대한병리학회지 1998; 32: 346~351

# 전립선 비대증과 선암종 조직의 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 발현

인제대학교 부산백병원 해부병리과

강 미 선·박 서 영·윤 혜 경

# Estrogen and Progesterone Receptor Expressions in Benign Prostatic Hypertrophy and Prostatic Adenocarcinoma

**Mi Seon Kang, Seo Young Park,** and **Hye Kyoung Yoon**

Department of Pathology, College of Medicine, Inje University, Pusan Paik Hospital, Pusan 614-735, Korea

The effect of androgen in the development of the normal prostate and the evolution of benign prostatic hypertrophy (BPH), and prostatic adenocarcinoma has been proven. In addition to androgen, estrogen and progesterone are also thought to play a role in the pathogenesis of BPH and carcinoma. However, their exact roles are not yet known because there is no conclusive evidence. Thirty cases of prostatic adenocarcinoma and 16 cases of BPH were studied. Immunohistochemical staining for estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) in epithelial and stromal cells, respectively was performed and the results were assessed semiquantitatively based on the number of positive cells per 100 total cells. Slides were scored as negative; less than 5% of cells, 1+; 6~15% of cells, 2+; 16~25% of cells, and 3+; more than 26% of cells. The relationship between ER and PR expression and the patient's age, histologic grade, and clinical stage was evaluated in prostatic adenocarcinomas. ER was negative in epithelial and in stromal cells for all prostatic adenocarcinomas and BPH cases. The PR expression in epithelial cells and in stromal cells of BPH was noted in 15 (93.8%) and 16 (100.0%) out of 16, respectively. The PR expression of carcinoma cells and stromal cells in prostatic adenocarcinoma was found in 28 (93.3%) and 23 out of 30 (76.7%), respectively. The PR immunoreactivities of stromal cells around carcinoma were 3+ in 18 cases, 2+ in one case, and 1+ in 4 cases, but those of epithelial and stromal cells of BPH and carcinoma cells of prostatic carcinoma were similar to each other with a value of 3+ in most cases. The PR expression rate of stromal cells around carcinoma was significantly correlated with the patient's age (p=0.044), but not with histologic grade and clinical stage. In summary, estrogen does not have a direct effect on the biological behavior of BPH and prostatic adenocarcinoma, but progesterone appears to play a role in the pathogenesis of BPH and prostatic adenocarcinoma. Further studies should clarify the biological role of progesterone in the human prostate. **(Korean J Pathol 1998; 32: 346~351)**

**Key Words:** ER, PR, BPH, Prostate adenocarcinoma

## 서 론

정상 전립선 조직의 발달과 전립선비대증 (benign prostatic hypertrophy, 이하 BPH이라 함) 및 전립선암종의 발생에 있어 남성호르몬인 테스토스테론이 관여한다는 것은 이미 잘 알려진 사실이며,[1] 최근에는 여성호르몬인 에스트로겐과 프로게스테론도 관여하리라고 생각되고 있다. 정상 전립선조직과 BPH 및 전립선암종 조직에서 이러한 호르몬 수용체의 존재를 입증한 여러 연구들이 있지만 그 정확한 작용기전은 아직 밝혀져 있

접 수: 1997년 12월 27일, 게재승인: 1998년 3월 19일
주 소: 부산시 부산진구 개금동 633-165, 우편번호 614-735
부산백병원 해부병리과, 강미선
ISSN : 0379-1149

지 않다. 그러나 Brolin등[2]과 Mobbs등[4]은 이 두 호르몬이 전립선조직에 있어서 테스토스테론과 협동적인 역할을 할 것이라고 하였다.

Robinson등[5]은 진행된 전립선암 환자의 약 70% 이상이 에스트로겐 치료에 반응한다고 보고하였으며, Emtage등[6]은 전립선암종 조직의 에스트로겐 수용체 (이하 ER이라 함) 의 양과 환자의 호르몬 치료에 대한 반응도 및 생존과의 연관성을 조사하여 유방암에서와 마찬가지로 ER의 양이 호르몬 치료를 받는 환자의 예후와 연관성을 가진다고 하였다. 그러나 Brolin등[2]은 ER이 전립선 선암종 조직의 암종 세포에서 전혀 발현되지 않으므로 에스트로겐이 전립선 조직에 직접 작용하는 것이 아니라고 하여 연구자간에 상이한 결과를 보였다.

