

프로게스테론 치료가 자궁내막 증식증에 동반된 편평상피 화생에 미치는 영향

삼성서울병원 진단병리과 및 경희분당차병원 해부병리과*

김 규 래 · 안 희 정*

Effects of Progesterone Treatment on the Squamous or Morular Metaplasia Associated with Endometrial Hyperplasia

Kyu Rae Kim, M.D. and Hee Jeong Ahn, M.D.*

Department of Diagnostic Pathology, Samsung Medical Center
and Department of Pathology, Kyunghee Bundang Cha General Hospital*

During evaluation of follow-up curettage of endometrial hyperplasia after progesterone treatment, we have noticed that the foci of squamous or morular metaplasia are persistent or even markedly increased after the hyperplastic glands have all disappeared. These observations have led us to study the histological changes of squamous or morular metaplasia in the hyperplastic endometrium after progesterone treatment and to examine the changes of estrogen receptors(ER) and progesterone receptors(PR) to find out, if there is any pathogenetic role of progesterone administration on the squamous or morular metaplasia. Squamous or morular metaplasia was associated in 21 cases (13.5 %) out of 156 endometrial hyperplasia during the study periods and all of them were associated with complex hyperplasia, but not associated with simple hyperplasia. At follow-up curettage after progesterone treatment, squamous metaplasia newly appeared in 3 cases(20 %), markedly increased in 4 cases(26.7%), persisted in 4 cases(26.7%) and decreased in 4 cases(26.7%), even after hyperplastic glands have all disappeared or were markedly decreased. On immunohistochemical staining, metaplastic foci showed ER- and PR- in 13 cases (87 %) in contrast to the surrounding endometrium and the remaining 2 cases showed minimal ER+ and PR+ confined to several nuclei. Intensity or staining pattern of ER and PR in metaplastic foci were not changed with progesterone treatment. In the background endometrium, intensity of glandular ER+ and PR + was higher than that of the stroma at the initial curettage, however, progesterone treatment predominantly down-regulated glandular ER+ more than stromal ER+. Increment or persistence of squamous metaplasia along the progesterone treatment seemingly would implicate hormonal influences as playing a significant role in the formation of squamous or morular metaplasia and the absence of cellular receptors for these hormones in the metaplastic foci may suggest qualitative changes in the receptors. (**Korean J Pathol 1996; 30: 680 ~ 686**)

Key Words: Endometrial hyperplasia, Progesterone treatment, Squamous metaplasia, Histologic change

접 수 : 1995년 12월 6일, 게재승인 : 1995년 12월 28일

주 소 : 서울시 강남구 일원동 50, 우편번호 135-230

삼성의료원 진단병리과, 김규래

*이 연구는 1993년 세현회연구비의 보조로 이루어졌음.

서 론

자궁내막의 편평상피화생 및 상질기 화생(morular metaplasia)은 자궁내막의 만성염증, 노인성 위축, 용종, 비정형 용종성 선근증(atypical polypoid adenomyoma), 자궁내막 증식증 및 암종 등 다양한 자궁내막의 병변에 동반되어 나타날 수 있는 소견이지만¹ 정상 혹은 분비기 자궁내막에서는 편평상피화생이 거의 관찰되지 않으며¹ 편평상피화생을 보이는 환자들의 약 75%에서 이전에 에스트로겐을 투여 받았던 경험이 있고³, 약 50%에서는 화생성 병소 주변 자궁내막이 증식증의 소견을 보이는 것으로 보아³, 에스트로겐에 의한 자궁내막의 자극과 연관된 것으로 알려져 왔다. 저자들은 편평상피화생을 동반한 자궁내막증식증 환자들을 프로게스테론 치료한 후 추적생검시 나타난 조직 소견을 관찰하던 중, 자궁내막증식증이 모두 소실된 후에 까지 편평상피 화생의 병소가 남아 있거나 일부에서는 매우 증가하는 것을 자주 관찰하여 왔다. 일반적으로 프로게스테론 투여는 자궁내막의 에스트로겐 수용체의 촉진자(promotor)에 작용하여 에스트로겐 수용체의 형성을 감소시키며⁴, 유방암, 자궁내막암 등 종양성 병변 내에서는 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체의 유전자 변이가 빈번히 나타날 수 있고⁵, 또한 자궁내막암에서는 호르몬 수용체의 유무가 암종의 분화도 및 세포질 내 미세구조의 분화와 밀접한 연관이 있는 것으로 보고된 바 있어⁶ 이는 호르몬의 영향으로 수용체의 유전자 변이가 생기고 이로 인해 세포의 분화가 변화할 수 있음을 시사하고 있다. 이에 저자들은 자궁내막증식증에 동반된 편평상피 화생의 소견이 프로게스테론 치료에 의해 어떻게 변화하는지 알아보고, 에스트로겐, 프로게스테론 수용체의 면역조직화학적 염색에서 화생성 병소의 수용체에는 어떤 변화가 있는지 알아봄으로써 편평상피화생의 형성에 미치는 프로게스테론의 영향을 연구하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

