

## 유방암 조직의 에스트로젠 및 프로제스테론 수용체에 관한 연구

-면역세포화학 염색 및 생화학적 방법의 비교 연구-

인제대학교 의과대학 상계백병원 해부병리과

고 일 향 · 박 경 미

### Analysis of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Carcinoma

- Comparison of immunocytochemical assay with biochemical dextran-coated charcoal assay -

Illhyang Ko, M.D. and Kyeongmee Park, M.D.

Department of Pathology, Inje University College of Medicine

Estrogen receptor(ER) is a soluble form of hormone receptor protein which is located in the nucleus and cytoplasm of a cell is found in 60% of cases of the cells of breast carcinoma. Fifty to sixty percent of ER positive breast carcinoma responds to antihormone therapy whereas the response rate is only 5% in ER negative tumors. Currently, the ER assay has become a standard index in the management and prediction of the prognosis of advanced breast carcinoma. Semiquantitative biochemical assay, dextran-coated charcoal(DCC) assay, to measure ER from fresh tissue was first developed by Korenman in 1970 using isotope-labeled estradiol, has been widely utilized. In 1978, Kurzon newly developed immunocytochemical assay(ICA) employing monoclonal antibody against those hormone receptors to detect intracellular localization of ER and progesterone receptor(PR). The results of the assay have been reported by many investigators thereafter.

The purpose of this study was to evaluate the hormonal receptors with a monoclonal antibody using an immunoperoxidase procedure to detect both estrogen and progesterone receptors (ER-immunocytochemical assay:ER-ICA and PR-immunocytochemical assay:PR-ICA) in 59 cases of paraffin embedded sections from formalin-fixed and routinely processed breast carcinoma tissue. Concomitantly, fine-needle aspiration biopsy cytology of the breast cancer from 29 women were assayed for ER/PR receptors. Results were compared with quantitative biochemical values determined from dextran-coated charcoal(DCC) assay on the fresh tumor tissue obtained subsequently from the surgery. ER-ICA showed positive result in 22 out of 36 DCC-positive cases(sensitivity, 61.1%) and negative in 23 out of 23 DCC-negative cases (specificity, 100.0%). PR-ICA was positive in 33 out of 35 DCC-positive cases(sensitivity, 94.3%) and negative in 16 out of 24 DCC-negative cases(specificity, 66.7%). The value of ER-ICA or PR-ICA positivity

접 수 : 1995년 4월 18일, 게재승인 : 1995년 6월 5일

주 소 : 서울시 노원구 상계 7동 761-1, 우편번호 139-207

인제의대 상계 백병원 해부병리과, 고일향

\*본 논문은 1992년도 인제연구 장학재단의 연구비에 의하여 연구되었음.

were roughly correlated with the concentration of ER/PR receptors analyzed by DCC method. The results of both methods were correlated with the nuclear grade of the tumor(ICA:p=0.002, DCC: p=0.015) but were not correlated with histologic grade(ICA: p=0.323, DCC: p=0.0164). ER-ICA positivity was correlated with lower incidence of axillary node metastasis(p=0.021) but no significant correlation between PR-ICA positivity and node metastasis(p=0.171). Both ER/PR-ICA positivity were not correlated with age(p=0.924) and tumor size(p=0.663). The score of ICA particularly ER was proportional to DCC level(ER: r=0.5, p=0.000, PR: r=0.2, p=0.000). ICA concordance with DCC of ER and PR were 76.3% and 83.1%, respectively. The concordance of PR-ICA and DCC was proportional but was statistically less significant. In aspiration biopsy cytology the concordance of ER/PR-ICA and DCC were 72.4% and 65.5%, respectively. Immunocytochemical staining to identify ER/PR receptors from the tissue of breast carcinoma would be tested as a mean to substitute for the conventional DCC method. (*Korean J Pathol* 1996; 30: 228~237)

**Key Words:** Breast cancer, Estrogen receptor, Progesterone receptor, Immunocytochemical assay, Dextran-coated charcoal assay

## 서 론

유방암 환자의 호르몬 수용체의 유무는 예후나 치료면에 있어서 중요한 역할을 한다는 것은 이미 널리 알려져 있다<sup>1-12</sup>. ER에 음성인 유방암의 항호르몬 치료에 대한 반응이 3~10% 미만인 반면 ER에 양성인 경우에는 50~60%에서 좋은 반응을 보인다<sup>3,4</sup>. 특히 ER, PR 모두에서 양성인 유방암에서는 75~80%의 높은 호전율을 보인다<sup>4</sup>. 1970년 Korenman<sup>13</sup>은 생화학적 방법을 이용한 ER 검사를 처음으로 시행하였고 1978년 Kurzon<sup>14</sup>은 ER의 수용체에 대한 ICA를 시도하기 시작하였다. 그후 1981년 Taylor<sup>1</sup>이 유방 조직에서의 DCC 결과와 ICA의 결과를 비교하여 상관성을 보고하였으며 그 후에도 많은 보고들이 뒤따랐다<sup>15-18</sup>. 본 연구의 목적은 보다 간편하고 규모가 작은 종합병원에서도 시행이 가능한 ICA 방법의 결과를 DCC의 결과와 비교하여 그 일치율을 확인하고자 함이다. DCC 방법은 시설 규모가 방대하고 신선한 조직에서만 적용해야 하는 제한성이 있어 위음성 및 위양성의 결과를 초래하는 단점을 가지고 있다<sup>7,14</sup>. 이러한 점을 감안하여 본 연구자는 포르말린 고정 후 파라핀에 포매된 유방암 조직으로 단클론 항체를 사용하여 ICA를 실시함으로써 정확도를 높이고, 이 결과들을 DCC 결과와 비교하여 이들과 다른 예후인자와의 상관관계를 연구하였다.