전립선에서 프로게스테론의 역할은 잘 알려져 있지 않으나, Wernert등[7]은 프로게스테론 수용체 (이하 PR이라 함)가 BPH의 기질세포에서 양성이었으며 전립선암종에서는 음성이라고 하였다. Mobbs등[8]과 Brolin등[2]은 BPH와 전립선암종의 기질세포에서만 선택적으로 발현된다고 하였다.

이에 본 연구는 BPH 및 전립선암종에서 에스트로겐과 프로게스테론의 영향을 알아보기 위하여 BPH와 전립선 암종 조직을 대상으로 면역조직화학적 방법을 적용하여 ER 및 PR 발현율과 발현 양상을 관찰하고, 전립선암종의 경우 ER 및 PR 발현과 환자의 나이, 조직학적 분화도, 임상병기와의 연관성에 대해 조사하였다.

## 연구재료 및 방법

### 1. 재 료

1986년 1월부터 1996년 12월까지 부산백병원 해부병리과에서 전립선 선암종으로 진단된 증례 중 파라핀 블록의 보관 상태가 양호한 30예로서 29예는 경요도 절제술, 나머지 1예는 전립선 전적출술로 얻어진 검체였으며, 임의로 선택한 BPH 16예를 대상으로 하였다. 환자의 병력지를 검토하여 나이와 병기를 조사하였다.

### 2. 방 법

**1) 병리조직학적 검사**: 전립선 선암종 30예의 hematoxylin-eosin (이하 H & E이라 함)염색 표본을 광학현미경으로 재검경하여 복합 Gleason 체계[9]를 적용하여 두 점수의 합이 3점 이하인 경우를 고분화군, 4~6점인 경우를 중분화군, 7점 이상인 경우를 저분화군으로 분류하였다.

**2) 면역조직화학적 검사**: 연구대상 46예의 H & E 염색표본을 재검경하여 가장 적당한 파라핀 블록을 선택하였다. 파라핀 블록을 4 μm 두께로 박절하여 organic silane이 미리 처리된 유리슬라이드에 올린 다음 60°C의 열판에 24시간동안 두어 부착시킨 후 xylene과 알코올로 탈파라핀 및 함수 과정을 거쳤다. 포르말린 고정으로 인하여 조직내 감추어진 항원을 노출시키기 위해 citric acid 용액에 담구어 microwave oven을 이용하여 10분간 가열한 후 30분간 실온에 두었다. 내인성 peroxidase의 차단을 위해 3% 과산화수소수로 15분간 처리하고 증류수로 수세하였다. 이후의 과정은 DAKO사의 LSAB (labeled streptavidine biotin) kit를 이용하여 시행하였다. 15분간 normal goat serum을 처리한 후 일차항체인 anti-ER antibody (monoclonal ER 1D5, DAKO, USA) 및 anti-PR antibody (monoclonal PR 1A6, DAKO, USA)를 각각 1 : 50과 1 : 10으로 희석하여 실온에서 60분간 반응시켰으며 PBS (phosphate-buffered saline)로 수세하였다. 이차항체인 biotinylated anti-rabbit, anti-mouse immunoglobulins을 처리하여 실온에서 30분간 둔 후 PBS로 수세하고 peroxidase-conjugated streptavidine을 실온에서 30분간 반응시킨 후 PBS로 수세하고 AEC (amino-ethyl-carbazole)로 10~20분간 실온에서 발색시켰다. 대조염색은 Mayer's hematoxylin으로 하였으며 crystal mount로 봉입하였다. 양성 대조군으로는 예비실험에서 ER, PR의 발현이 모두 증명된 유방암 조직을 사용하였다.