조사 대상으로는 1991년 1월부터 1994년 12월 까지 차병원 산부인과 및 불임클리닉에 내원하여 자궁내막의 소파술을 받은 환자들 가운데 조직검사 소견상 편평상피화생 또는 상질기 화생을 동반한 자궁내막증식증으로 진단을 받은 15 명의 초기생검

및 추적생검 소견을 대상으로 하였다. 이 중 12 명은 초기생검에서 상피화생이 관찰되었으며 3 명은 추적생검에서 처음으로 상피화생의 병소가 나타났다. 15 명은 모두 자궁내막증식증의 진단을 받은 후 Provera (medroxyprogesterone acetate) 10 mg 을 매일 복용하였으며 2 개월~1 년 후에 각각 1 회~3 회에 걸쳐 자궁내막의 추적 생검을 시행하여 치료 전의 조직소견과 비교할 수 있었다.

2. 방 법

각각의 예에서 파라핀에 포매된 조직을 5 μ m 두께로 박절하여 통상적인 과정을 거쳐 H-E 염색 및 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체(Immunotech, France)의 단클론항체에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였다.

H-E 염색 소견상, 자궁내막 증식증의 소견은 Kurman 의 제안에 따라 분류하였으며⁶, 편평상피화생 또는 상질기 화생의 정도는 객관적 관찰을 위하여 점수화하여, 화생성 병소가 관찰되지 않는 경우를 0 점, 100배 시야당 1~3 부위에 흩어져 있는 경우를 1 점, 100배 시야당 4~10 군데에 흩어져 있는 경우를 2 점, 10군데 이상 흩어져 있는 경우 3 점, 화생성 병소가 서로 연결되어 전체 선구조를 대치시키면서 관찰 증식하는 경우는 4 점으로 하였다(Fig. 1A, 1B). H-E 염색 소견에서는 프로게스테론 치료 전과 치료 후의 자궁내막 증식증의 차이를 비교하였으며 이와 동시에 동반된 화생성 병소의 변화를 점수로 환산하여 비교하였다. 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체의 면역조직화학적 염색 소견은 양성반응의 정도를 +1~+3 까지 나누어 비교하였다.

결 과

1. 조직학적 소견

이 기간 동안, 본 병원에서 자궁내막 증식증으로 진단 받았던 156예 가운데, 초기 자궁내막의 소파생검 소견에서 편평상피화생이 동반되었던 예는 21예로 13.5%를 차지하였다. 156예의 자궁내막 증식을 Kurman의 제안에 따라 4 가지로 분류했을 때⁷ 핵의 비정형성에 관계없이 자궁내막의 단순증식에 편평상피 화생이 동반된 예는 한 예도 없었으며, 핵의 비정형성이 없는 복합증식 42예 중 상피화생이 동반된 예가 12예 (26.1%), 비정형성 복합증식 36예 가운데 편평상피화생이 동반된 예는 9예(25%)였다 (Table 1).