## 연구 목적

유방암 환자의 호르몬 수용체가 환자의 예후나 항호르몬 치료와 관련이 있다는 사실에 근거하여 ER과 PR의 유무를 관찰하고자 하였다. 호르몬 수용체에 대한 연구에는 주로 생화학적 분석방법인 DCC 방법을 사용해 왔으나 최근에는 보다 간편하고 정확도가 높고 영구 보존할 수 있는 ICA를 시도하고 있다. 저자는 DCC 방법과 ICA의 결과를 비교 연구하여 이들의 상관관계를 고찰하고 ICA의 편리성을 확인하고자 하였다.

## 연구 재료 및 방법

### 1. 대상 환자군의 선택

1990년 1월부터 1993년 12월까지 4년간 인제의대 부속 상계백병원에서 적출된 유방암 조직중 DCC를 시행한 59예를 대상으로 하였다. 59예 모두 여성이었으며 연령 분포는 28~73세로 평균 연령은 46.1세이었다. 조직학적으로는 침윤성 관상암종이 58예, 수질성 암종이 1예 포함되었다.

### 2. 면역세포화학적 염색방법

정상과 종양이 포함되는 대표적인 파라핀 포매의 조직표본 한개씩을 선택하여 ER과 PR의 단일 클론 항체(ER1D5, 67KD<sup>R</sup>, Immunotech, France와 10A9<sup>R</sup>,

Immunotech, France)를 사용하여 ABC 방법으로 염색을 다음과 같은 순서로 시행하였다. 파라핀 포매 조직은 4 $\mu$  두께로 잘라 슬라이드에 부착시켜 탈파라핀한 후 계열 알코올을 거쳐 합수시킨 후 증류수로 씻고 멸균기를 사용하여 121°C에 15분간 1회 적용하였다. Tris 완충액에 담근 후 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 떨어뜨려 5분간 내제된 peroxidase 활동을 저지시키고 다시 Tris 완충액으로 10분간 씻었다. 정상 말 혈청에 10분간 접촉시켜 비특이적 항체 결합을 억제시켰다. 일차 항체를 떨어뜨린 후 1시간 이상 실온에서 방치하였다. Tris 완충액으로 10분간 씻고 이차항체로 20분간 염색하였다. 다시 증류수로 씻고 발색시약(AEC)으로 5~10분간 염색하여 발색시켰다. 흐르는 물로 세척한 후 Mayer's hematoxylin으로 대조염색을 한 후 흐르는 물로 다시 씻고 crystal mount로 봉입하였다. 광학 현미경으로 검색하여 ER은 핵에 갈색으로 염색되었을 때 양성으로 판정하였고 PR은 핵 또는 세포질이 갈색으로 염색되었을 때 양성으로 판정하였다. 양성의 분포도를 크게 0점에서 3점으로 나누었는데 전체의 14% 이하(0점), 15~24%(1점), 25~64%(2점), 65~100%(3점)으로 하였고 염색강도도 0점에서 3점으로 등급화하였다. 이 두가지 점수를 합한 것을 전체 점수로 정하였고(0~6점) 생화학 검사의 수치와의 상관성을 비교하였다. 세침흡인세포검사으로써 얻은 도말 표본은 10% 포르말린 Phosphate buffered saline(PBS)에 담근 후 -4°C에서 15~30분 두고 pH

7.0의 PBS로 세척하였다. 무수 메탄올에 담근 상태로 -20°C에서 5분간 적용한 후 PBS로 세척하였다. 아세톤에 담구어 -20°C에서 2분간 적용한 후 PBS로 세척하였고 위와 같이 ICA를 시행하였다.

### 3. 생화학적 정량분석

DCC 검사에서는 10 fmol/mg 미만을 음성으로, 그 이상을 양성으로 판독하였다.

### 4. 조직학적 분화도 및 핵의 등급

침윤성 관상암종 58예에 대하여 Bloom과 Richardson 방법(Table 1)에 의하여 조직학적 분화도를 판정하였고<sup>19</sup> Black의 분류(Table 2)에 적용하여 핵의 등급을 나누었다<sup>20</sup>.

### 5. 통계학적 분석

$\chi^2$  test와 Fisher's exact test를 사용하였다.

## 결 과

총 58예의 침윤성 관상암종의 핵등급과 조직학적 등급을 나누어볼 때 핵등급은 grade III, II, I이 각각 11예(19.0%), 34예(58.6%), 13예(22.4%)이었고 조직학적 등급은 grade I, II, III가 각각 10예(17.2%), 23예(39.7%), 25예(43.1%)씩 있었다. 유방암의 ICA에 의한 ER 양성반응은 핵에 갈색으로 염색되었고(Fig. 1) PR은 핵이나 세포질에 갈색으로 염색되었다(Fig. 2). DCC 검사를 시행한 59예의 유방암과 ER/PR-ICA

Table 1. Histologic grading method for breast carcinoma\*

- Histologic factors
  - Degree of structural dedifferentiation as shown by the loss of tubular arrangement of the cells(1~3 points)
  - Variations in size, shape, and staining of the nuclei(1~3 points)
  - Frequency of hyperchromasia and mitotic figures(1~3 points)
- Points awarded according to whether each of the three histologic factors is present in slight (1), moderate (2), or marked (3) degree
- Points added together, making a possible total of 3 to 9, the smallest number representing the lowest degree of malignancy
  - 3~5 points:low malignancy (grade I)
  - 6,7 points:intermediate malignancy (grade II)
  - 8,9 points:high malignancy (grade III)

\*Cited from Bloom HJG and Richardson WW<sup>19</sup>

Table 2. Nuclear grading system\*

Nu	Grade I	Grade II	Grade III
anisocytosis	+++	++	-/+
nuclear shape	markedly irregular	moderately irregular	regular
nucleoli	prominent	small	-/+
chromatin	coarsely clumped	finely clumped	delicate
mitotic figure	frequent	scattered	rare