**3) 면역조직화학염색의 판정**: ER 및 PR 발현은 핵에 적갈색으로 염색되면 양성으로 판정하였고, 광학현미경 40배 시야 중 염색이 제대로 된 부위를 택하여 BPH는 선상피와 기질 부위로, 선암종은 암종조직과 주변기질로 구분하여 각 부위별로 적어도 500개 이상의 세포를 세어서 100개의 세포 중 양성을 보이는 세포의 수를 산정하여 발현정도를 결정하였다. 발현되는 세포가 5% 미만인 경우 음성, 6~15%인 경우 1+, 16~25%인 경우 2+, 26% 이상인 경우 3+로 반정량적 판정을 하여 발현정도를 구분하였다.[10]

**4) 통계학적 처리**: 선암종의 경우 ER 및 PR 발현과 환자의 나이, 조직학적 분화도, 병기와의 상호관련성을 Fisher's exact t-test (SAS 6.12)를 이용하여 조사하였으며, 유의수준은 p값이 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

### 1. 임상 및 병리조직학적 소견

환자들의 연령 분포는 BPH의 경우 60세 미만이 3명, 61세에서 70세 사이가 6명, 71세 이상이 7명이었고, 전립선 선암종은 60세 이하가 3명, 61세에서 70세 사이가 12명, 71세 이상이 15명으로서 평균 연령은 각각 67.5세와 70.5세이었다. 선암종 30예의 병기는 A에서 D까지 4등급으로 나누었으며,[8] 병기 A가 5예, B가 5예, D가 17예이었고 병기 C에 해당하는 증례는 없었으며 나머지 3예는 정확한 병기를 알 수 없었다. 암종의 분화도는 Gleason 체계[9]에 따라 분류한 바 고분화군이 1예, 중분화군이 11예 그리고 저분화군이 18예였다.

### 2. ER 발현

ER은 BPH 16예 (Fig. 1A)와 암종 30예 (Fig. 1B) 모

두에서 상피와 기질 어느 부위에서도 발현되지 않았으며, 암종 30예 중 14예와 BPH 16예 모두에서 요도주변부가 관찰되었고 이 중 단지 암종 2예와 BPH 1예에서 요도주변부 두 세 개의 선상피세포가 ER에 대해 약한 반응을 보였다. 주변의 정상 전립선 선상피 및 기질세포는 모두 발현되지 않았다.

### 3. PR 발현 (Table 1)

BPH의 선상피세포에서 발현되는 경우가 16예 중 15예 (93.8%)로 나타났고, 기질세포는 16예 (100%) 모두 양성 반응을 보이 (Fig. 2A) 상피와 기질 부위의 발현율의 차이가 거의 없었다. 발현정도에 있어서 상피의 발현정도는 3+가 12예, 2−가 3예이었으며, 기질 부위에서는 3+가 14예, 2+가 2예로 증례별 차이가 거의 없었으며 선증식 주변의 간신부에서 특별히 강하게 발현되는 양상은 관찰되지 않았다.

암종 조직에서는 30예 중 28예 (93.3%)는 암종 세포에서 PR이 발현되었으며, 30예 중 23예(76.7%)는 암종 주변 기질 세포에서 발현되어 암종 조직의 PR 발현율이 더 높았다 (Fig. 2B). 또한 암종세포의 PR 발현정도는 양성으로 나타난 28예 중 27예가 3+로 나타나 증례별 차이가 거의 없었으나 암종 주변 기질 세포의 PR 발현정도는 양성 23예 중 1+가 4예, 2+가 1예, 3−가 18예로 증례별 차이를 나타내었다.

BPH와 암종 조직 주변의 정상 전립선 선상피 및 기질세포의 핵에서도 PR의 발현이 관찰되었다.

### 4. PR 발현과 선암종 환자의 나이, 분화도, 병기와의 연관성 (Table 2)

PR 발현은 전립선 암종의 경우 암종 세포와 주변 기질 세포의 발현율의 차이가 있었으며 암종 세포의 PR 발현정도는 증례별 차이가 없었으나 주변 기질 세포에