추적생검이 가능하였던 15예 중 1 회의 추적 생

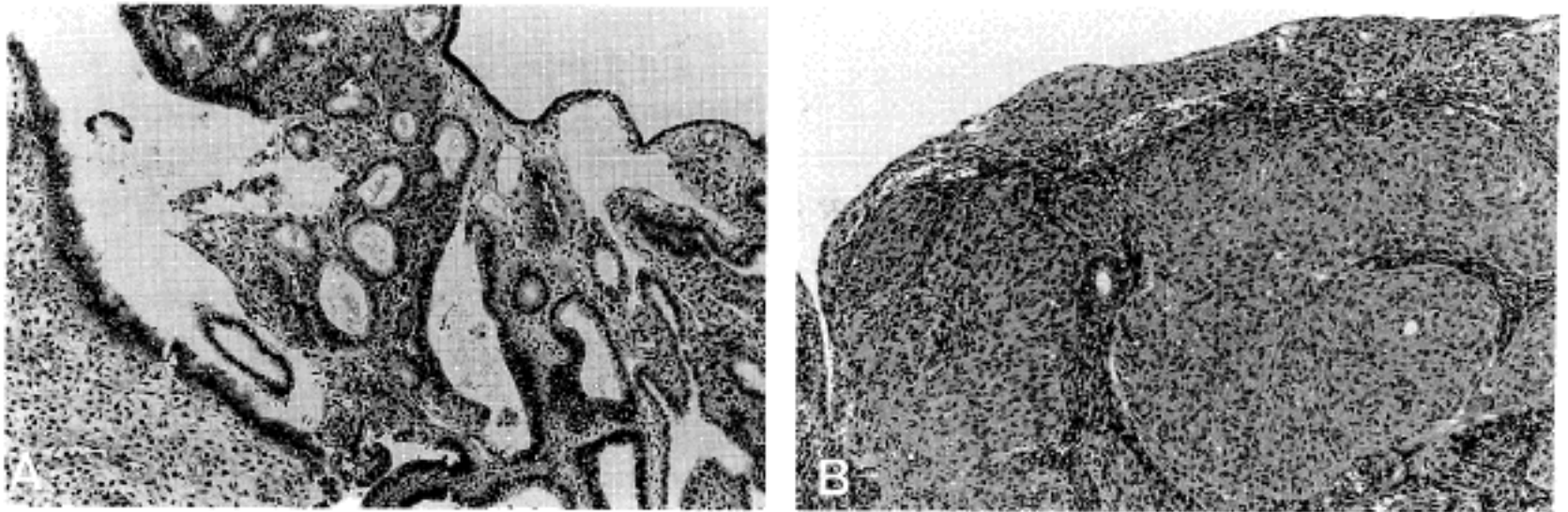


Fig. 1A & 1B.

A : Before progesterone treatment, complex hyperplasia without atypia and morule formation (arrow, score 2).
 B : After progesterone treatment, the entire endometrium is replaced by the metaplastic squamous epithelium, which is mimicking squamous cell carcinoma (score 4). Note atrophic gland between the morular areas and absence of nuclear pleomorphism in the morular epithelium.

Table 1. Incidence of squamous/morular metaplasia in the endometrial hyperplasia at initial curettage

Classification of endo. hyperplasia	No. of cases(%)	No. of metaplasia(%)
Simple hyperplasia without atypia	70 (44.9)	0 (0)
Simple hyperplasia with atypia	8 (5.1)	0 (0)
Complex hyperplasia without atypia	42 (26.9)	12 (26.1)
Complex hyperplasia with atypia	36 (23.1)	9 (25)
Total	156 (100.0)	21 (13.5)

검을 받았던 예가 10예, 2 회 받았던 예가 4예, 그리고 3 회 받았던 예가 1예 였다. 프로게스테론 치료에 따라 15예중 13예에서 자궁내막 증식증이 점차 감소하였으며 치료 후 3 개월 이내 생검소견상 자궁내막증식증의 정도가 다소 증가하였던 1예와, 4 개월 이상 6 개월 치료 후 추적생검 소견에서 증식증의 감소가 없었던 2예도 각각 9 개월 후와 11 개월 후에 생검하였을 때에는 자궁내막증식증이 모두 소멸되어 15예 모두에서 프로게스테론에 의해 자궁내막증식증이 치료되었다. 프로게스테론 치료 후의 조직소견의 변화를 치료기간에 따라 살펴보면 치료 후 3 개월 이내에 추적 생검을 실시하였던 8 명 중

자궁내막증식증의 정도가 감소하거나 소멸된 예는 7 명으로, 이 가운데 화생성 병소가 감소된 경우는 1예, 증가 혹은 그대로 지속된 경우는 6예 였다. 치료 후 4~6 개월에 추적 생검을 받은 7 명 중 증식증이 감소 혹은 소멸된 예는 6 명으로 이 중 화생성 병소가 감소된 경우는 1예, 증가 혹은 그대로 지속된 경우는 6예 였다. 치료 후 7 개월 이후에 추적 생검을 받았던 예는 5 명으로 이들에서는 자궁내막선이 위축되거나 탈락막으로 대체되면서 증식증의 소견이 완전히 소멸되었으나 화생성 병소는 3예에서 국소적이거나 계속 남아 있었다(Fig. 2). 이와 동반된 편평상피 화생의 병소는 초기생검에서 없었던 병소가 2차 생검에서 새로이 나타난 경우가 3예 (20%), 2점 이상 증가한 경우가 4예(26.7%)였으며, 초기생검 때와 차이가 없었던 경우가 4예(26.7%), 그리고 감소한 경우가 4예 (26.7%)였다(Table 3). 특히 2예에서는 프로게스테론 치료 후 편평상피화생의 병소가 매우 증가하여 자궁내막의 대부분을 차지하므로써 마치 편평상피암종의 소견과 유사하게 보였으나 세포의 다형증 및 세포분열상이 없고 편평상피화생의 소견 사이에서 위축된 선구조를 관찰할 수 있어 감별할 수 있었다(Fig. 1)

2. 면역조직화학적 소견

면역조직화학적 염색상 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체는 초기생검에서는 자궁내막 증식증을 보인 15예 모두에서 선상피세포의 핵과 간질세포 핵에 미만성의 양성반응을 보였으며 선상피세포에