\*Cited from Black MM and Speer FD<sup>20</sup>

Nu: nuclear feature

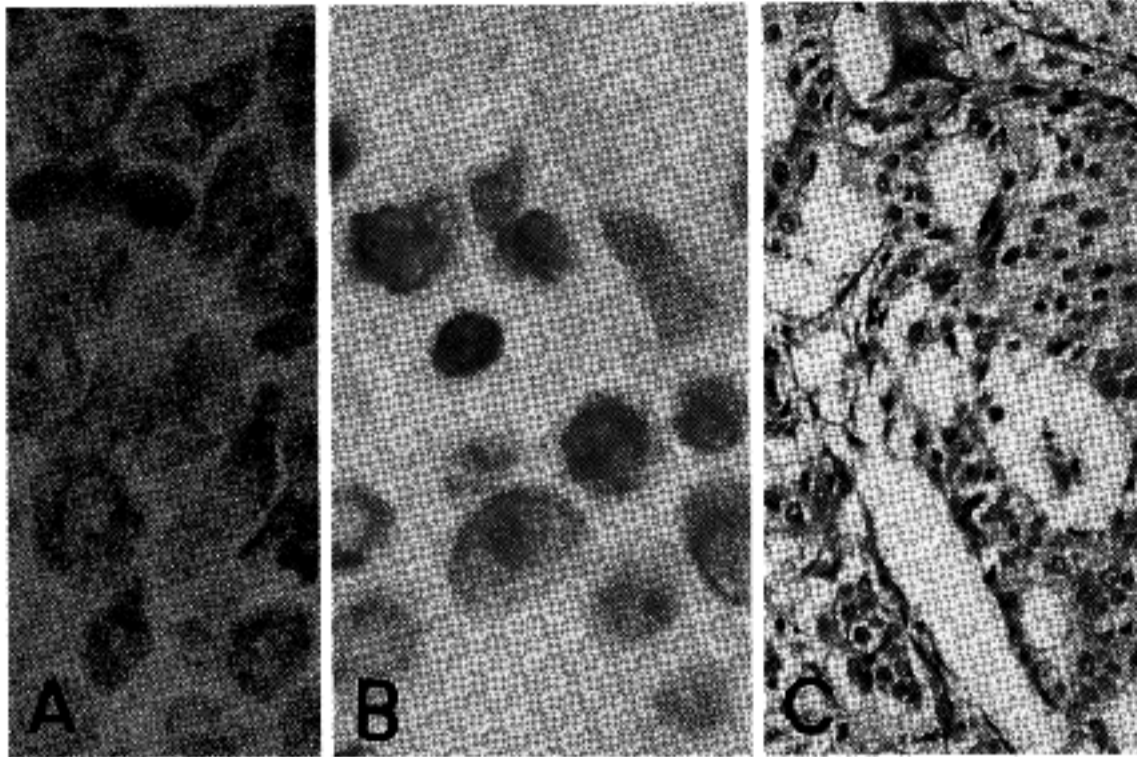


Fig. 1. Invasive ductal carcinoma with ER positivity. A-negative, B-positive only in nuclei, C-Hematoxylin and Eosin stain

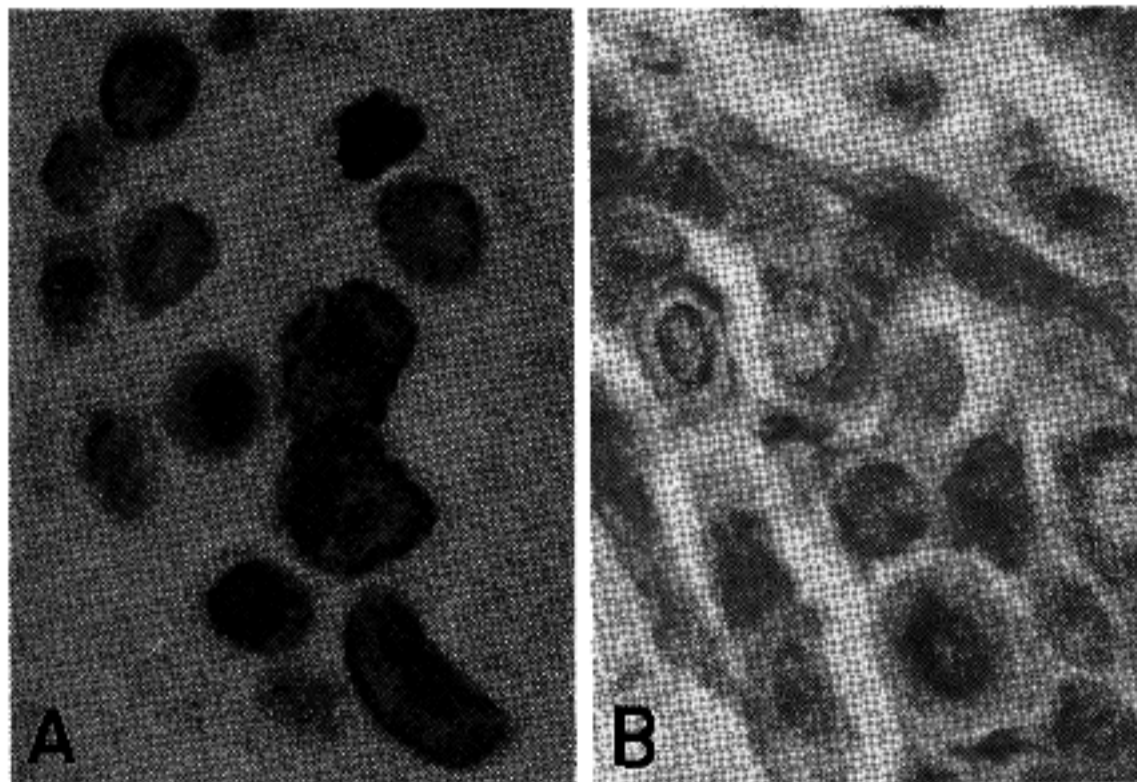


Fig. 2. Invasive ductal carcinoma with PR positivity. All nuclei(A) and cytoplasm(B) are positive.