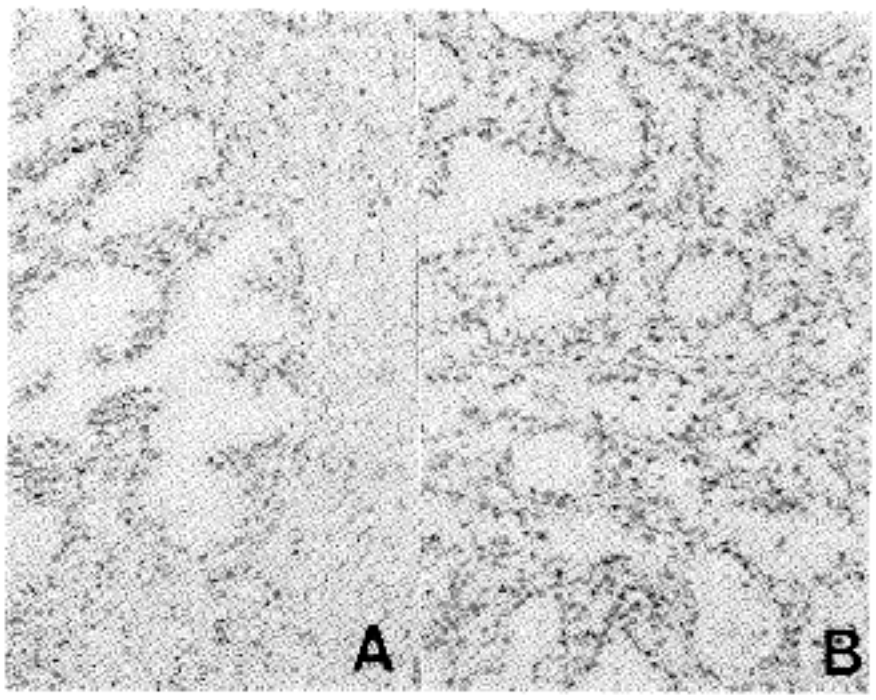


**Fig. 1.** ER negative reaction in epithelium and stroma of BPH (A), and prostatic adenocarcinoma (B).

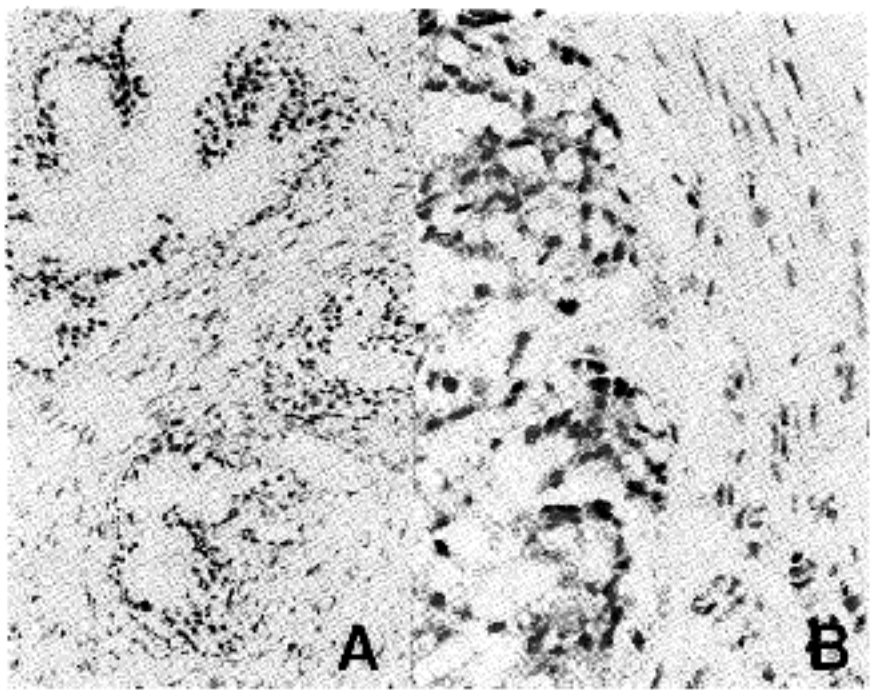


**Fig. 2.** Conspicuous PR expression in epithelium and stroma of BPH (A), and carcinoma cells and stroma of prostatic adenocarcinoma (B).