서 간질세포보다 훨씬 강한 양성반응을 나타내었다 (Fig. 3A, 3B). 프로게스테론 치료 후에는 에스트로젠 및 프로게스테론 수용체의 양성 반응의 강도가 감소하는 경향을 나타내었으며 선상피세포에서는 15예중 13예에서 에스트로젠 및 프로게스테론 수용체의 염색강도가 모두 감소한 반면, 간질세포핵에서는 에스트로젠 수용체와 프로게스테론 수용체에 대하여 각각 7예(46.7%)와 6예(40%)만이 감소하였고 8예(53%)와 7예(46.7%)에서는 변화가 없어 에스트로젠 수용체는 간질세포에서 보다 선상피세포에서 더욱 현저히 감소하였음을 알 수 있었다(Table 4). 이와 같은 결과로 치료 후에는 이 두 부위의 수용체 양성반응 강도에 거의 차이가 없이 나타났다(Fig. 4A, 4B).

그러나 이에 동반된 편평상피화생의 부위에서는 치료에 따른 염색소견의 변화없이, 주변의 자궁내막

과는 달리, 15예중 13예에서 에스트로젠 및 프로게스테론 수용체에 대해 음성반응을 나타내었으며 (Fig. 3A, 3B), 2예에서만 소수의 세포에 국한되어 양성반응의 소견을 보였다.

Table 2. Histological changes of endometrial hyperplasia at follow-up curettage

	< 3 mo (8)	4-6 mo (7)	> 7 mo (5)
Progressed	1	0	0
Persisted	0	1	0
Decreased	3	4	0
Perished	4	2	5

* No. of curettage : 1 time(10), 2 times(4), 3 times(1)

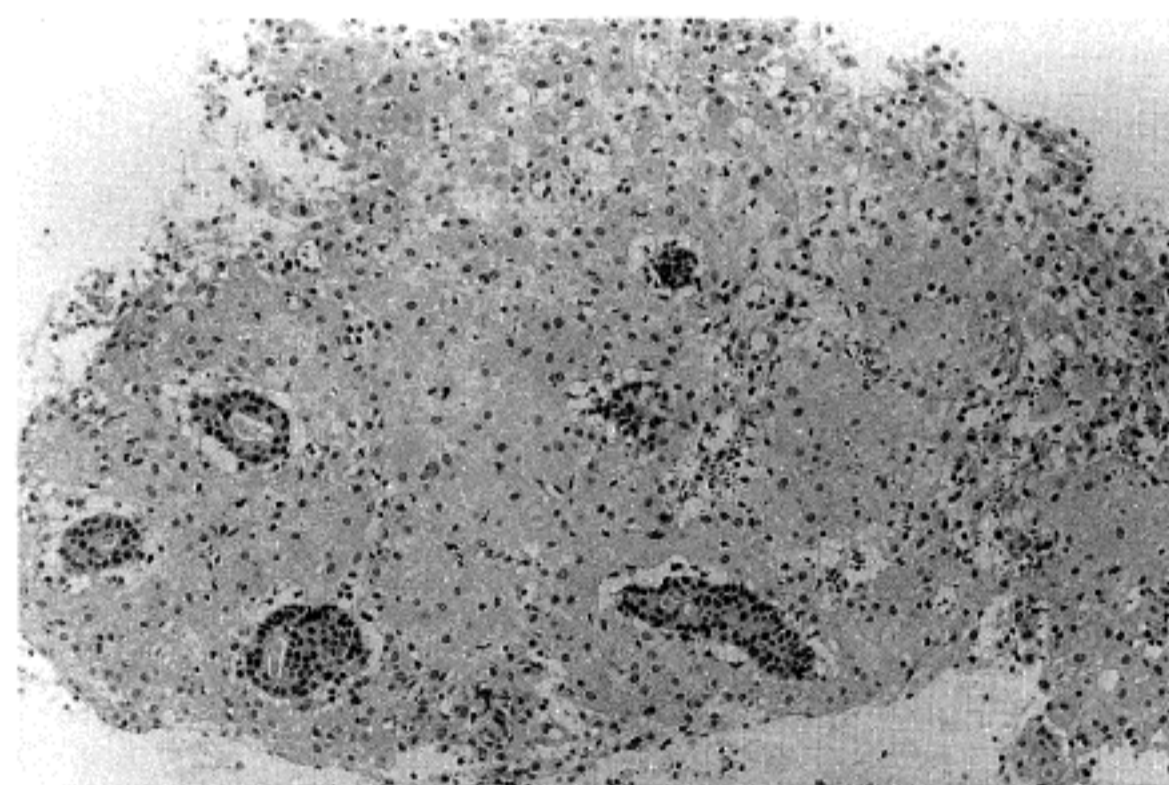


Fig. 2. Atrophic endometrium after progesterone treatment. Hyperplastic glands are all disappeared, but foci of squamous metaplasia are persistent within atrophic or decidualized stroma.