결과를 비교하여 볼 때 일치율은 각각 76.3%와 83.1%를 나타냈고(Table 3) ER-ICA의 민감도와 특이도는 각각 61.1%와 100%를 나타냈으며 양성 기대치는 100%이었다(Table 4). PR-ICA의 민감도, 특이도, 양성기대치는 각각 94.3%, 66.7%, 80.5%이었다(Table 5). ER-ICA의 염색 점수와 DCC의 수치와는 서로 비례하였으나( $r=0.5$ ,  $p=0.000$ : Fig. 3) PR-ICA의 염색 점수와 DCC의 수치는 유의있는 비례관계는 나타나지 않았다( $r=0.2$ ,  $p=0.000$ : Fig. 4). 대부분의 경우에서 유방암 부위와 정상 부위의 호르몬 수용체 염색에

대한 반응은 일치하였으나 11예의 ER과 4예의 PR에서 불일치를 보였다. 29예의 유방암의 세침흡인세포 검체의 도말표본에서의 ER-ICA 결과와 DCC 사이의 일치율은 72.4%로 유의성은 있었으나( $p=0.000$ ) (Table 6) PR-ICA 결과와 DCC 사이의 일치율은 65.5%로 통계학적 유의성은 없었다( $p=0.592$ ) (Table 7). 유방암 조직의 ICA와 세침흡인검체에서의 일치된 예는 ER이 26예(89.7%)로 통계학적으로 유의성은 있었으나(Table 8)( $p=0.000$ ) PR은 16예(55.2%)로 나타나 통계학적 상관관계는 없었다(Table 9) ( $p=$



**Table 3.** ICA concordance with DCC

	Positive	Negative	Overall(%)
ER	22/59	23/59	45/59(76.3)
PR	33/59	16/59	49/59(83.1)
ER & PR	16/59	8/59	24/59(40.7)

ICA: immunocytochemical assay  
DCC: dextran-coated charcoal assay

**Table 4.** Comparison of ER-ICA and ER-DCC

†DCC	No	*ER-ICA	
		Negative	Positive
<10 fmol/mg	23	23	0
≥10 fmol/mg	36	14	22
Total	59	37	22

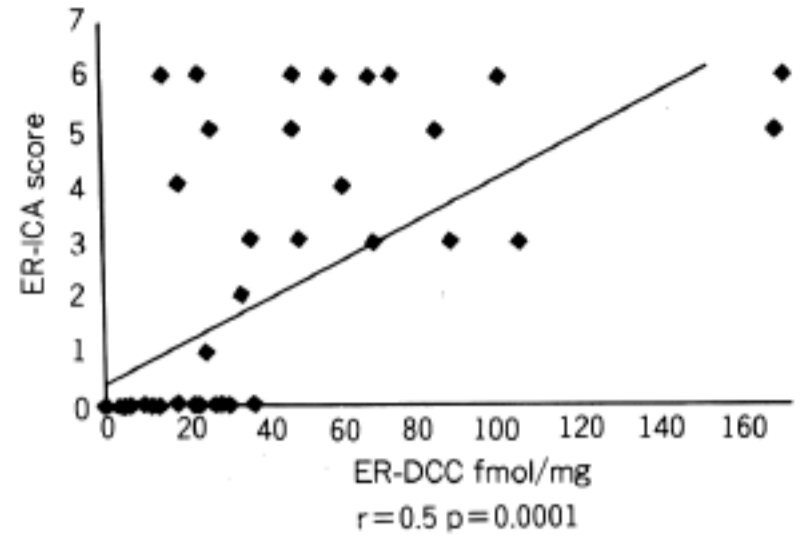
\*ER-ICA: Estrogen receptor-Immunocytochemical assay  
†DCC: Dextran-coated charcoal assay  
sensitivity: 22/36=61.6%  
specificity: 23/23=100%  
positive predictive value: 22/22=100%

**Table 5.** Comparison of PR-ICA and PR-DCC

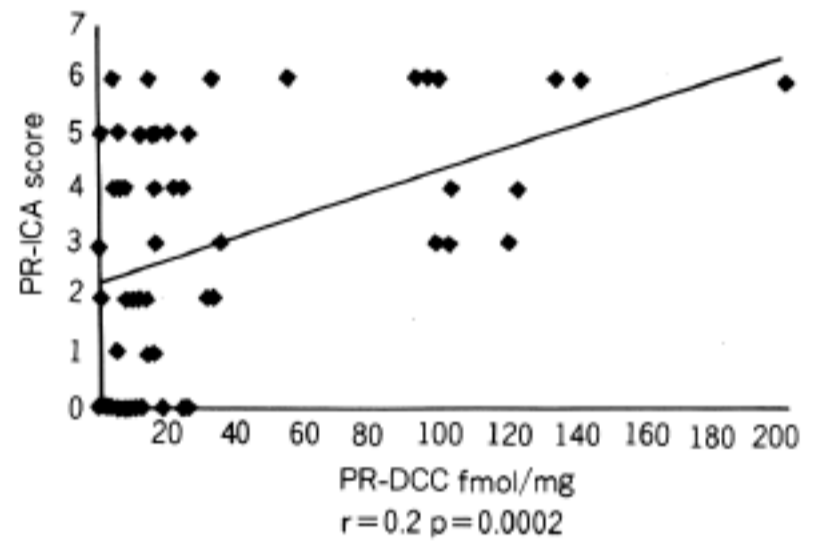
†DCC	No	*ER-ICA	
		Negative	Positive
<10 fmol/mg	24	16	8
≥10 fmol/mg	35	2	33
Total	59	18	41

\*ER-ICA: Estrogen receptor-Immunocytochemical assay  
†DCC: Dextran-coated charcoal assay  
sensitivity: 33/35=94.3%  
specificity: 16/24=66.7%  
positive predictive value : 33/41=80.5%

0.343). ER-ICA와 PR-ICA 염색과 기왕의 예후 추정 인자와의 상관관계를 살펴보면 다음과 같다. 침윤성 관상암종의 핵의 분화에 따른 ER/PR-ICA 양성율은 grade III이 72.7%, grade II가 26.5%, grade I이 7.7%



**Fig. 3.** Correlation of ER-ICA and ER-DCC.



**Fig. 4.** Correlation of PR-ICA and PR-DCC.

**Table 6.** Comparison of ER-ICA and ER-DCC of FNAC

†DCC	No	*ER-ICA of FNAC	
		Negative	Positive
<10 fmol/mg	13	13	0
≥10 fmol/mg	16	8	8
Total	29	21	8

