

9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracene 투여에 의한 흰쥐 유방암종의 전암성 병변에 대한 연구*

경상대학교 의과대학 병리학교실

최천식 · 강수민 · 이해정 · 고경혁 · 박철근

서 론

유방암종은 여성에 매우 흔한 암으로 그 전암성 병변의 조직학적 발생단계에 대해 많은 연구가 이루어졌다. Foote 및 Stewart¹⁾는 유방암종의 주위조직에서 유관상피세포증식을 흔히 관찰하고 이 병변이 전암성 병변이라고 주장하였는데, 이 주장은 오늘날까지 받아들여지고 있다. 그런데 유관은 유두에 개구하는 부위로부터, 말단세관에 이르기까지 나뭇가지 모양으로 분지하며 점점 작아지므로, 이중 어느 부위에서 유관상피세포증식이 시작되는 지에 대한 연구가 필요하다. 이에 대해 일찌기 MacCarty²⁾와 Fraser³⁾은 말단세관과 소포가 유방암종이 생기는 부위라고 하였고, Wellings⁴⁻⁶⁾도 유방조직 전체를 3차원적으로 관찰하여 같은 결론에 도달했다. 그러나 사람의 유방은 너무 커서 모든 부위를 현미경으로 다 관찰할 수 없으며 병변이 발전하는데 많은 시간이 걸리기 때문에 사람의 유방을 대상으로 이러한 가설을 확인하는 일은 매우 어렵다.

그런데 발암물질인 Dimethylbenzanthracene (DMBA)을 투여한 흰쥐에서 유방암종이 잘 생기는 것이 알려짐으로써 동물실험을 통해 유방암종의 조직학적 발생단계를 규명하고자 하는 시도가 많이 이루어졌다. 그러나 아직도 DMBA에 의해 생긴 흰쥐 유방

암종의 전암성 병변과 유방내 정확한 발생장소에 대해 연구자마다 의견이 다르다. DeOme⁷⁾과 Blair⁸⁾은 증식성포상결절 (Hyperplastic Alveolar Nodule: HAN)이 유방종양바이러스에 의해 생기는 흰쥐 유방암종의 전암성 병변이라고 하였고, Beuving⁹⁾은 DMBA에 의해 생기는 흰쥐 유방암종에서도 HAN이 전암성 병변일 것이라고 하였다. 반면, Medina¹⁰⁾는 HAN 뿐만 아니라 유관상피세포증식도 흰쥐 유방암종의 전암성 병변이라고 하였고, Russo^{11,12)}은 말단아체(Terminal End Bud:TEB)가 전암성 병변이라고 하였으며, Middleton¹³⁾과 Sinha 및 Dao¹⁴⁾는 흰쥐 유방암종에서는 전암성 병변이 존재하지 않는다고 하였다.

따라서 본 연구에서는 DMBA를 흰쥐에 투여한 후 시간경과 및 유방암종 발생유무에 따른 유방의 조직학적 변화들 광학현미경과 입체현미경으로 관찰함으로써 전암성 병변 및 기타 병변의 발생유무와, 이들과 유방암종과의 관계를 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

생후 70일된 수태 경험이 없는 Sprague-Dawley계 암컷 흰쥐 70마리에게 위내관 (Intragastric Tube) 을 통해 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracene(DMBA) (Sigma, USA)을 Sesame Oil에 녹여 체중 100gm당 12gm(0.3cc)을 한번씩 주입하고, 12시간, 2일, 6일, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월후에 종양이 생긴 쥐를 포함하여 각각 5마리씩 도살하여 유방을 박리하였다. DMBA 자체의 독성에 의한 변화와 유방암종 발생율과

접수: 1990년 10월 29일, 게재승인: 1991년 1월 24일
주소: 경상남도 진주시 칠암동 92, 우편번호 660-280
경상대학교 의과대학 병리학교실, 고 경 혁
* 본 논문은 1990년도 경상대학교병원 임상연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

의 관계를 알아 보기 위하여 부신을 적출하였고, 나머지 장기에 대해서는 육안적으로 전이성 병변등의 유무를 확인하였다. 실험동물당 DMBA의 평균 투여량은 21.7mg이었다. 대조군으로는 28마리에게 Sesame Oil을 체중 100gm당 0.3cc씩 위내관을 통해 주입하고 실험군과 같은 날짜에 각각 2마리씩 도살하였다.

흰쥐의 유방은 좌, 우측 각각 6개씩 모두 12개인데, 우측 6개는 포르말린에 고정하여 통상적인 Hematoxylin-Eosin염색으로 광학현미경용 표본을 만들었으며, 좌측 6개는 임체현미경용 표본을 만들어 관찰한 후 필요에 따라 다시 광학현미경용 표본을 만들었다.

흰쥐의 유방은 사람과는 달리 비교적 얇게 피져 있으므로 전체유방을 임체현미경으로 관찰할 수 있는데 그 표본은 다음과 같이 제작하였다. 즉, 피부와 근육을 모두 제거한 흰쥐 유방조직을 2주일간 포르말린에 고정한 후 하룻밤 동안 흐르는 물에 씻어 포르말린을 제거하고 70% Ethanol에 3일간 담구어 지방조직을 최대한 제거한 다음 Hematoxylin(ph 1.4)으로 15분간 염색하였다. 흐르는 물에 30분 동안 씻고 Acid Alcohol로 5분간 불순물을 제거한 후 다시 하룻밤 동안 흐르는 물에 씻은 다음 95% Ethanol에 4시간, Absolute Alcohol에 하룻밤 동안 담구어 탈수시켰다. 다시 아세톤으로 하룻밤 씻은 후 유리 슬라이드 위에 Balsam 용액으로 봉입하였다.

결 과

1. 부 신

DMBA를 투여한 후 12시간째의 부신에서는 모든 흰쥐에서 피질의 전부 또는 거의 대부분의 부위에 응고괴사괴 생겼다. 피질의 회복은 6일째부터 관찰되어 2개월이 되면 완전히 회복되었다. 부신에 생긴 병변의 심한 정도와 유방암종의 발생을 사이에는 관계가 없었다.

2. 유방종양의 발생

DMBA를 투여한 후 3개월부터 유방암종(선암종)이 발생하였으며, 3개월에 2마리, 4개월에 2마리, 5개월에 2마리, 7개월에 3마리, 8개월에 1마리, 9개월에 1마리, 10개월에 1마리, 11개월에 3마리, 12개월에 2마리로, 70마리중 합계 17마리 (24%)에서 23군데의 유방암종이 발생하였다. 좌, 우측 발생비율에는 차이가 없었으나, 흰쥐의 유방을 흉부와 복부의 두 부분으로 나눌 때 유방암종 발생비율은 8:15로 복부에 호발하였다. 23군데의 유방암종중 14군데는 육안으로 관찰된 종양으로 크기는 1~3.5cm 이었고 (Fig. 1, 2), 나머지는 현미경으로 관찰된 종양이었으며 크기는 3mm 이하였다. 다른 장기로의 전이는 관찰되지 않았다.