Table 3. Changes of squamous/morular metaplasia at follow-up curettage

Changes of metaplasia	Score of metaplasia	No. of cases (%)
Newly appeared (20 %)	: score 0 --> 1	2 (13.3)
	0 --> 2	1 (6.7)
Increased (26.7 %)	: score 2 --> 4	2 (13.3)
	1 --> 3	2 (13.3)
Persisted (26.7 %)	: score 1 --> 1	2 (13.3)
	2 --> 2	2 (13.3)
Decreased (26.7 %)	: score 2 --> 0	2 (13.3)
	1 --> 0	1 (6.7)
	3 --> 1	1 (6.7)

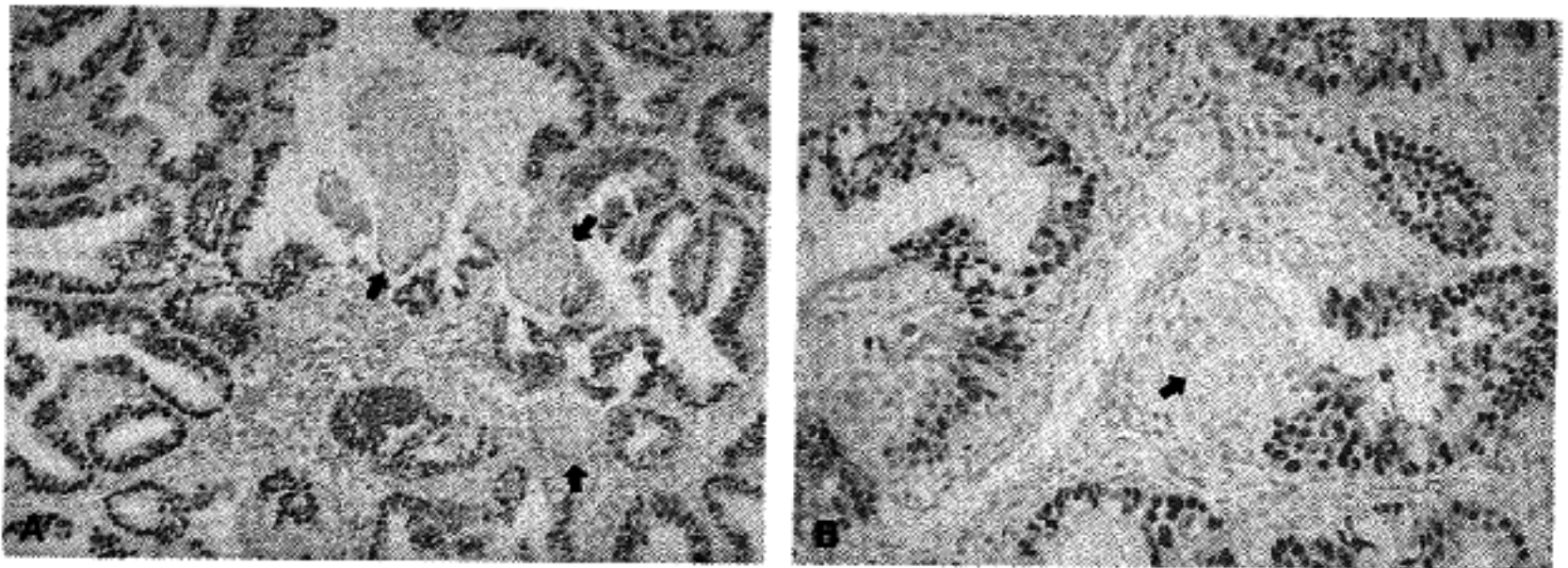


Fig. 3A & 3B. Immunohistochemical stains for ER(3A) and PR(3B) at the initial biopsy. Intensity of glandular ER+ and PR+ was higher than that of the stroma. Note the negativity of ER and PR in the squamous metaplastic foci in contrast to the background endometrium (arrow).