\*ER-ICA of FNAC: Estrogen receptor-Immunocytochemical assay of Fine needle aspiration cytology  
†DCC: Dextran-coated charcoal assay  
sensitivity: 8/16=50.0%  
specificity: 13/13=100%  
positive predictive value : 8/8=100%  
p=0.003

**Table 7.** Comparison of PR-Immunocytochemical assay and PR-Dextran-coated charcoal assay of Fine needle aspiration cytology

*DCC	No	*ER-ICA of PNAC	
		Negative	Positive
<10 fmol/mg	10	8	2
≥10 fmol/mg	19	8	11
Total	29	16	13

\*ER-ICA of FNAC: Estrogen receptor-Immunocytochemical assay of Fine needle aspiration cytology

\*DCC: Dextran-coated charcoal assay  
sensitivity: 11/19=57.9%  
specificity: 8/10=80.0%  
p=0.114

**Table 8.** Comparison of Tissue ER-Immunocytochemical assay and Fine needle aspiration cytology ER-Immunocytochemical assay

Tissue	No	*FNAC	
		Negative	Positive
Negative	18	18	0
Positive	11	3	8
Total	29	21	8

\*FNAC: Fine needle aspiration cytology  
sensitivity: 8/11=72.7%  
specificity: 18/18=100%  
p=0.000

로 통계학적으로 의의가 있었고( $\chi^2=12.524$ ,  $p=0.002$ ), 조직학적 분화에 따른 ER/PR-ICA 양성율은 grade I 이 50.0%, grade II가 30.4%, grade III가 24.0%로 통계학적 의의가 없었다( $\chi^2=2.262$ ,  $p=0.323$ ). 침윤성 관상암종의 림프절 전이상태와 ER-ICA의 관계를 보면 림프절 전이가 음성인 군에서는 60.0%, 림프절 전이가 양성인 군에서는 25.0%의 양성반응을 보여서 액와 림프절 전이가 없을 수록 ER-ICA 염색의 양성반응이 높았고 이는 통계학적으로 의의가 있었다( $\chi^2=5.310$ ,  $p=0.021$ )(Table 10). PR-ICA와의 관계에서는 림프절 전이가 음성인 군에서 80.0%, 양성인 군

**Table 9.** Comparison of Tissue PR-Immunocytochemical assay and Fine needle aspiration cytology PR-Immunocytochemical assay

Tissue	No	*FNAC	
		Negative	Positive
Negative	5	4	1
Positive	24	12	12
Total	29	16	13

\*FNAC: Fine needle aspiration cytology  
sensitivity: 12/24=50.0%  
specificity: 4/5=80.0%  
p=0.343

**Table 10.** Relationship between receptor positivity and prognostic parameter

	No.	ER+/PR-	ER-/PR+	ER+/PR+
Lymph node metastasis		p=0.021	p=0.171	p=0.033
metastasis	36	9(25.0)	23( 63.9)	8(22.2)
no metastasis	20	12(60.0)	16( 80.0)	10(50.0)
not dissected	2	1(50.0)	2(100.0)	1(50.0)
Age		p=0.707	p=0.245	p=0.924
<=50	36	12(33.3)	7( 75.0)	10(27.8)
>50	22	9(40.9)	12( 54.5)	7(31.8)
Tumor size		p=0.451	p=0.663	p=0.663
<2 cm	23	9(39.1)	15( 65.2)	8(34.8)
2~5 cm	25	11(44.0)	17( 68.0)	9(36.0)
>5 cm	10	2(20.0)	8( 80.0)	2(20.0)
Stage		p>0.05	p>0.05	p>0.05
I	7	0( 0.0)	0( 0.0)	5(71.4)
II	36	9(25.0)	6(16.7)	14(38.9)
III	7	0( 0.0)	3(42.9)	3(42.9)
IV	8	1(12.5)	1(12.5)	3(37.5)

에서 63.9%의 양성반응을 보였으나 통계학적으로 의미가 없었다( $\chi^2=1.579$ ,  $p=0.171$ ). 수술당시 환자의 연령, 종양의 크기와 암의 진행시기(Stage) 사이에 통계학적으로 유의한 상관관계는 보이지 않았다( $p>0.05$ )(Table 10). 기왕에 예후가 좋다고 알려진 수

질성 암종 1에는 종양의 직경이 1 cm이었고 림프절 전이가 없었으나 DCC 검사와 ER-ICA, PR-ICA 검사에서 모두 음성반응을 보였다.