Table 1. PR expression in BPH and adenocarcinoma

| PR | BPH | | Adenocarcinoma | |
|---|---|---|---|---|
| | Epithelium | Stroma | Carcinoma | Stroma |
| negative | 1 ( 6.2%) | 0 ( 0.0%) | 2 ( 6.7%) | 7 (23.3%) |
| positive | 15 (93.8%) | 16 (100.0%) | 28 (93.3%) | 23 (76.7%) |
| 1+ | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 2+ | 3 | 2 | 1 | 1 |
| 3+ | 12 | 14 | 27 | 18 |
| Total (No. of cases) | 16 | 16 | 30 | 30 |

**Table 2.** Relationship between stromal PR expression in adenocarcinoma and patient's age, grade and stage

| | | Total (No. of cases) | PR | P. value |
|---|---|---|---|---|
| | | | Positive | |
| Age | ≤60 | 3 | 1 (33.3%) | 0.044 |
| | 61~70 | 12 | 8 (66.7%) | |
| | ≥71 | 15 | 14 (93.3%) | |
| Grade | WD | 1 | 0 ( 0.0%) | 0.205 |
| | MD | 11 | 8 (72.7%) | |
| | PD | 18 | 15 (83.3%) | |
| Stage | A | 5 | 3 (60.0%) | 0.826 |
| | B | 5 | 4 (80.0%) | |
| | C | 0 | 0 | |
| | D | 17 | 13 (76.5%) | |

*WD: well differentiated, MD: moderately differentiated, PD: poorly differentiated

서는 증례별 차이를 보여 암종 주변 기질 세포의 PR 발현 정도와 환자의 나이, 조직학적 분화도, 병기와의 연관성을 알아보았다.

환자의 나이가 60세 미만인 경우 PR은 3예중 1예 (33.3%), 61세에서 70세 사이는 12예중 8예 (66.7%), 71세 이상은 15예중 14예 (93.3%)에서 양성으로 나타나 나이가 많을수록 암종 주변기질의 PR 발현율이 통계학적으로 의의있게 증가되었다 (p=0.044). 암종의 조직학적 분화도와의 연관성을 보면, 고분화군 1예는 PR 발현이 관찰되지 않았고, 중분화군 11예 중 8예 (72.7%), 저분화군 18예 중 15예 (83.3%)에서 양성 반응을 보여 저분화군에서 암종 주변기질의 PR 발현율이 가장 높았으나 고분화군 증례가 1예로 적어 비교가 곤란하였고 중분화군과 저분화군과는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (p=0.205). 임상적 병기와의 연관성을 살펴보면 병기 A는 5예 중 3예 (60.0%), B는 5예 중 4예 (80.0%), D는 17예 중 13예 (76.5%)에서 양성반응을 보여 병기에 따른 발현율의 차이는 나타나지 않았다 (p=0.826).

## 고 찰

McNeal등[11]은 사람의 전립선 조직을 해부학적으로 중심부, 이행부, 변연부로 나누었으며, 전립선암은 변연부에 많은 반면 BPH는 이행부에서 주로 발생하여 각 영역별 이들 질환의 발생에 관여하는 다른 호르몬 수용체가 존재하기 때문이라고 하였다. 1995년 Fenley등[12]은 전립선 조직 각 영역별 호르몬 수용체의 양을 직접 측정하여 안드로겐 수용체의 양은 전립선암의 발생이 많은 변연부에 많고, ER의 양은 BPH의 발생이 많은 이행부에서 많다고 하였다.

정상 전립선, BPH 및 전립선암 조직에서 ER과 PR의 존재여부 및 양을 측정하기 위하여 radioligand binding, enzyme immunoassay 등 다양한 생화학적 검사법이 이용되어져 왔으나 결과는 연구자마다 매우 다르게 나타났으며 이것은 실험방법이나 사용한 조직의 차이 때문이라고 생각하였다.[2,6,13~17] 생화학적 검사방법들은 조직의 파괴와 호르몬 수용체의 손실을 동반하기 때문에 그 결과가 정확하지 못할 수 있으며 조직학적 소견과의 연관성을 알 수 없다.[8] 반면 ER 및 PR에 대한 단클론성 항체를 이용한 면역조직화학염색을 실시하면서 조직내 호르몬 수용체가 발현되는 부위와 부위별 발현정도를 용이하게 관찰할 수 있게 되었다.