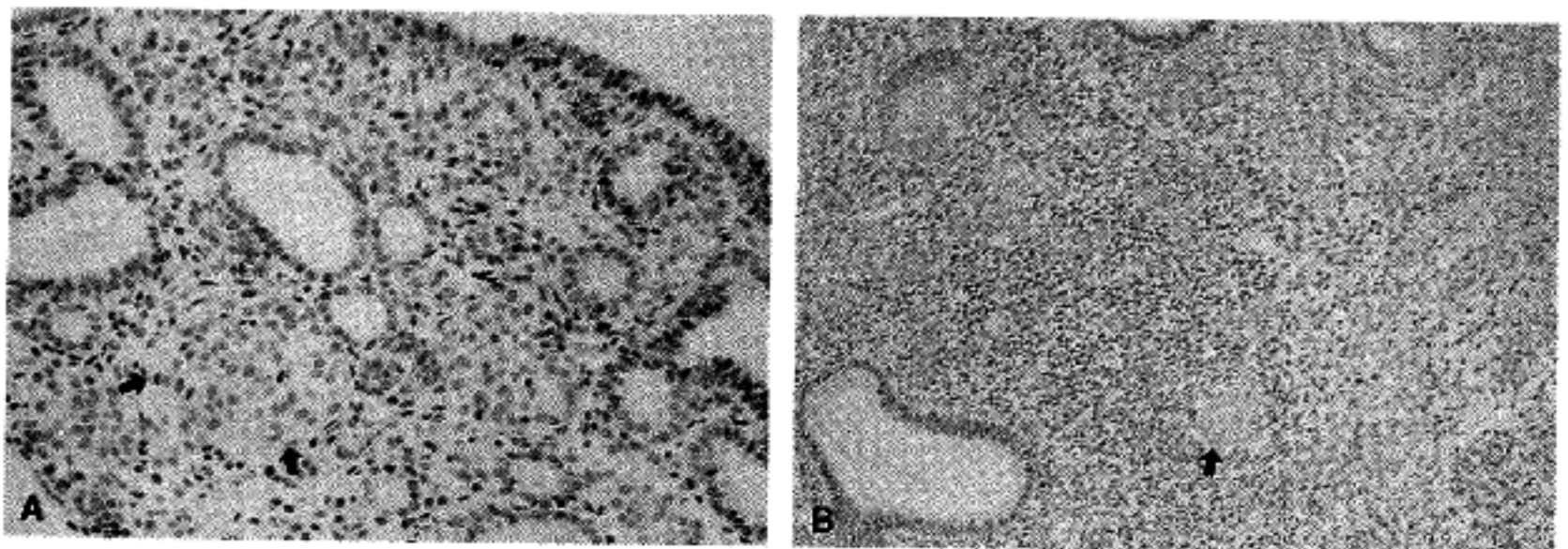


Fig. 4. Immunohistochemical stains for ER(4A) and PR(4B) at the follow up biopsy after progesterone treatment. Intensity of glandular ER+ and PR+ was decreased compared to that of the stromal ER+ and PR+. Intensity or staining pattern in the metaplastic foci was not changed (arrow).

Table 4. Changes of intensity of ER+ and PR+ in the endometrial hyperplasia*

	ER +		PR -	
	G	S	G	S
Increased	0	0	0	2
Decreased	13	7	13	6
Not changed	2	8	2	7

* Intensities of the stain were compared between the initial and the second curettage (G : glandular, S : stromal)

고 찰

자궁내막에서는 편평상피성, 집맥상피성, 심모상피성(난관세포성), 호산성, 투명세포성 화생 등, 물러관으로부터 분화할 수 있는 다양한 상피 세포로의 화생성 변화가 나타날 수 있으며, 이 소견들은 때때로 악성종양으로 오인될 수 있어 그 조직학적 감별이 매우 중요하다.⁷⁻¹⁰ 그 중 편평상피화생은 전체 자궁내막 생검조직의 약 2.5%에서 관찰되며⁸ 제경기 후의 위축성 자궁내막, 용종, 비정형성 용종성

선근종, 자궁내막증식증 및 자궁내막암에서도 관찰할 수 있다. 이들은 자궁내막의 선구조를 이루는 원주상피로부터 화생성 변화에 의해 또는 자궁내막에 존재하는 다분화능을 가진 원시 세포로부터 물리관 분화를 하여 생긴다고 하며, 이들의 전자현미경적 소견, 세포케라틴(cytokeratin), 상피세포막항원(epithelial membrane antigen) 등에 대한 면역조직화학적 염색에 양성반응을 보이는 점, 그리고 개개의 세포를 둘러싸는 망상 섬유가 없는 점 등으로 미루어 보아 상피세포의 성격을 가지고 있음이 분명하다⁹.

