EIA 검색 결과에서 두 방법간의 일치성에서 ER은 연령과 병기에서 유의 하였으나 종양의 크기와 림프절 전이상태에서는 일치성이 없었고, PR에서는 연령, 종양의 크기, 병기, 림프절 전이상태에서는 두 검사간의 일치성이 의의가 있었다.

결론

36예의 유방암조직을 이용하여 면역조직화학적

검색과 효소면역검색으로 암 조직 내 호르몬 수용체를 측정하여 결과를 연령, 종양의 크기, 병기, 림프절 전이 상태에 따라 두 방법간의 결과의 일치도를 분석하였다. 두 방법간의 ER 일치율은 88.9%, PR 일치율은 86.1%로 통계적 의의를 보였고 두 방법간의 에스트로겐 표출은 연령과 병기에서 의의성이 있게 결과가 일치하였으나 종양의 크기와 림프절 전이 상태에 따서는 대상 예가 적은 것에 기인하여 다소 통계학적인 유의성이 없었다. 그러나 두 방법간의 프로게스테론 수용체 표출은 연령, 종양의 크기, 병기, 림프절 전이 상태에 따라서 모두 유의성이 있게 결과가 일치함을 알 수 있었다. 분석된 숫자가 적어 결론 내리기는 어려우나 유방암조직내 호르몬 수용체를 검색하는데 있어서 효소면역검색 결과와 비교하여 통계적으로 유용한 일치율을 보이면서, 적은 조직으로도 측정이 가능하고, 검색방법이 비교적 간편한 면역조직화학적 검색이 임상에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Korenman SG, Faner H: Specific estrogen binding of the cytoplasm of human breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 30:639, 1970
- 2) Wittliff J: Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 53:630, 1984
- 3) Wilbur DC, Willis J, Mooney RA, Moynes R, et al: Estrogen and Progesterone receptor detection in archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue from breast carcinoma: a comparison of immunohistochemistry with the dextran-coated charcoal assay. *Mod Pathol* 5:79, 1992
- 4) Tesch M, Shawwa A, Henderson R: Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor stains in breast cancer. *Am J Pathol* 99:8, 1993
- 5) Pertschuk LP, Kim Y-D, Axiotis CA, Braverman AS, et al: Estrogen receptor immunocytochemistry. *J Cell Biochem(suppl)* 19:134, 1994
- 6) King WJ, Greene GL: Monoclonal antibodies localize estrogen receptor in the nuclei of target

- cells. *Nature* 307:745, 1984
- 7) Greene GL, Press MF: Immunocytochemical evaluation of estrogen receptor and progesterone receptor in breast cancer. In: Ceriani RL, ed. *Immunological approaches to the diagnosis and therapy of breast cancer*. New York: Plenum Press, 1987, p119
- 8) Hue SM, Raine L, Faber H: The use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase technique: A comparison between ABC and unlabelled antibody (PAP) procedure. *J Histochem Cytochem* 29:577, 1981
- 9) Burtles CA, Ashwood ER: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed, WB Saunders, New York, 1999, p742
- 10) Mink D, Hollaender M, von Tongelen B, Vilena-Heinsen C, et al: Demonstration of estrogen and progesterone receptors in breast cancers with monoclonal antibodies. Different results with enzyme immunoassay and immunohistochemical methods. *Eur J Gynecol Oncol* 16:81, 1995
- 11) De Sombre ER, Thorpe SM, Rose C, Blough RR, et al: Prognostic usefulness of estrogen receptor immunocytochemical assays for human breast cancer. *Cancer Res. Supp.*, 46:425, 1986
- 12) Kinsel LB, Szabo E, Greene GL, Konrath J, et al: Immunocytochemical analysis of estrogen receptors as a predictor of prognosis in breast cancer patients: comparison with quantitative biochemical methods. *Cancer Res* 49:1052, 1989
- 13) 도화봉, 박성준, 임현묵, 박성일 등: 유방암 환자에서 에스트로겐과 프로게스테론 수용체의 면역조직화학 연구 및 수용체 상태와 조직학적 핵분화도와와의 관계. *외과학회지* 46(6):931, 1994
- 14) Kaldjian EP, Jin L, Davenport RD, Lloyd RV: Immunohistochemical analysis of hormone receptors, tumor vascularity, and proliferative activity in paraffin-embedded sections of breast carcinoma tissues. *Appl Immunohistochem* 1:31, 1993
- 15) Anderson J, Ørntoft T, Poulsen HS: Semi-quantitative oestrogen receptor assay in formalin-fixed paraffin sections of human breast cancer tissue using monoclonal antibodies. *Br J Cancer* 53:691, 1986
- 16) Hurlimann J, Gebhard S, Gomez F: Estrogen receptor, progesterone receptor, pS2, ERD5, HSP27, and cathepsin D in invasive ductal breast carcinomas. *Histopathology* 23:239, 1993
- 17) Tesch M, Shawwa A, Henderson R: Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone status in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 99:8, 1993
- 18) Press MR, Schwartz AM: *Prognostic markers in breast cancer: laboratory analysis of breast biopsies*. San Francisco, CA: United States and Canadian Academy of Pathology, 1994
- 19) Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, et al: Estrogen receptors in 699 primary breast cancers: a comparison of immunohistochemical and biochemical methods. *Breast Cancer Res Treat* 34:221, 1995.
- 20) Fockens JA, Portengen H, van Putten W. LJ, Peter HA, et al: Prognostic value of estrogen and progesterone receptors measured by enzyme immunoassay in human breast tumor cytosols. *Cancer Res* 49:5823, 1989.
- 21) Hana W, Mobbs BG: Comparative evaluation of ER-ICA and immunoassay for quantitation of estrogen receptors in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 91:182, 1989
- 22) 강병철, 오기근, 김재근, 정우화 등: 유방암 환자의 효소면역법과 면역조직화학법에 의한 호르몬수용체, 조직학적 분화도 및 유방촬영술소견과의 상관관계. *대한암학회지* 29:53, 1997
- 23) Sklarew RJ, Bodmer SC, Pertschuk LP: Quantitative imaging of immunocytochemical (PAP) estrogen receptor staining patterns in breast cancer sections. *Cytometry* 11:359, 1990
- 24) McClelland RA, Berger P, Miller LS, Powles TJ, et al: Immunocytochemical assay for estrogen receptor: relationship to outcome of therapy in patients with advanced breast cancer. *Cancer Res. Supp.* 46:4241, 1986
- 25) Chariyalertsak S, Ruangvejvorachi P: Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. *Asian Pac J Allergy Immunol* 16(4):161, 1998
- 26) De Marcarel I, Sobeyran I, MacGrogan G, Wafflart

- J, et al: Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in 938 breast carcinoma: Concordance with biochemical assay and prognostic significance. *Immunohistochemistry* 3(4):222, 1995
- 27) 고일향, 박경미: 유방암조직의 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체에 관한 연구: 면역세포화학염색 및 생화학적 방법의 비교 연구. *대한병리학회지* 30:228, 1996
- 28) Stierer M, Rosen H, Weber S, Hanak H, et al: Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 218:13, 1993
-