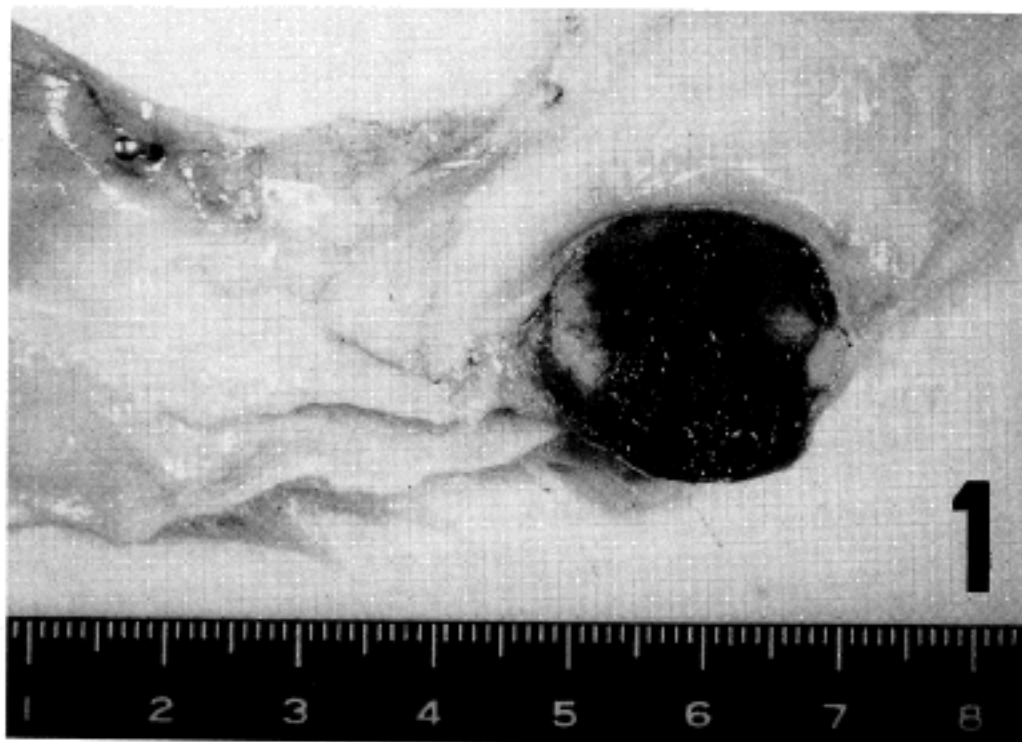


Fig. 1. Adenocarcinoma of rat breast showing hemorrhagic and necrotic cut surface.

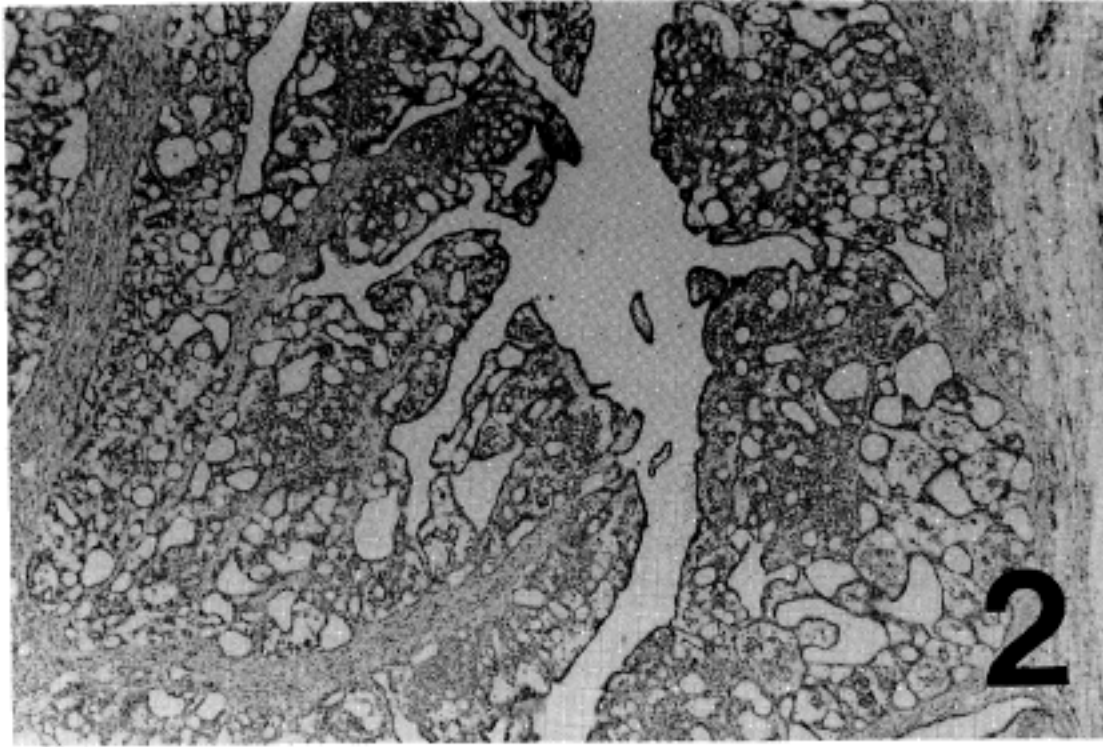


Fig. 2. Adenocarcinoma of rat breast showing irregular glands and hyperchromatic nuclei.