에스트로겐이 BPH의 발생에 관여하는 정확한 기전은 밝혀져 있지 않으나 실험적으로 거세한 레수스 원숭이에게 17-베타-에스트라디올을 주었을 때 전립선 조직내 기질세포의 증식이 관찰되어 에스트로겐이 전립선 조직의 기질세포에 작용하는 것으로 추정하였다.[8] Wernert등[7]은 면역조직화학염색상 ER이 BPH의 기질세포와 선상피의 기저세포에서 양성반응을 보였다고 하였고, Ehara등[19]은 선 구조에 인접한 기질세포에서 ER이 발현된다고 보고하였다. 그러나 Pertschuk등[20]은 전립선 조직의 ER은 유방이나 자궁내막과는 항원이 서로 달라서 BPH 조직에서는 ER이 발현되지 않는다고 하였다. Schulze등[21]은 뇨폐색 증상을 일으키는 BPH 조직과 뇨폐색 증상이 없는 초기의 BPH 조직에 대해 ER에 대한 면역조직화학염색을 시행한 결과 초기 BPH 조직의 기질부분에서 ER이 가장 많이 발현되었으며, 성숙된 BPH 조직에서는 ER이 전혀 발현되지 않아 에스트로겐

이 BPH의 발생을 유도하는 역할을 하나 진행에는 관여하지 않기 때문에 형태학적으로 잘 발달된 BPH 조직에서는 ER이 발현되지 않는다고 설명하였다.

1996년 Hiramatsu등[22]은 19예의 BPH와 26예의 전립선암종 조직의 면역염색에서 ER이 BPH의 상피 및 기질 조직에서는 모두 음성이었고 전립선암종의 경우 암종 세포는 음성이었으나 주변 기질 세포에서는 23%의 발현율을 보였다고 하였으며, 암종 세포에서 ER이 발현되지 않으므로 전립선암종 환자에 대해 에스트로겐 치료를 하는 경우 이 호르몬이 종양세포에 직접 작용하는 것이 아니라 뇌하수체 gonadotropin의 분비를 억제시키고 이차적으로 혈청내 테스토스테론의 농도가 감소되어 종양의 성장을 막는 역할을 한다고 설명하였다. 반면 Konish등[10]은 전립선암종 조직의 암종 세포에서 ER이 발현되며 종양의 분화도가 낮을수록 ER 양성인 세포의 수는 감소한다고 하였으며, ER 양성 반응을 보인 전립선암종이 호르몬 치료에 반응을 보이므로써 ER이 유방암에서 좋은 예후 인자인 것과 마찬가지로 전립선암종의 술후 예후를 예측할 수 있는 인자라고 주장하였다. 본 연구에서 ER은 BPH의 상피 및 기질 조직과 선암종 조직 및 주변기질 모두에서 음성으로 나와 Hiramatsu등[22]의 결과와 비교해보면 BPH에서는 일치하는 소견이었으나 암종의 경우 주변기질에서도 ER이 발현되지 않는 차이를 보였다.

BPH나 전립선암종의 발생에 있어서 프로게스테론의 역할은 잘 알려져 있지 않으며 Wernert등[7]은 PR이 BPH의 기질세포에서는 양성반응을 보이지만 전립선암종에서는 음성이라고 하였다. Mobbs와 Liu[8]는 BPH와 전립선암종의 기질세포에서만 선택적으로 발현된다고 하였으며, BPH의 경우 선 구조에 인접한 기질 세포에서 PR이 가장 높게 발현되므로 PR 양성인 기질세포가 선 증식을 유도하리라고 생각하였으나 본 연구에서는 선상피 인접부 기질에서 발현양상의 차이는 관찰할 수 없었다. Brolin등[2]도 BPH와 선암종의 기질세포에서 PR의 발현이 관찰된다고 보고하였다. 기질세포에서 PR이 발현되는 것에 대해 1988년 West등[18]은 거세한 레수스 원숭이에게 에스트라디올을 투여한 결과 전립선 조직의 기질세포 및 근세포에서 PR 발현이 증가되므로 에스트로겐에 의해 PR의 발현이 유도된다고 하였으나 사람의 경우에는 전립선 조직내 ER의 존재가 불분명하므로 이 같은 이론을 적용하기는 어려울 것으로 생각되었다.[18,23~24]