자궁내막선의 기저세포로부터 이와같은 상피화생을 유발하는 자극으로는 만성염증이나 물리적 자극을 들 수 있으며¹⁰ 그 외 분비기 자궁내막에서는 편평상피화생이 나타나지 않는 점과 상피성 화생을 보이는 예들 가운데 약 50%에서 자궁내막 증식이 동반되는 점 등으로 미루어 보아⁴ 이들이 에스트로겐의 자극과 연관되어 나타나는 현상으로 생각하여 왔다. 그러나 에스트로겐 뿐만아니라 프로게스테론 역시 사람의 자궁내막의 조직 소견이나 정상 자궁내막의 세포배양 소견에서 선상피세포와 간질세포의 핵의 성상을 변화시키며 거대 미토콘드리아의 출현, 핵의 channel system 의 발달, 세포분열의 정지 등을 유발시키고⁹, 세포질내 글리코겐 입자 및 점액다당류(mucopolysaccharide), 단백질의 증가로 인한 광학현미경적 소견의 변화를 초래할 수 있다. 뿐만 아니라 배양된 자궁내막암 세포 및 정상 자궁내막세포들이 프로게스테론을 투여함에 따라 DNA와 RNA의 합성이 감소하며¹¹⁻¹⁶, 전자현미경 소견에서 이질염색질(heterochromatin)이 출현하는 것들을 관찰할 수 있어¹⁷ 이 소견들은 프로게스테론투여가 자궁내막세포의 DNA 합성에 직접 영향을 미칠 수 있다는 사실을 뒷받침 해주고 있다. 프로게스테론은 자궁내막에서 에스트로겐과 길항작용을 하는 것으로 잘 알려져 있기는 하나, 프로게스테론 수용체는 에스트로겐에 의해 유도되는 세포내 단백질이라는 것이 이미 잘 알려져 있으며, 실험적으로는 난소를 제거한 동물에서 17- β estradiol 의 전처치를 받은 후 프로게스테론의 결합이 증가하는 것을 관찰한 바 있고¹⁸ 암종에서는 분화가 좋을수록 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체가 높고^{6,19-20}, 분화가 나쁜 자궁내막암 일수록 프로게스테론 수용체의 양이 감소하는 것으로 알려져 있어²¹, 세포의 분화는 호르몬 수용체의 유무 뿐 아니라 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체 사이의 상대적 비율과도 연관이 있고, 자궁내막증식증이나 암종 등, 에스트로겐 자극이 과도한 병변내에서는 프로게스테론 수용체의

변화가 생길 가능성도 있다.

또한 Geisinger 등은 자궁내막암종에서 세포질내 내강이 관찰된 6예 모두에서, 그리고 섬모가 관찰된 5예 모두가 PR 양성이었고 그중 각각 2예에서는 ER 음성이었음을 기술하여 세포질내 미세구조의 분화에는 ER 보다 PR이 더 밀접한 관계가 있다고 생각된다⁶. 따라서 편평상피화생은 에스트로겐의 자극과 연관되어 나타나는 병변인 동시에, 에스트로겐에 의한 과도한 자극 하에서 에스트로겐 혹은 프로게스테론 수용체의 변화가 생기고 이로 인해 세포질내 미세구조의 분화가 변화하여 나타나는 병변이 아닌가 생각된다. 본 연구에서 면역조직화학적 염색상 프로게스테론 수용체의 변화를 증명하지는 못하였으나, 프로게스테론 치료 후 현저히 화생성 병소가 증가한 사실이 프로게스테론 투여의 영향이 있음을 뒷받침 하고 있다.

프로게스테론은 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체를 감소시키는 것으로 알려져 있으며²²⁻²⁴ 이는 본 연구결과에서도 잘 나타났다. 15예중 13예에서는 주변자궁내막의 에스트로겐과 프로게스테론 수용체가 감소하였으며 특히 선상피세포에서 간질세포보다 그 감소효과가 우세하였다. 본 연구에서는 조직소견상, 프로게스테론 치료 후 약 46.7%에서는 편평상피 화생의 병소가 매우 증가하였거나 새로이 나타났으며, 26.7%에서는 자궁내막증식증의 감소에도 불구하고 화생성 병소가 계속 남아 있어 프로게스테론 수용체의 증가가 있으리라고 기대하였었다. 그러나 대부분의 경우(13/15예), 화생성 병소에서 주변자궁내막과 대조적으로 수용체에 대한 면역조직화학적 염색에서 음성반응을 보였고, 치료 전 자궁내막증식증에 동반된 화생성 병소에서도 두 수용체 모두에 음성반응을 보였으며 치료 전 후의 차이를 발견할 수 없었다. 이는 화생성 병소에서 에스트로겐이나 프로게스테론 수용체의 유전자적 변이로 인해 나타날 수 있다고 생각되며, 이는 앞으로 분자병리학적 방법에 의한 호르몬 수용체의 염기서열 분석을 통하여 알아낼 수 있을 것이다.

본 연구와 연관지어 임상적으로 중요한 점은 자궁내막증식증에서 편평상피화생의 동반여부에 따라 프로게스테론 치료에 대한 반응의 차이가 있는가 하는 점과, 프로게스테론 치료를 중단한 후, 치료 후 남아 있었던 편평상피 화생부위로부터 자궁내막증식증이 다시 재발할 가능성이 있는가 하는 점이다. 화생성 병소에서 에스트로겐 및 프로게스테론의 수용체가 표현되지 않았고 주변자궁내막의 증식증이 모두 소실된 후에까지 화생성 병소가 남아 있는

것과, 수용체 음성인 자궁내막암이 프로게스테론 치료에 잘 반응하지 않는 것을 보면, 화생성병소를 포함하는 자궁내막증식증에서도 프로게스테론 치료에 대한 반응이 적을 것으로 생각되었다. 그러나 자궁내막증식증이 소실되고 치료를 중단 한 후 오랜기간 후에 추적생검을 통하여 자궁내막증식증의 재발이 확인된 예가 없어 이 병변이 그 후 어떻게 변화 혹은 회복될 것인지에 관하여는 알 수 없었다.