## 고 찰

우리나라 여성의 유방암 사망률에 대한 문제가 점차 대두되고 있는 바(전체 암의 사망률 중 1982년 2.0%, 1987년 2.8%, 1989년 3.4%, 1992년 3.9%: 통계청 발표) 예후나 치료방침에 대한 관심 역시 높아지고 있다. 1992년 보사부의 발표에 의하면 전체 암의 사망자수 57,589명중 여성이 2,571명이었고 이 중 자궁암(4975명: 22.1%), 위암(4017명: 17.8%)에 이어 유방암으로 사망한 경우가 2,571명(11.4%)으로 3위를 차지하고 있다. 유방암 환자에 있어서 호르몬 수용체는 예후나 치료를 결정하는 중요한 인자중의 하나가 되므로 반드시 검사되어야 한다<sup>1-12</sup>. 원발성 유방암의 55~65%가 호르몬 수용체를 가지고 있고 전이성 유방암에서의 호르몬 수용체는 45~55%이며 특히 갱년기 이후에 발생한 유방암인 경우에 호르몬 수용체는 대체적으로 발현율이 높다고 한다<sup>4</sup>. 남성의 유방암에서는 90%가 호르몬 수용체를 가지고 있다<sup>4</sup>. 호르몬 수용체 양성인 유방암에서는 수술후 추가치료를 안한 경우에도 음성인 종양 크기가 작은 경우보다 생존율이 높고 특히 호르몬 수용체 양성인 환자는 tamoxifen과 같은 항호르몬 치료제에 양호한 반응을 보인다<sup>3-5,10-12</sup>. 호르몬 수용체 양성인 종양은 약 55%에서 항호르몬 치료에 좋은 반응을 보이고 음성인 경우의 반응은 3~10% 미만이며<sup>2-5</sup> 또한 항암요법에 대한 세포 독성이 높다<sup>4</sup>. DCC 검사 수치와 ICA에서의 양성율은 서로 비례하며 이들의 점수가 높을 수록 항호르몬 치료에 대한 반응율도 높다<sup>2,3,19,21</sup>. 즉 호르몬 수용체 양성인 경우에는 보다 생존율이 높고 재발율이 낮다고 알려져 있다<sup>2,3,5,12</sup>. 현재까지는 DCC 방법이 호르몬 수용체를 파악하는 기본 방법으로 사용되어 왔으나 이 방법은 여러가지 문제점들을 가지고 있다. 특별한 장비를 갖추어야하므로 비경제적이고 신선한 조직을 다량으로 요하는 제한점이 있으며 필요한 종양조직에서 채취가 정확하지 못하거나 정상조직이 포함됨에 따라 위음성이나 위양성의 결과를 초래할 수도 있는 단점이 있다<sup>7,22,23</sup>. 그 뿐만 아니라 종양의 실질과 간질의 구성 비율차, 혹은 부종, 출혈, 괴사 등으로 인한 결과치의 차이 등을 지적할 수 있어 최근에는 점차적으로 ICA를 활용하려고 하는 연구가 진행되어 가고 있다. 본 연구의 대상에서도 정상부위와 종양부위에

대한 ICA의 반응이 서로 불일치를 나타낸 예가 15에 있었는데 이는 위성 결과를 초래할 수 있는 가능성을 시사한다. 이에 반해 면역세포화학 염색방법은 보다 경제적이고 특별한 장비없이 소규모 병원에서도 가능하고<sup>24-27</sup> 세침흡인세포검사를 포함한 소량의 검체물이나<sup>28,29</sup> 고정된 조직에서도 시행할 수 있고 거의 영구 보존이 가능하다는 장점이 있다<sup>30-36</sup>. 육안으로 확인하여 꼭 필요한 종양 세포만을 선택할 수 있으므로 민감도와 특이도가 높다. 현재까지 보고된 문헌들은 대부분이 면역세포화학 염색 검사와 생화학적 검사결과의 호르몬 수용체 양성빈도는 50~80%로 다양하고<sup>6,28,30,37-44</sup> 면역세포화학 염색방법과 생화학 방법 결과와의 일치율은 65~93%로 보고되어 있다<sup>1,6,9,10,15,16,17,20,23,24,29,39,45,46</sup>. Osborne등<sup>3</sup>은 ER과 PR의 양성율은 서로 상관관계가 있으므로 두가지중 하나만 시행해도 된다는 주장을 하였고 Vollenweider-Zerargui등<sup>2</sup>은 ER이 PR보다 더욱 민감한 표식자 역할을 하며 ER+/PR+인 경우와 ER+/PR-인 경우가 서로 대등한 관계라고 하였다. 본 연구에서도 ER-ICA에 대한 연구 결과는 대체로 통계학적으로 유의하였으나 PR-ICA에 대한 결과는 통계학적으로 유의하지 않았다. 면역세포화학 염색검사는 다음과 같은 문제점들을 가지고 있다. 염색의 분포나 강도가 항상 일정하지 않아 판독이 주관적이라는 점이 있고 세침흡인세포를 비롯한 적은 양의 조직으로 염색을 시행하는 경우에는 염색의 분포가 일정하지 않은 예에서 위음성의 결과를 초래할 수도 있다. 세침흡인세포검사를 이용한 ICA와 DCC에 비교문헌을 살펴보면<sup>28,29</sup> 외과적으로 절제된 조직에서 채취한 것에서는 높은 특이도와 민감도를 나타내는 반면<sup>28</sup> 절제되기전의 종괴에서 얻은 경우에는 민감도가 낮았다<sup>29</sup>. 본 연구에서는 환자가 수술전에 외래로 방문하였을 때 진단목적으로 세침 흡인을 시행하여 얻은 도말 표본으로서 조직에서의 ER-ICA 염색 결과와의 상관관계는 있었으나 PR-ICA 결과와의 통계학적 유의성은 없었다. 도말 표본중 고정방법이 부적당하였거나 시간이 경과한 예들이 일부 포함되었으므로 일치율이 다소 감소되었을 것으로 생각된다. 실제로 조직이 양성반응을 보인 경우라도 시간이 경과된 도말표본일 수록 음성의 결과가 많았고 최근의 도말표본일 수록 양성 일치율이 높았다. 결과적으로 본 연구에 의하면 ER은 기왕의 예후 추정인자인 핵등급과 림프절 전이상태 등과 상관이 있었고 조직학적 분화, 환자의 연령, 종양의 크기 및 종양의 진행시기와는 무관하였다. 그러나 PR은 핵의 등급과 상관이 있었을 뿐 위의 사항들에 대하여

통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다. 그리고 ER/PR-ICA의 염색 점수(염색 분포도+염색 강도)와 DCC의 수치가 비례한다는 점에 의거하여 DCC를 시행하지 않더라도 ER/PR-ICA 염색 점수만을 고려하여 항호르몬 치료를 결정할 수 있는 지침이 될 수 있을 것으로 나타났다. PR은 ER과 같은 좋은 성적은 못 얻었으나 재시도가 필요할 것으로 사료된다. 유방암의 세침흡인세포검사에 대한 ICA 검사에서는 신선한 조직에서 도말 즉시 시행하면 그 민감도와 특이도는 상당히 높을 것으로 사료되며 이 때에는 신속하고도 적절한 고정이 중요하다. 또한 이 방법은 말기 및 수술 후 재발이 의심되는 경우나 염증형 유방암과 같은 수술이 불가능한 경우에 매우 효과적인 방법이 될 것으로 사료된다. 따라서 세침흡인세포검사가 단순히 진단뿐만 아니라 호르몬 수용체의 검색에 있어서도 유용한 가치가 있음을 제시하여 주고 있다. 또한 전이성 림프절에서도 쉽게 행할 수 있고 특히 호르몬 수용체 검사가 시행되지 않았던 경우에 매우 유익하게 이용할 수 있다. 종양의 크기가 작아 DCC 검사가 어려울 뿐만 아니라 조직 절편의 소모가 많은 검체에서도 세침흡인물을 이용할 수 있으며 이 때에는 슬후 육안적으로 확인하면서 세침흡인세포검사 또는 날인법으로 정확한 목표점을 포착할 수 있는 장점이 있다.