이후 Hiramatsu등[22]이 BPH 19예중 16예 (84%)는 상피세포에, 17예 (89%)는 기질세포에서 PR이 발현된다고 하였으며, 전립선암종 26예중 12예 (46%)는 암종조직에서, 20예 (77%)는 기질세포에서 PR이 양성반응을 보였다고 하면서 이전의 연구 결과들[2,7,8]과 달리 BPH의 상피세포와 전립선 암종세포에서도 PR이 발현되는 것은 특이도가 높은 단클론성 항체를 사용하여 면역조직화학염색을 시행하였고 microwave를 이용하여 항원의 노출을 높였기 때문이라고 하였다. 또한 BPH에서는 상피세포와 기질세포의 PR 양성률이 84%, 89%로 비슷한 반면 선암종에서는 기질세포 (77%)가 암종세포 (46%)에 비해 발현율이 높게 나타났다. 본 연구에서는 BPH에서는 상피세포와 기질세포 모두에서 PR이 높게 발현되어 Hiramatsu등[22]의 결과와 유사하였으나 선암종의 경우 암종조직의 PR 발현율은 93.3%, 주변기질은 76.7%로 나타나 Hiramatsu등[22]의 결과와 달리 주변 기질보다 암종조직에서 양성반응을 보이는 경우가 많았다.

Hiramatsu등[22]은 PR 발현율과 선암종의 분화도 및 환자의 나이와는 연관성이 없었으나 환자의 병기가 높을수록 PR 양성 반응을 보이는 기질세포의 수가 의미있게 감소하였다고 보고하였으나 본 연구에서는 환자의 나이가 많을수록 암종 주변기질의 PR 발현율이 통계학적으로 의의있게 증가하였으나 조직학적 분화도나 임상 병기에 따른 암종 주변기질의 PR 발현율의 차이를 보여주지 않았다.

이상의 결과로 ER은 BPH와 선암종 조직에서 전혀 발현되지 않으므로 에스트로겐은 전립선 조직에 직접 작용하지 않을 것으로 추정되었으며, 암종 주변기질부위의 PR 발현정도가 증례별 차이를 보이고 환자의 나이가 많을수록 발현율이 증가하는 경향을 보여 앞으로 BPH 및 선암종의 발달에 있어서 프로게스테론의 역할을 규명하기 위한 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

## 결 론

BPH 및 전립선암종 조직에서 ER 및 PR 발현율을 조사하여 BPH와 선암종의 발생과의 연관성을 알아보고자 BPH 16예와 전립선암종 30예에 대해 상피와 기질부위로 구분하여 면역조직화학염색법을 사용하여 발현율과 발현정도를 조사하여 다음의 결과를 얻었다.

1) ER은 16예의 BPH와 30예의 전립선암종의 상피와 기질부위에서 모두 발현되지 않았다.

2) PR은 BPH 16예중 15예 (93.8%)는 상피부위에, 16예 (100%) 모두 기질 부위에서 발현되어 부위별 발현율의 차이가 나타나지 않았으나, 선암종은 30예중 28예 (93.3%)에서 PR이 암종조직내에서 발현된 반면 암종주변기질에서는 23예 (76.7%)에서 발현되어 부위별로 발현율의 차이를 보였다.

3) PR 양성 BPH의 경우 발현정도는 상피에 양성을 보인 15예중 12예가 3+, 기질에 양성인 16예중 14예가 3+으로 나타나 증례별 차이가 관찰되지 않았다. 암종조직내 양성을 보인 28예중 27예의 PR 발현정도는 3+으로 비슷하였으나 암종 주변기질에서는 PR 양성 23예중 18예는 3+, 1예는 2+, 4예는 1+으로 증례별 차이를 나타내었다.

4) 암종주변기질의 PR 발현율은 환자의 나이가 많을수록 의의있게 높았으나 ($p=0.044$), 조직학적 분화도와 병기에 따른 PR 발현율의 차이는 없었다.

이상의 결과로 BPH와 전립선 선암종에서 ER 발현은 나타나지 않아 에스트로겐은 전립선 조직에 직접 작용하지 않을 것으로 추정되었으며, 전립선 선암종 주변기질의 PR 발현율이 차이를 보이므로 앞으로 전립선 질환에 있어서 프로게스테론의 생물학적 역할을 이해하기 위한 연구가 필요하리라고 사료되었다.