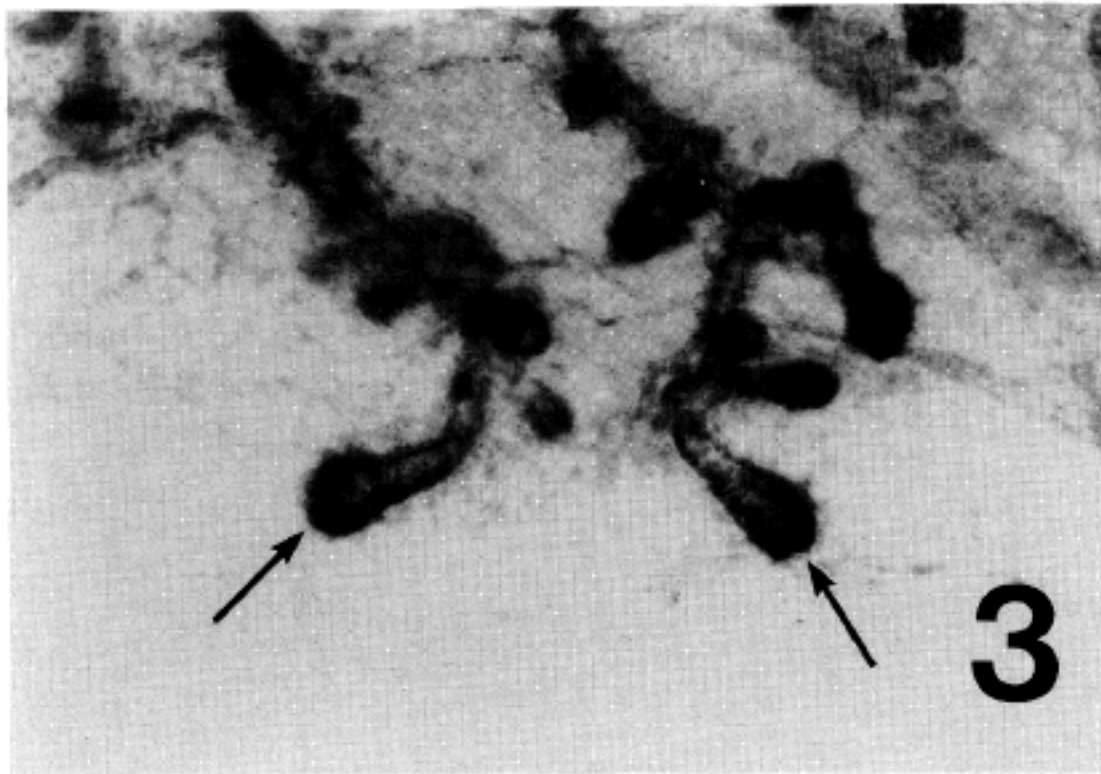


Fig. 3. Terminal end buds showing club-shaped appearance with enlarged and darkly stained tip portion(→) (Whole mount, hematoxylin, ×50).

섬유선종은 7개월째부터 6마리에서 7개가 생겼으며 이중 5개는 유방암종이 생긴 쥐에서 발견되었다. 편평세포암종과 선종이 각각 3마리에서 생겼으며, 방추세포종양(Spindle Cell Tumor)이 2마리(악성 1예, 양성 2예)에서 생겼다.

3. 유관 및 소엽의 변화

1) 말단아체 : 말단아체(TEB)는 유관의 말단 부위로 직경 100 μ m 정도의 물방울 모양으로 생겼으며 끝부분에 특히 세포가 밀집해 있어서 입체현미경으로 보

면 진하게 보인다(Fig. 3, 4).

본 실험에서는 한개 유방당 TEB의 숫자는 정상 대조군에서 처음에 12.5이었다가 그후 급격히 감소하여 2개월부터는 관찰되지 않았다. DMBA 투여군에서도 DMBA 투여후 12시간째 10.1 이었다가 그후 역시 급격히 감소하였으나 대조군에 비해 더 오랫동안 관찰되었다. 그러나 결국 DMBA 투여군에서도 4개월째부터는 TEB가 관찰되지 않았다 (Table 1).

2) 증식성포상결절 : 증식성포상결절(HAN)은 말단세관 끝에 내강이 확장된 소포처럼 보이는 낭성 구조

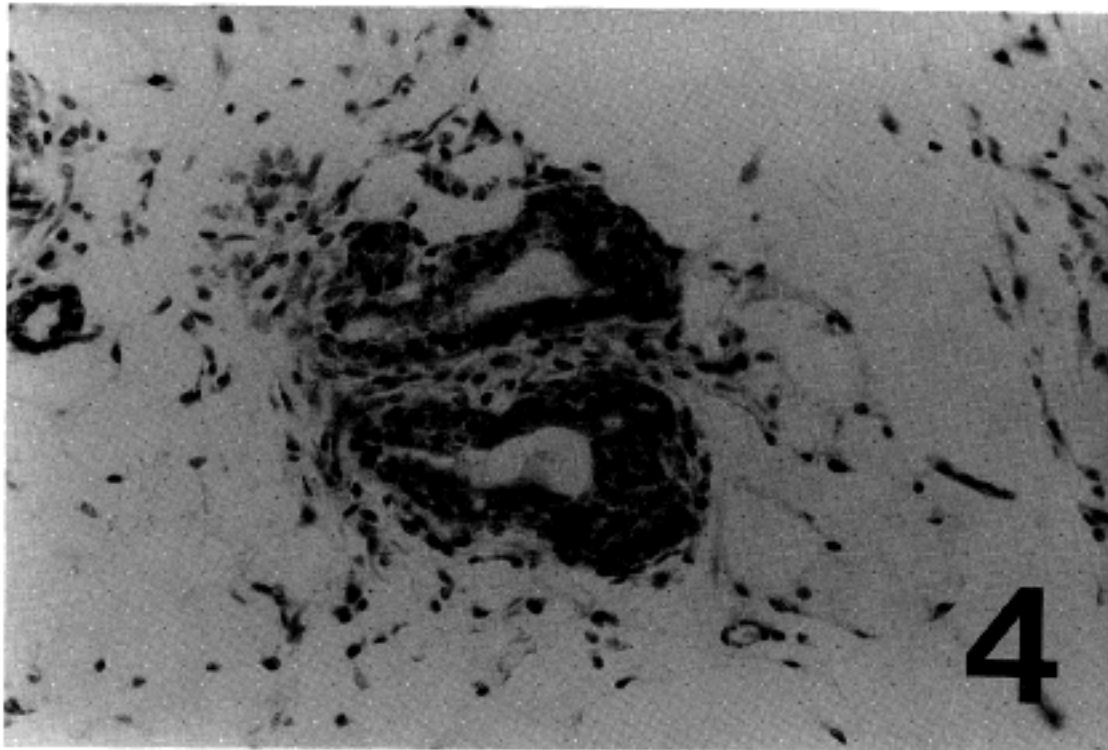


Fig. 4. Terminal end buds lined with multilayered epithelial cells at the tip portion.

Table 1. Number of terminal end bud per breast according to time interval after DMBA treatment

Time	Control	DMBA	DMBA/cancer
12 hr	12.5*	10.1**	-
2 day	4.3	5.4	-
6 day	2.7	3.2	-
2 Mon	0.0	1.9	-
3 Mon	0.0	0.9	1.0
4-12 Mon	0.0	0.0	0.0

DMBA: DMBA-treated group

DMBA/cancer: DMBA-treated group in which cancer developed

* average number in 12 breasts (2 rats X 6 left breasts)

** average number in 30 breasts (5 rats X 6 left breasts)

물이 많이 모여 있는 것을 말하며, 이때 내강에서 분비물이 흔히 관찰된다 (Fig. 5, 6). HAN은 대조군에서는 9개월째 1마리에서 생긴 것을 제외하고는 관찰되지 않았으나, DMBA 투여군에서는 2개월부터 관찰되기 시작하여 점차 그 수가 증가하였으며 7개월 이후에는 유방당 2.8~15.4개의 HAN이 관찰되었다. 유방암이 생긴 쥐만을 보면 3개월째부터 HAN이 관찰되었으며 7개월부터는 유방당 2.6~24.1개로 범위가 넓었으나 전반적으로 유방암이 생기지 않은 군에서보다 많이 관찰

되었다 (Table 2).