## 결 론

생화학적으로 ER/PR 검사(Dextran-coated charcoal assay: DCC)를 시행한 59예의 유방암을 대상으로 ER과 PR에 대한 면역세포화학염색검사(Immunocytochemical assay: ICA)를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) ICA는 신속하고 비교적 간단하며 경제적인 반면 DCC는 비싼 장비나 검출 방법이 간단하지 않다.
- 2) ICA는 다양한 조직학적 소견에서의 호르몬 수용체 유무를 동시에 관찰할 수 있다.
- 3) ICA는 고정된 조직에서도 시행할 수 있으므로 영구 보존이 가능하고 후향적 연구가 가능하다.
- 4) ER-ICA 점수와 DCC 수치는 서로 비례하였다.
- 5) DCC 결과와 세침흡인세포검사의 ER-ICA 결과는 서로 관계가 있었다.
- 6) ER/PR-ICA에 양성일 수록 핵의 등급이 높았다.
- 7) ER-ICA에 양성일 수록 림프절 전이가 없었다.
- 8) ER/PR-ICA의 양성률과 환자의 나이, 종양의 크기, 종양의 진행시기 등과는 무관하였다.

## 참 고 문 헌

1. Taylor CR, Cooper CL, Kurman RJ, Goebelsmann U, Markland FS. Detection of estrogen receptor in breast and endometrial carcinoma by the immunoperoxidase technique. *Cancer* 1981; 47: 2634-40.
2. Vollenweider-Zerargui L, Barrelet L, Wong Y, Lemarchand-Beraud T, Gomez F. The predictive value of estrogen and progesterone receptor's concentrations of the clinical behavior of breast cancer in women. *Cancer* 1986; 57: 1171-80.
3. Osborne K, Yochmowitz M, Knight W, McGuire W. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1980; 46: 2884-8.
4. Wittliff J. Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 630-43.
5. Mirecki D, Jordon C. Steroid hormone receptors and human breast cancer. *Lab Med* 1985; 16: 287-94.
6. Tesch M, Shawwa A, Henderson R. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor status in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 8-12.
7. Pertschuk LP, Eisenberg KB, Carter AC, Feldman JG. Immunohistologic localization of estrogen receptors in breast cancer with monoclonal antibodies: Correlation with biochemistry and clinical endocrine response. *Cancer* 1985; 55: 1513-8.
8. Pertschuk LP, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC, Thelmo WL, Cruz WP, Thorpe SM, Christensen JJ, Rasmussen BB, Rose C, Greene GL. Immunocytochemical detection of progesterone receptor in breast cancer with monoclonal antibody: Relation to biochemical assay, disease-free survival, and clinical endocrine response. *Cancer* 1988; 62: 342-9.
9. DeSombre ER, Thorpe SM, Rose C, Blough RR, Anderson KW, Rasmussen BB, King WJ. Prognostic usefulness of estrogen receptor immunocytochemical assays for human breast cancer. *Cancer Res (Suppl)* 1986; 46: 4256s-64s.
10. Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, Pedersen BV, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, Rasmussen BB. Beneficial effect of adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patient with high estrogen receptor values. *Lancet* 1985; 1: 16-9.
11. Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC, Rong ZT, Thelmo WL, Fleisher