참 고 문 헌

1. Non-neoplastic metaplasias-epithelial and mesenchymal musical chairs. In: Hendrickson MR, Kempson RL, Surgical pathology of the uterine corpus 1980; 159-82.
2. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract, 4th ed. Springer-Verlag, 1994; 428-9.
3. Hendrickson MR, Kempson RL. Endometrial epithelial metaplasias: proliferations frequently misdiagnosed as adenocarcinoma. Report of 89 cases and proposed classification. Am J Surg Pathol 1980; 4: 525-42.
4. MacLoughlin DT, Richardson GS. Progesterone binding by normal and abnormal human endometrium. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42: 667-78.
5. Tora L, Mullick A, Metzger D, Ponglikitmongkol M, Park I, Chambon P. The cloned human oestrogen receptor contains a mutation which alters its hormone binding properties. EMBO 1989; 8: 1981-6.
6. Geisinger KR, Marshall RB, Kute TE, Homesley HD. Correlation of female sex steroid hormone receptors with histologic and ultrastructural differentiation in adenocarcinoma of the endometrium. Cancer 1986; 58: 1506-17.
7. Kurman RJ, Kaminsky PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. Cancer 1985; 56: 403-12.
8. Extensive squamous metaplasia of the endometrium (ichthyosis uteri). South Med J 1982; 75: 593-5.
9. Dallenbach-Hellweg G. Histopathology of the endometrium. 4th ed. Springer-Verlag, New York, 1987; 215
10. Neri A. Squamous metaplasia of the endometrium. Endometrial response to intrauterine presence of fibroblast-carrying Ivalon sponge. Biomedicine 1979; 31: 121-2.
11. Nordqvist S. The synthesis of DNA and RNA in normal human endometrium in short-term incubation in vitro and its response to oestradiol and progesterone. J Endocrinol 1970; 48: 17-28.
12. Hustin J. Endometrial carcinoma and synthetic progestogens: result of intrauterine treatment. Obstet Gynaecol Br Cwlth 1970; 77: 915-21.
13. Hustin J. Effects of protein hormones and steroids on tissue cultures of endometrial carcinoma. Br J Obstet Gynecol 1975; 82: 493-500.
14. Hustin J. Morphology and DNA content of of endometrial cancer nuclei under progestogen treatment. Acta Cytol 1976; 20: 556-8.
15. Simon WE, and Holzel F. Hormone sensitivity of gynecological tumor cells in tissue culture. J Cancer Res Clin Oncol 1979; 94: 307-23.
16. Ferenczy A. Morphological effects of exogenous gestagens on abnormal human endometrium. In: Dallen-Hellweg G (ed) Functional morphologic changes in female sex organs induced by exogenous hormones. Springer-Verlag, New York, 1980; 101.
17. Barni S, Novelli G, Zanoio L, Gerzeli G, Vecchiotti G. Chromatin analysis in human endometrial adenocarcinoma before and after treatment with 6-methyl-17-hydroxyprogesterone acetate (MPA). Virchows Arch(B) 1981; 37: 167-77.
18. Rao BR, Wiest WG, Allen WM. Progesterone "receptor" in human endometrium. Endocrinology 1974; 95: 1275-81.
19. Charpin C, Martin PM, Lavaut MN, Pourreau-Schneider N, Toga M. Estrogen receptor immunocytochemical assay(ER-ICA) in human endometrium. Int J Gynecol Pathol 1986; 5: 119-31.
20. Kauppila A, Kujansuu E, Vihko R. Cytosol estrogen and progestin receptors in endometrial carcinoma of patient treated with surgery, radiotherapy, and progestin. Cancer 1982; 50: 2157-62.
21. Young PM, Ehrlich CE, Cleary RE. Progesterone binding in human endometrial carcinomas. Am J Obstet Gynecol 1976; 125: 353-60.
22. Bjersing L. Endometrial hyperplasia and carcinoma: histopathology and hormonal factors. Acta Obstet Gynecol Scand 1977; 65: 83-8.
23. Rodriguez J, Sen KK, Seski JC et al. Progesterone binding by human endometrial tissue during the proliferative and secretory phases of menstrual cycle and by hyperplastic and carcinomatous endometrium. Am J Obstet Gynecol 1979; 133: 660-5.
24. Vihko R, Janne O, Kauppila A. Steroid receptors in normal, hyperplastic and malignant human endometria. Ann Clin Res 1980; 12: 208-15.