## 참 고 문 헌


1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. 1. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293-7.
2. Brolin J, Skoog L, Ekman P. Immunohistochemistry and biochemistry in detection of androgen, progesterone, and estrogen receptors in benign and malignant prostatic tissue. Prostate 1992; 20: 282-95.
3. Mobbs BG, Johnson IE, Liu Y. Quantitation of cytosolic and nuclear estrogen and progesterone receptor in benign, untreated, and treated malignant human prostatic tissue by radioligand binding and enzyme-immunoassays. Prostate 1990; 16: 235-44.
4. Mobbs BG, Johnson IE, DeSombre ER, et al. Regulation of estrogen progestin receptor concentrations in an experimental rat prostatic carcinoma by estrogen, antiestrogen and progesterone. Cancer Res 1987; 46: 2645-51.
5. Robinson MRG, Shearer RJ, Fergusson JD. Adrenal suppression in the treatment of carcinoma of the prostate. Br J Urol 1974; 46: 555-9.
6. Emtage LA, Dunn PJS, Rowse AD. Androgen and oestrogen receptor status in benign and neoplastic prostate disease. Br J Urol 1989; 63: 627-33.
7. Wernert N, Gerdes J, Loy V, et al. Investigation of the estrogen (ER-ICA-test) and the progesterone receptor in the prostate and prostatic carcinoma on a immunohistochemical basis. Virchows Arch 1988; 412: 387-91.
8. Mobbs BG, Liu Y. Immunohistochemical localization of progesterone receptor in benign and malignant human prostate. Prostate 1990; 16: 245-51.
9. Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 8th ed. Missouri, Mosby, 1996; 1239-42.
10. Konish N, Nakaoka S, Hiasa Y, et al. Immunohistochemical evaluation of estrogen receptor status in benign prostatic hypertrophy and in prostate carcinoma and the relationship to efficacy of endocrine therapy. Oncology 1993; 50: 259-63.
11. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981; 2: 35-49.
12. Feneley MR, Puddefoot JR, Xia S, et al. Zonal biochemical and morphological characteristics in BPH. Br J Urol 1995; 75: 608-13.
13. Wolf RM, Schneider SL, Pontes EJ, et al. Estrogen and progestin receptor in human prostatic carcinoma. Cancer 1985; 55: 2477-81.
14. Kumar VL, Wadhwa SN, Kumar V, et al. Androgen, estrogen, and progesterone receptor contents and serum hormone profiles in patients with benign hypertrophy and carcinoma of the prostate. J Surg Oncol 1990; 44: 122-8.
15. Harper ME, Sibley PEC, Francis AB, et al. Immunocytochemical assays for estrogen receptors applied to human prostatic tumors. Cancer Res 1986; 46: 4288-90.
16. Donnelly BJ, Lakey WH, McBlain WA. Estrogen receptor in human benign prostatic hyperplasia. J Urol 1983; 130: 183-7.
17. Brolin J, Andersson L, Ekman P. Steroid receptor profile and receptor stability in subfractions of human prostatic tissues. Urol Res 1991; 19: 327-32.
18. West NB, Reselli CE, Resko JA, et al. Estrogen and progestin receptors and aromatase activity in rhesus monkey prostate. Endocrinology 1988; 123: 2312-22.
19. Ehara H, Koji T, Deguchi T, et al. Expression of estrogen receptor in diseased human prostate assessed by non-radioactive in situ hybridization and immunohistochemistry. Prostate 1995: 27: 304-13.
20. Pertschuk L, Eisenberg K, Macchia R, et al. Heterogeneity of steroid binding sites in prostatic carcinoma: Morphological demonstration and clinical implications. Prostate 1985; 6: 35-47.
21. Schulze H, Claus S. Histological localization of estrogen receptors in normal and diseased human prostate by immunohistochemistry. Prostate 1990; 16: 331-43.
22. Hiramatsu M, Maehara I, Orikasa S, et al. Immunolocalization of oestrogen and progesterone receptors in prostatic hyperplasia and carcinoma. Histopathology 1996; 28: 163-8.
23. Levin AC, Ren M, Huber GK, et al. The effect of androgen, estrogen, and growth factors on the proliferation of cultured fibroblasts derived from human fetal and adult prostates. Endocrinology 1992; 130: 2413-9.
24. Okulicz WC, Savasta AM, Hobrg LM, et al. Immunofluorescent analysis of estrogen induction of progesterone receptor in the rhesus uterus. Endocrinology 1989; 125: 930-4.