- J, Green GL. Immunocytochemical estrogen and progesterin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathological, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. *Cancer* 1990; 66: 1663-70.
12. Hahnel R, Woodings T, Vivian AB. Prognostic value of estrogen receptors in primary breast cancer. *Cancer* 1979; 44: 671-5.
  13. Korenman SD, Duker BA. Specific estrogen binding by the cytoplasm of human breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30: 639-45. Cited by *Cancer* 1983; 52: 486-92.
  14. Kurzon RM, Sternberger LA. Estrogen receptor immunocytochemistry. *J Histochem and cytochem* 1978; 26: 803-9.
  15. Remmele W, Hildebrand U, Heinz HA, Klein PJ, Vierbuchen M, Behnken LJ, Heicke B, Scheidt E. Comparative histological, histochemical, immunohistochemical and biochemical studies on oestrogen receptors, lectin receptors, and Barr bodies in human breast cancer. *Virchow Arch[A]* 1986; 409: 127-47.
  16. Heubner A, Beck T, Grill H-J, Pollow K. Comparison of immunocytochemical estrogen receptor assay, estrogen receptor immunoenzyme assay, and radioligand-labeled estrogen receptor assay in human breast cancer and uterine tissue. *Cancer Res (Suppl)* 1986; 46: 4291s-5s.
  17. Parl FF, Posey YF. Discrepancies of the biochemical and immunohistochemical estrogen receptor assays in breast cancer. *Human Pathol* 1988; 19: 960-6.
  18. McCarty KS(Jr), Miller LS, Cox EB. Estrogen receptor analysis; Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 716-21.
  19. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1409 cases of which 359 have been follow for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-77.
  20. Black MM, Speer FD. Nuclear structure in cancer tissue. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 105: 97-102.
  21. Chang ES, Park KK, Kim YS. Immunohistochemical detection of estrogen receptors in formalin-fixed breast cancer. *The Keimyung Univ Med J* 1990; 9: 3: 322-32.
  22. Masood S, Dee S, Goldstein J. Immunohistochemical analysis of progesterone receptors in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 59-63.
  23. Allred DC, Bustamante MA, Daniel CO, Gaskill HV, Cruz AB. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas. Evaluation of 130 cases and a review of the literature regarding concordance with the biochemical assay and clinical relevance. *Arch Surg* 1990; 125: 107-13.
  24. McCarty KS, Szabo E, Flowers JL, Cox EB, Leight GS, Miller L, Konrath J, Soper JT, Budwit DA, Creasman WT, Seigler HF, McCarty KS. Use of a monoclonal anti-receptor antibody in the immunohistochemical evaluation of human tumors. *Cancer Res (Suppl)* 1986; 46: 4244s-8s.
  25. Jonat W, Maas HM, Stegner HE. Immunohistochemical measurement of estrogen receptors in breast cancer tissue. *Cancer Res (Suppl)* 1986; 46: 4296s-8s.
  26. Wong SY, Carrol EDS, Ah-See SY, Sewell HF. Detection of estrogen receptor proteins in breast tumors using an improved APAAP immunohistochemical technique. *Cancer* 1988; 62: 2171-5.
  27. Shimizu M, Wasima O, Miura M, Katayama I. PAP immunoperoxidase method demonstrating endogenous estrogen in breast carcinomas. *Cancer* 1983; 52: 486-492.
  28. Flower JL, Cox EB, Geisinger KR, Burton GV, McCarty KS, McCarty KS, Dent GA. Use of monoclonal antiestrogen receptor antibody to evaluate estrogen receptor content in fine needle aspiration breast biopsies. *Ann Surg* 1986; 203: 250-4.
  29. Reiner A, Spona J, Reiner G, Schemper M, Kolb R, Kwansny W, Fugger R, Jakesz R, Holzner JH. Estrogen receptor analysis on biopsies and fine-needle aspirates from human breast carcinoma: Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Am J Pathol* 1986; 125: 443-7.
  30. Shintaku P, Said J. Detection of estrogen receptors with monoclonal antibodies in routinely processed formalin-fixed paraffin sections of breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 161-7.
  31. Soomro S, Shousha S, Sinnott HD. Oestrogen and progesterone receptors in screen-detected breast carcinoma: an immunohistological study using paraffin sections. *Histopathology* 1992; 21: 543-7.
  32. Cheng L, Binder S, Fu Y, Lewin K. Demonstration of estrogen receptors by monoclonal antibody in formalin-fixed breast tumors. *Lab Invest* 1988; 58: 346-53.
  33. Soomro S, Shousha S. Demonstration of progesterone receptors in paraffin wax sections of breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1990; 43: 671-5.
  34. Anderson J, Poulsen H. Immunohistochemical estrogen

- gen receptor determination in paraffin-embedded tissue. *Cancer* 1989; 64: 1901-7.
35. Poulson HS, Ozzello L, King WJ, Greene GL. The use of monoclonal antibodies to estrogen receptors (ER) for immunoperoxidase detection of ER in paraffin sections of human breast cancer tissue. *J Histochem Cytochem* 1985; 33: 87-92.
  36. Paterson DA, Reid CP, Anderson TJ, Hawkins RA. Assessment of oestrogen receptor content of breast carcinoma by immunohistochemical techniques on fixed and frozen tissue and by biochemical ligand binding assay. *J Clin Pathol* 1990; 43: 46-51.
  37. Vielh P, Magdelenat H, Mosseri V, Remvikos Y, Bonito LD. Immunocytochemical determination of estrogen and progesterone receptors on 50 fine-needle samples of breast cancer. A prospective study including biochemical correlation and DNA flow cytometric analysis. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 254-61.
  38. Skoog L, Humla S, Isaksson S, Tani E. Immunocytochemical analysis of receptors for estrogen and progesterone in fine-needle aspirates from human breast carcinomas. *Diagnostic Cytopathology* 1986; 6: 2: 95-8.
  39. Marrazzo A, Bara GL, Taormina P, Bazan P. Determination of estrogen receptors with monoclonal antibodies in fine needle aspirates of breast carcinoma. *Br J Cancer* 1989; 59: 426-8.
  40. Lozowski M, Greene GL, Sadri D, Stanick D, Pai P, Harris MA, Lundy J. The use of fine needle aspirates in the evaluation of progesterone receptor content in breast cancer. *Acta Cytologica* 1990; 34: 27-30.
  41. Hawkins RA, Sangster K, Tesdale A, Levack PA, Anderson EDC, Chetty U, Forrest APM. The cytochemical detection of oestrogen receptors in fine needle aspirates of breast cancer; correlation with biochemical assay and prediction of response to endocrine therapy. *Br J Cancer* 1988; 58: 77-80.
  42. Weintraub J, Weintraub D, Redard M, Vassilakos P. Evaluation of estrogen receptors by immunocytochemistry on fine-needle aspiration biopsy specimens from breast tumors. *Cancer* 1987; 60: 1163-72.
  43. McClelland RA, Berger U, Wilson P, Powles TJ, Trott PA, Easton D, Gazet JC, Coombes RC. Presurgical determination of estrogen receptor status using immunocytochemically stained fine needle aspirate smears in patients with breast cancer. *Cancer research* 1987; 47: 6118-22.
  44. Keshgegian AA, Inverso K, Kline TS. Determination of estrogen receptor by monoclonal antireceptor antibody in aspiration biopsy cytology from breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 24-9.
  45. Allred DC. Should immunohistochemical examination replace biochemical hormone receptor assays in breast cancer? *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 107-13.
  46. 伊藤 仁, 條田 玲子, 赤塚 由子, 覺道 健一, 長村 義之, 徳田 裕, 久保 田 光博, 田島 知郎. 乳腺における細胞標本を用いた Estrogen Receptor(ER) の免疫細胞化学的検討. *J Jpn Soc Clin Cytol* 1989; 28: 824-9.
  47. Cho KJ, Jang JJ, Kim YK, Moon NM, Bak NS, Choi DW. Immunohistochemical study on estrogen receptor in breast cancer. *J Korean Med Assoc* 1989; 32: 421-6.
-