3) 소엽 및 말단유관 : 소포가 여러개(보통3~5개 이상) 모여 있는 것을 소엽이라 부른다 (Fig. 7). 본 실험에서 말단유관만으로 되어있고 소엽이 거의 없는 유방을 등급 1(Fig. 8)로 하고 소엽이 가장 많은 유방을 등급 5(Fig. 9)로 하였을 때 대조군에서는 처음에 등급 5.0이었다가 점차 감소하여 12개월에는 등급 3.0이었으나, DMBA 투여군에서는 처음에 4.8이던 것이 12개월에는 2.1로 감소하여 대조군보다 소포 또는 소엽으로의 분화가 저조하였으며 나이에 따른 쇠퇴율도 증가되었다 (Table 3).

4) 전암성 병변 : 본 실험에서는 전암성 병변은 관찰되지 않았다. HAN이 선암종으로 이행되는 부위는 관찰되지 않았고 (Fig. 10), TEB를 이루고 있는 상피세포들의 증식으로 TEB가 점차 커지면서 선암종으로 이행되는 병변도 관찰되지 않았다. 그러나 HAN이 섬유선종으로 이행되는 부위는 관찰되었다 (Fig. 11).

고 찰

생후 직후부터 흰쥐의 유방은 1개의 주 분비관(Lactiferous Duct)으로부터 점차 여러개의 유관이 가지쳐 나가는데 이들 유관의 말단부는 물방울 모양으로 팽대해 있으며 여러층의 상피세포로 피복되어 있고 세포분열도 활발하다. Russo 및 Russo¹¹⁾는 이 부위를 TEB라고 부르며 이들의 숫자는 생후 21일에 최고에

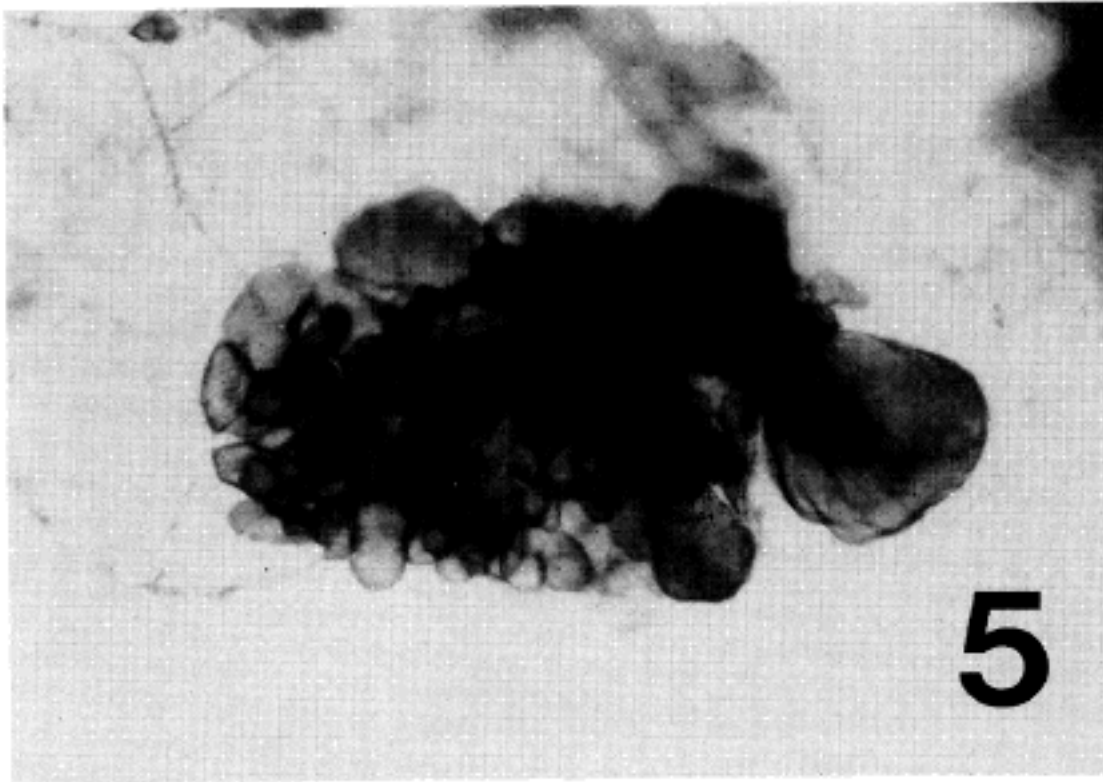


Fig. 5. Hyperplastic alveolar nodule composed of many dilated acini (Whole mount, hematoxylin, $\times 50$)

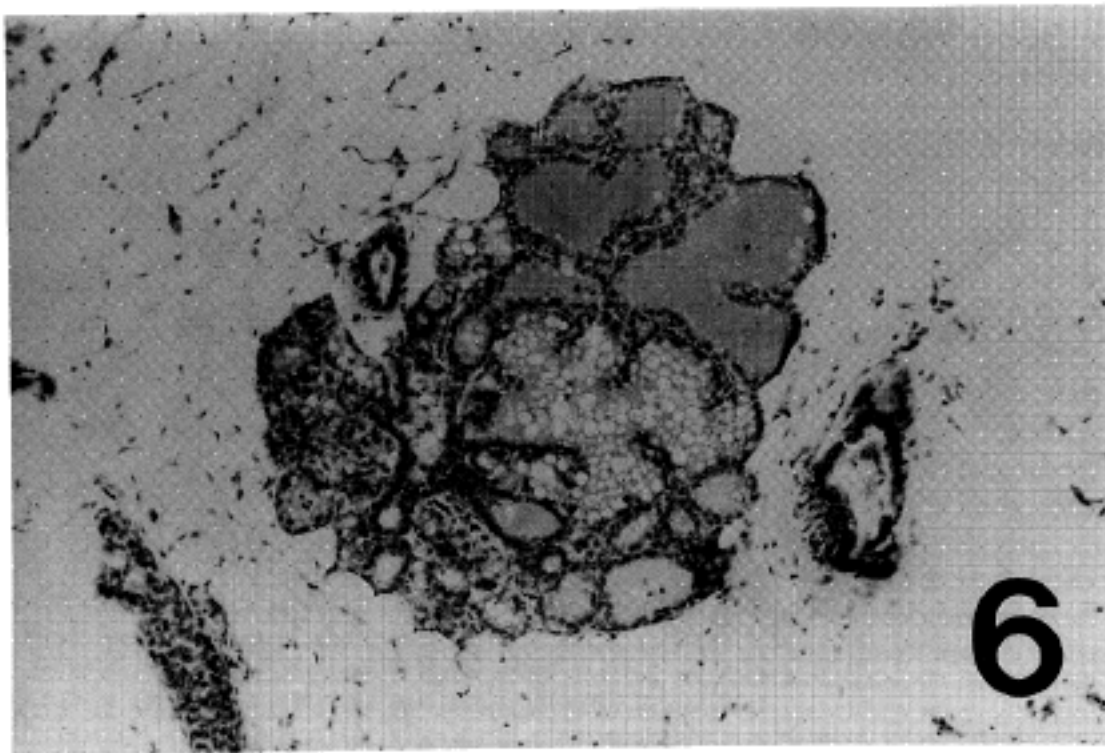


Fig. 6. Hyperplastic alveolar nodule showing dilated acini filled with secretory fluid.

달하고 그후 60일까지 급격히 감소한다고 한다. 본 실험에서도 대조군과 DMBA 투여군 모두에서 수일에 걸쳐 TEB의 숫자가 급격히 감소하였는데, 이는 본 실험에 사용된 흰쥐가 생후 70일 된 것으로 TEB가 거의 사라지는 시기에 해당하기 때문인 것으로 생각된다. TEB는 끝이 갈라지면서 포상아체 (Alveolar Bud:AB)가 되고 다시 AB로부터 소포가 생긴다고 한다. 소포가 여러개 모여있는 것을 소엽이라고 하는데 소엽이 특히 많이 생기는 시기는 발정주기가 시작되는 생후 40일 정도라고 하며 이 시기가 지나면 유방

의 분화는 거의 완결된다고 한다.

Russo 및 Russo¹¹⁾는 생후 55일에 DMBA를 투여한 흰쥐에서는 TEB의 감소율이 대조군에 비해 떨어지고 생후 60일이 지나도 계속 남아 있으므로 이것이 흰쥐 유방암종의 전암성 병변이라고 주장했다. 또한 나이 많은 쥐나 수태경험이 있는 쥐에서는 DMBA에 의한 유방암종의 발생율이 떨어지는데^{15,16)} 그 이유는 이들 흰쥐에서는 TEB의 숫자가 적기 때문이며 특히 수태경험이 있는 흰쥐에서는 TEB가 모두 소포로 분화되었기 때문이라고 한다. 본 실험에서도 DMBA를 투여

한 흰쥐에서 소엽이 감소 (말단유관은 증가)하였으므로 DMBA는 TEB가 소엽으로 분화하는 것을 방해한다는 Russo 및 Russo¹³⁾의 주장과는 일치하나, TEB는 결국 DMBA 투여후 4개월부터는 완전히 없어지므로 TEB 자체를 전암성 병변으로 생각하기는 어렵다. Russo¹³⁾의 보고에서는 DMBA 투여군에서 TEB가 세포 증식으로 인해 점차 커져서 유방암종이 된다고

하였으나 그 이행되는 병변에 대한 설명이 부족하다고 생각된다. 또한 Janss 및 Ben¹⁷⁾에 의하면 생후 35일, 50일, 120일 된 흰쥐에게 각각 DMBA를 투여한 결과 TEB의 수가 35일 때보다 오히려 적은 시기인 생후 50일 된 흰쥐에 투여했을 때 유방암종의 발생율이 가장 높았다. 이는 TEB 자체가 전암성 병변인 것은 아니며 오히려 DMBA에 의해 TEB로부터 소포로의 분화가 저지되어 생긴 말단유관으로부터 유방암종이 발생할 지도 모른다는 것을 시사한다. Russo 및 Russo¹³⁾의 보고에서도 생후 20일부터 증가하기 시작한 말단유관의 수가 생후 50일에 거의 최고에 이르며 이후 거의 변화가 없는데, 이것은 이 시기에 DMBA에 대한 감수성이 가장 높다는 것과 연관이 있을 것으로 생각된다.

Table 2. Number of hyperplastic alveolar nodule per breast according to time interval after DMBA treatment

Time	Control	DMBA	DMBA/cancer
12 hr	0.0	0.0	-
2 day	0.0	0.0	-
6 day	0.0	0.0	-
2 Mon	0.0	0.1	-
3 Mon	0.0	0.2	0.1
4 Mon	0.0	1.1	1.7
5 Mon	0.0	0.8	1.3
6 Mon	0.0	2.3	-
7 Mon	0.0	8.6	12.1
8 Mon	0.0	2.8	2.6
9 Mon	0.8	5.3	18.5
10 Mon	0.0	4.3	7.5
11 Mon	0.0	15.4	24.1
12 Mon	0.0	12.4	10.0

흰쥐 유방암종의 전암성 병변일 가능성이 있는 것으로 가장 오래 전부터 알려진 것이 HAN이다. 특히 DeOme⁷⁾은 HAN을 마우스의 유방이 아닌 다른 지방조직에 이식한 후 그 부위에서 유방암종이 생긴다고 주장하였다. 그러나 그후 연구자들은 HAN을 이루고 있는 낭성 구조물을 피복하고 있는 상피세포가 증식하여 내강으로 돌출하면서 점차 유방암종으로 이행하는 부위를 관찰하지 못하였다. 또한 Sinha 및 Dao¹⁸⁾는 DMBA를 직접 유방에 주입한 흰쥐에서는 HAN이 생기지 않았는데도 불구하고 유방암종이 발생함을 관찰하였다. 따라서 점차 HAN의 전암성 병변으로서의

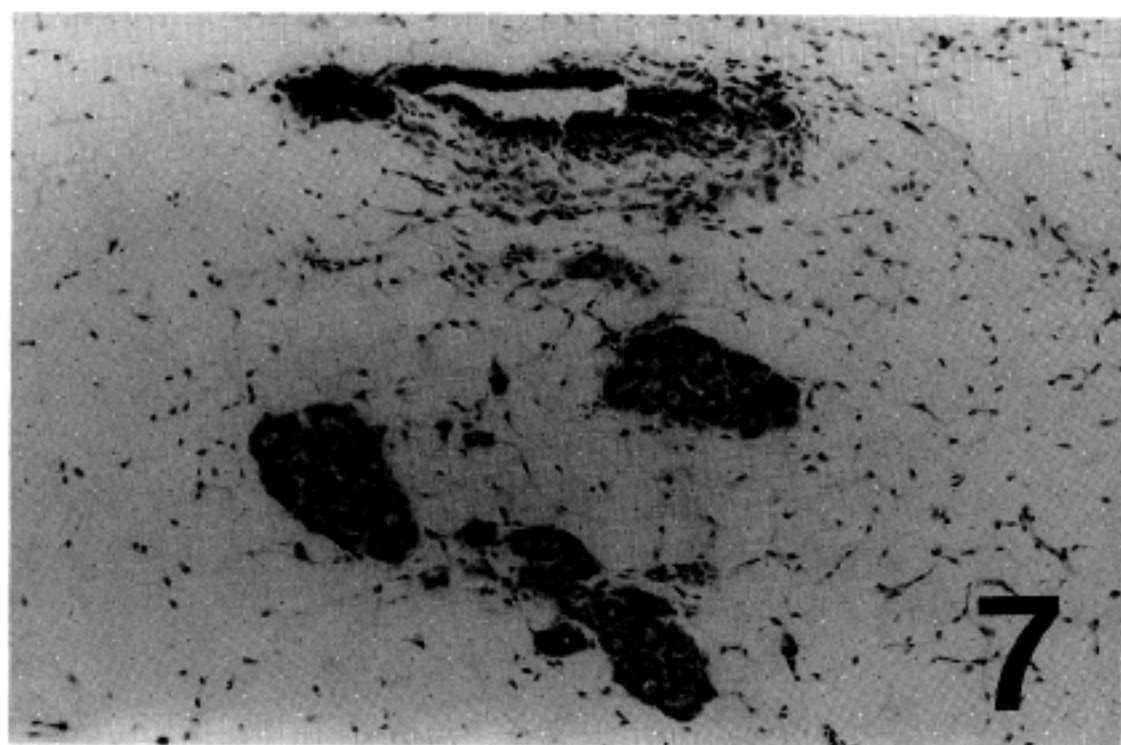


Fig. 7. Three lobules, each composed of several acini.

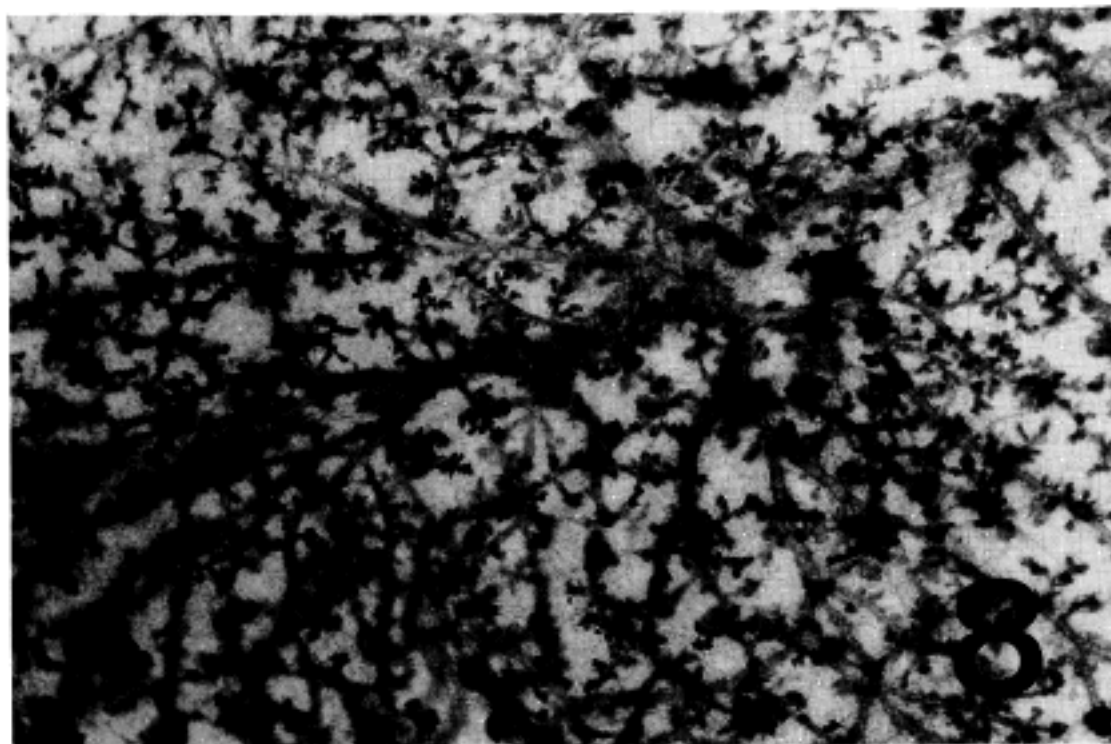


Fig. 8. Grade 5 lobular differentiation showing many lobular structures (Whole mount, hematoxylin, $\times 12$).

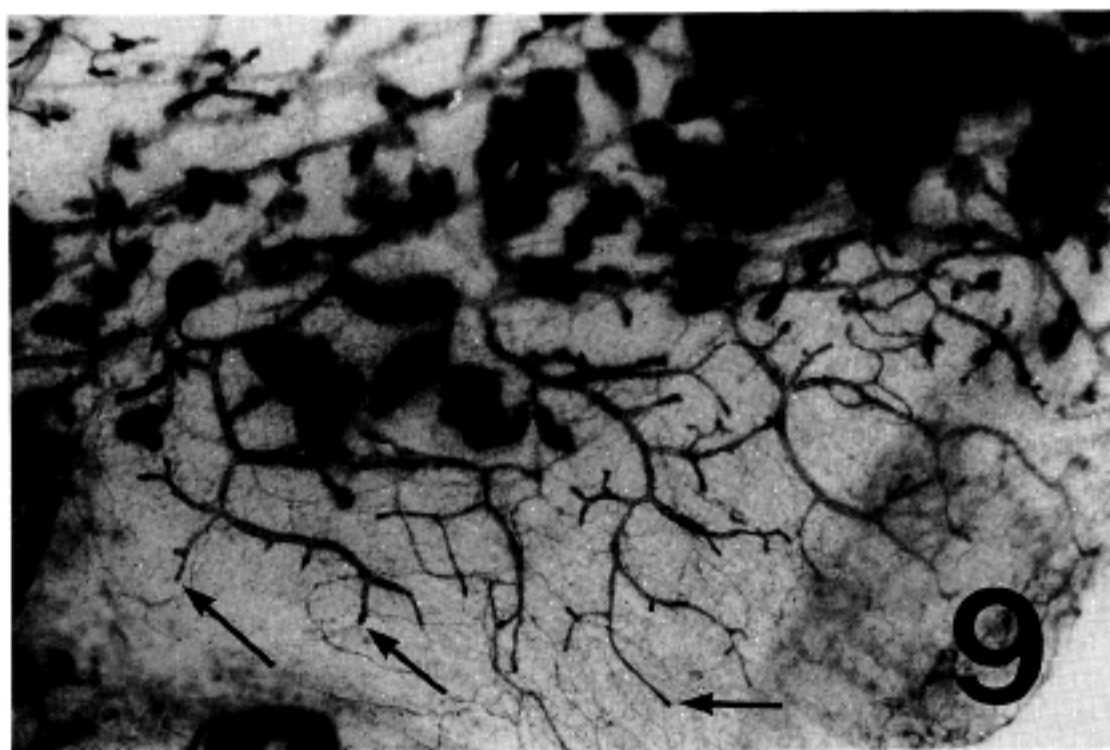


Fig. 9. Grade 1 lobular differentiation showing many terminal ducts (\rightarrow) without lobular structures. The darkly stained nodules are hyperplastic alveolar nodules arisen from the terminal ducts (Whole mount, hematoxylin, $\times 13$).

가능성을 받지 않게 되었으며, DeOme^등의 실험에서는 HAN을 포함하는 이식 조직 속에 아마도 다른 종류의 전암성 병변이 있었을 것이라고 생각하게 되었다. 본 실험에서도 DMBA 투여후 HAN이 많이 발생하였고 특히 유방암종이 생긴 쥐에서 더 많이 발생하였으나 HAN으로부터 유방암종으로의 이행부위는 관찰되지 않았다. 따라서 HAN의 발생이 DMBA에 의해 촉진되기는 하지만 이들과 유방암종과는 직접적인 관련이 없을 것으로 생각되며, DMBA에 대한 감수성이 높은 흰쥐에서 유방암종과 HAN의 발생이 동시에

촉진되는 것으로 생각되었다.

결국 DMBA는 TEB 또는 소포를 이루는 세포에 결합하여 화학물질에 의한 종양발생의 제 1단계인 Initiation이 되는 것으로 생각되며¹⁰ 이렇게 Initiation된 세포는 Russo 및 Russo¹¹가 주장한 바와같이 곧바로 증식하는 것이 아니라, 일단 증식 및 분화를 멈추고 말단유관이 된 후 종양발생의 제 2단계인 Promotion을 일으킬 수 있는 상황을 기다리는 것이라고 생각된다.

DMBA 자체의 독성에 의해 부신 피질의 괴사가 생

긴다는 것은 잘 알려진 사실로서²⁰ 본 실험에서도 관찰되었으나 피질이 파괴된 정도와 유방암종의 발생빈도 사이에는 관계가 없었다. 이는 아마도 피질 괴사가 빠른 시간내에 회복되기 때문일 것으로 생각된다. 그러나 Carter 등²¹에 의하면 DMBA 투여후 6일째에 뇌하수체를 제거한 흰쥐에서는 유방암종이 생기지 않는다고 하며, 난소를 제거한 경우에는 유방암종의 발생

빈도가 감소하고, 부신을 제거한 경우에는 유방암종의 발생빈도가 증가한다고 하였으므로, 아마도 유방암종의 Promotion 단계에는 Prolactin, Estrogen, Glucocorticoid 등이 관여할 것으로 생각된다.

따라서 DMBA에 의해 Initiation된 세포는 호르몬 등의 영향을 받아 유방암종이나 HAN 또는 섬유선종으로 각각 진행된다고 생각되며, Initiation된 세포와 유방암종과의 사이에 전암성 병변을 거치는 것은 아니라고 생각된다. 본 실험에서는 이와같이 말단유관에서 직접 선암종, HAN, 섬유선종이 동시에 생기는 부위가 관찰되었다 (Fig. 10).

Tanaka 및 Oota²²는 여성의 유방에 생긴 섬유선종과 선종 (Adenosis)을 3차원적으로 관찰한 결과 이들이 구조상 서로 비슷하다고 주장했다. 한편 흰쥐의 HAN은 사람의 유방에서 생기는 선종과 형태적으로 비슷하며 본 실험에서 HAN과 섬유선종이 이행하는 부위가 관찰된 것으로 보아 HAN의 일부는 섬유선종으로 진행될 수 있다고 생각된다.

다른 보고에서와 마찬가지로 본 실험에서도 유방암종의 전이는 관찰되지 않았는데 그 이유에 대하여 Murad 및 Haam²³은 유방암종의 간질에서 발견되는 근상피세포와 비만세포등이 관여한다고 하였다.

결 론

Dimethylbenzanthracene(DMBA)을 투여한 흰쥐

Table 3. Degree of lobular differentiation according to time interval after DMBA treatment

Time	Control	DMBA	DMBA/cancer
12 hr	5.0*	4.8**	-
2 day	4.5	3.6	-
6 day	4.0	4.2	-
2 Mon	3.6	3.1	-
3 Mon	3.6	3.4	3.4
4 Mon	3.4	3.2	3.0
5 Mon	3.3	2.5	1.6
6 Mon	3.1	2.3	-
7 Mon	3.1	2.4	2.3
8 Mon	3.1	2.2	2.2
9 Mon	3.4	2.1	2.0
10 Mon	3.0	2.2	1.2
11 Mon	2.9	2.0	2.3
12 Mon	3.0	2.1	2.0

* average grade in 12 breasts (2 rats X 6 left breasts)

** average grade in 30 breasts (5 rats X 6 left breasts)



Fig. 10. Hyperplastic alveolar nodule(A), adenocarcinoma(B), and fibroadenoma(C), observed in the same microscopic field of peripheral portion of rat breast, but without transition among them.

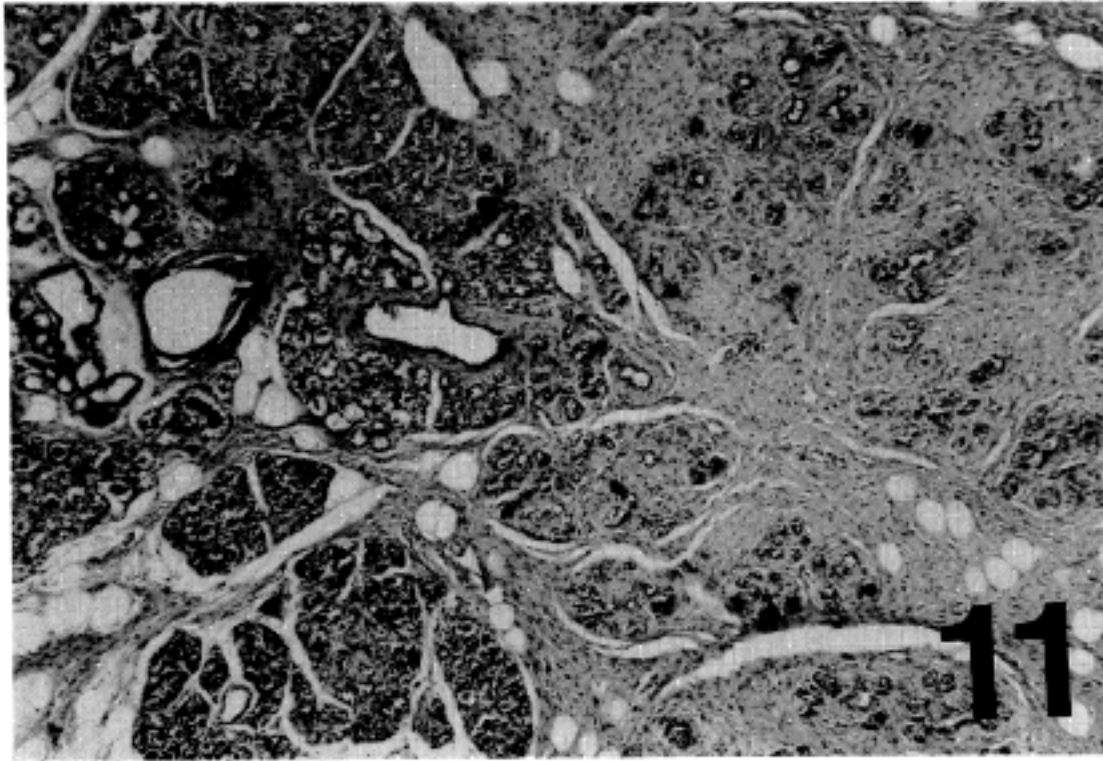


Fig. 11. Transitional zone between hyperplastic alveolar nodule (left) and fibroadenoma (right).

의 유방조직을 광학현미경 및 입체현미경으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) DMBA를 투여한 70마리의 흰쥐중 17마리 (24%)에서 유방암종이 발생하였다.

2) DMBA를 투여한 흰쥐에서는 말단아체 (Terminal End Bud; TEB)가 대조군에 비해 오래 남아 있었으나 DMBA 투여 4개월 이후에는 결국 소실되었다.

3) DMBA를 투여한 흰쥐에서는 증식성포상결절 (Hyperplastic Alveolar Nodule; HAN)이 많이 발생하였다.

4) TEB 또는 HAN과 유방암종과의 이행 부위는 관찰되지 않았다.

5) DMBA를 투여한 흰쥐에서는 소엽(Lobule)의 수가 감소하고 말단유관(Terminal Duct)이 많이 생겼다.

이로 미루어 볼 때 DMBA를 투여한 흰쥐에서는 소엽의 쇠퇴가 촉진되어 말단유관이 많이 생기며, 여기에서 유방암종과 HAN이 각각 독자적으로 발생한다고 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) Foote FW, Stewart FW: *Comparative studies of cancerous versus noncancerous breasts. Ann Surg* 121:6-53, 1945
- 2) MacCarty WC: *The histogenesis of cancer(carcinoma)of the breast and its clinical significance. Surg Gynecol Obstet* 17:441-459, 1913
- 3) Fraser J: *A study of the malignant breast by whole section and key block section method. Surg Gynecol Obstet* 45:266-286, 1927
- 4) Wellings SR: *Development of human breast cancer. Advances Cancer Res* 31:287-314, 1980
- 5) Wellings SR, Jensen HM: *On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. J Natl Cancer Inst* 50:111-1118, 1973
- 6) Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG: *An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. J Natl Cancer Inst* 55:231-273, 1975
- 7) DeOme KB, Faulkin LJ, Bern HA, Blair PB: *Development of mammary tumors from hyperplastic alveolar nodules transplanted into gland-free mammary fat pads of female C3H mice. Cancer Res* 19:515-525, 1958
- 8) Blair PB, DeOme KB, Nandi S: *The preneoplastic state in mouse mammary carcinogenesis. in Brennal M(ed.), Biological interactions in normal and neoplastic growth. Boston, Little Brown Co, 1962, pp371-389*
- 9) Beuving L: *Mammary tumor formation within outgrowths of transplanted hyperplastic nodules form carcinogen-treated rats. J Natl Cancer Inst* 40:1287-1291, 1968

- 10) Medina D: *Preneoplastic lesions in murine mammary cancer. Cancer Res* 36:2589-2595, 1976
- 11) Russo IH, Russo J: *Developmental stages of the rat mammary gland as determinant of its susceptibility to 7,12-Dimethyl benzanthracene. J Natl Cancer Inst* 61:1439-1449, 1978
- 12) Russo J, Saby J, Isenberg WM, Russo IH: *Pathogenesis of mammary carcinomas in rats by 7,12-Dimethylbenzanthracene. J Natl Cancer Inst* 59:435-445, 1977
- 13) Middleton PJ: *The histogenesis of mammary tumors induced in the rats by chemical carcinogens. Br J Cancer* 19:830-839, 1965
- 14) Sinha D, Dao TL: *Site of origin of mammary tumors induced by 7,12-Dimethylbenzanthracene in the rat. J Natl Cancer Inst* 54:1007-1009, 1975
- 15) Russo J, Russo IH: *Influence of differentiation and cell kinetics on the susceptibility of the rat mammary gland to carcinogenesis. Cancer Res* 40:2677-2687, 1980
- 16) Russo J, Russo IH: *DNA labeling index and structure of the rat mammary gland as determinants of its susceptibility to carcinogenesis. J Natl Cancer Inst* 61:1451-1459, 1978
- 17) Janss DH, Ben TL: *Age-related modification of 7,12-Dimethylbenzanthracene binding to rat mammary gland DNA. J Natl Cancer Inst* 60:173-177, 1978
- 18) Sinha D, Dao TL: *A direct mechanism of mammary carcinogenesis induced by 7,12-Dimethylbenzanthracene. J Natl Cancer Inst* 53:841-846, 1974
- 19) Das SK, Delp CR, Bandyopadhyay AM, Mathiesen M, Baird WM, Banerjee MR: *Fate of 7,12-dimethylbenzanthracene in the mouse mammary gland during initiation and promotion stages of carcinogenesis in vitro. Cancer Res* 49:920-924, 1989
- 20) Huggings C, Morii S: *Selective adrenal necrosis and apoplexy induced by 7,12-dimethylbenzanthracene. J Exp Med* 114:741-760, 1961
- 21) Carter JH, Carter HW, Meade J: *Adrenal regulation of mammary tumorigenesis in female Sprague-Dawley rats: Incidence, Latency, and Yield of mammary tumors. Cancer Res* 48:3801-3807,

1988

- 22) Tanaka Y, Oota K: *A stereomicroscopic study of the mastopathic human breast. Virchow Arch* 349:195-214, 1970
- 23) Murad TM, Haam E: *Studies of mammary carcinoma induced by 7,12-Dimethylbenzanthracene administration. Cancer Res* 32:1404-1415, 1972

= Abstract =

A Study on the Precancerous Lesion of Breast Carcinoma in 9, 10-Dimethyl-1, 2-Benzanthracene-treated Rats

Cheon Sik Choi, M.D., Soo Min Kang, M.D.
Hye Jung Lee, MD., Gyung Hyuck Ko, M.D.
and Cheol Keun Park, M.D.

Department of Pathology, Medical College,
Gyeongsang National University

Following results were obtained from the light microscopic and stereomicroscopic observations of the breasts of rats treated with 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracene(DMBA).

1) Adenocarcinomas developed in 17 rats (24%) among 70 DMBA-treated rats.

2) Terminal end buds (TEB) were observed longer in DMBA-treated rats than in control group, but they finally disappeared 4 months after treatment.

3) Many hyperplastic alveolar nodules (HAN) developed in DMBA-treated rats.

4) There were no transitional lesions between TEB and adenocarcinoma or HAN and adenocarcinoma.

5) The number of lobules was decreased in DMBA-treated rats. On the other hand, terminal ducts were increased in number.

These findings suggest that DMBA stimulate the regression of lobules and induce to form terminal ducts from which adenocarcinomas and HAN develop independently.

Key Words: Breast cancer, Rat, DMBA, Precancerous lesion