

## 유방암의 Imprint 표본에서 p53 단백질 발현

영남대학교 의과대학 병리학교실 및 일반외과학교실\*

김 동 석 · 이 은 희 · 김 기 권 · 김 미 진 · 이 수 정\*

= Abstract =

### p53 Protein Expression in Imprint Cytology of Breast Carcinoma

Dong Sug Kim, M.D., Eun Hi Lee, M.D., Ki Kwon Kim, M.D.,  
Mi Jin Kim, M.D. and Soo Jung Lee, M.D.\*

Department of Pathology and General Surgery\*,  
Yeungnam University College of Medicine

This study was carried out to determine the usefulness of imprint cytology for detecting p53 protein in breast carcinoma. NCL-DO7 (Novocastra, U.K.) was used to detect p53 protein immunocytochemically. A total of 33 cases was studied. Immunostaining of imprint cytology with NCL-DO7 was positive in 64% (21/33) and showed relatively high co-incident rate (80%) with immunostaining of formalin-fixed, paraffin-embedded specimen. p53 protein was related to negative estrogen receptor status, but not to the nuclear grade, lymph node metastasis, or tumor size. The fact that p53 protein expression was not related to nuclear grade might be due to predominance of nuclear grade 3. It was easier to determine the nuclear grade is one of the most important prognostic factors, in imprint cytology than in tissue specimen. p53 protein tended to be stained more strongly in imprint cytology than in tissue.

It is concluded that the application of imprint cytology in p53 protein detection can be performed easily, and that it may contribute to the evaluation of prognostic factors in breast carcinoma.

---

**Key words:** Breast carcinoma, Imprint cytology, p53 protein, Immunocytochemistry

## 서 론

유방암의 예후를 나타내는 지표로써 조직학적 소견, 호르몬 수용체, 종양세포의 증식능, 종양유전자 및 종양억제유전자 등이 사용되고 있다. 최근에는 종양억제유전자로 알려져 있는 p53 유전자의 변성이 의의있는 예후인자로 알려지면서 p53 유전자에 대한 많은 연구가 이루어져 있으며, p53 유전자의 변성은 인체의 암에서 가장 흔히 발견되는 유전자의 변성이다<sup>1)</sup>. p53 유전자는 17번 염색체 단원에 위치하며, 이 유전자의 변성으로 인해 비정상적 p53 단백질 핵내에 축적하게 된다. 핵내에 축적된 p53 단백질은 면역조직화학적 방법으로 발현시킬 수 있으며 이렇게 검출된 p53 단백질은 p53 유전자의 변성을 반영할 수 있다<sup>2,3)</sup>. p53 단백질발현은 유방암<sup>4)</sup>, 대장암<sup>5)</sup> 및 폐암<sup>6)</sup> 등에서 보고되어 있고, 특히 유방암에서 p53 단백질발현은 나쁜 조직학적 등급 및 음성 에스트로겐 수용체와 밀접한 관련성이 있으며 p53 단백질발현이 양성일 경우 재발율이 높고 생존율이 낮아 예후추정인자로 사용될 수 있다<sup>4,7-10)</sup>. p53 단백질발현은 조직에서 뿐만 아니라 세침흡인 세포학적 검사(fine needle aspiration cytology, 이하 FNAC로 약함)에서도 보고되고 있다<sup>11-14)</sup>. FNAC는 검사방법이 신속하고 용이하며 부작용이 거의 없을 뿐만 아니라 조직학적 검사나 동결절편 검사와 유사한 결과를 얻을 수 있는 장점이 있다. 특히 유방병변의 진단에 있어서는 FNAC가 널리 이용되고 있으며, 비교적 정확한 진단이 가능하다<sup>15-17)</sup>. 유방암에서는 진단법의 개선으로 인해 조기진단율이 높아짐으로써 진단을 위해 적은 양의 표본이 제공되는 경우가 증가하고 있다. 따라서 적은 양의 세포학적 검사물을 이용하여 예후와 관련된 더 많은 정보를 얻어야만 하는 필요성이 생기게 되었다. 적은 양의 세포학적 검사물을 이용한 연구의 일부로써 외과적으로 절제된 조직의 imprint표본을 이용한 연구는

이미 1927년에 Dedgeons 등<sup>18)</sup>에 의해서 보고되었으며, 최근에는 Masood 등<sup>18)</sup> 및 Derosa 등<sup>19)</sup>이 imprint표본이 호르몬 수용체 검사에 유용성함을 기술하였다.

저자들은 이미 수술로써 제거된 유방암 조직으로부터 얻은 imprint표본에 p53 단백질발현을 적용하여 FNAC에 대한 연구를 위한 기초자료를 제공하고자 하며, 조직으로부터 얻은 예후와 관련된 세포학적 소견이나 p53 단백질발현의 결과와 비교함으로써 imprint표본을 이용한 p53 단백질발현이 예후추정인자로서 이용될 수 있는지 알아 보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

1994년 8월 부터 1995년 4월까지 9개월간 영남대학교 의과대학 병리학교실에서 진단된 유방암 증례 중 신선한 조직에서 imprint표본을 만들 수 있었던 침윤성 관상피암 33예를 대상으로 하였다. 대조군으로는 섬유낭성질환 5예, 섬유선종 5예 및 경화성 선종 3예를 사용하였다.

### 2. 연구방법

#### 가. 임상 및 병리학적 소견

임상 및 병리기록지를 토대로 환자의 나이, 종양의 크기, 림프절 전이유무 등을 기록하였다. 종양의 크기는 장경을 기준으로 하였으며 TNM분류법<sup>20)</sup>에 따라 2.0 cm이하, 2.1-5.0cm, 그리고 5.0cm보다 큰 경우로 나누었다. 조직학적 등급은 Dalton 등<sup>21)</sup>이 사용한 modified Bloom-Richardson(이하 mBR로 약함) 등급체계에 따라 조직학적 분화도, 핵의 다형성(Table 1) 및 유사분열지수로 나누어 등급을 매겼다. 또한 Papanicolaou 염색을 한 imprint표본에서도 mBR등급체계에 따라 핵등급을 매겼

**Table 1.** Criteria for nuclear grade by modified Bloom-Richardson

---

NG 1: Cell nuclei uniform in size and shape, relatively small, have dispersed chromatin patterns

2: Cell nuclei are somewhat pleomorphic, have nucleoli, and are of intermedial size

3: Cell nuclei are relatively large, have prominent nucleoli or multiple nucleoli, coarse chromatin patterns, and vary in size and shape

---

NG: nuclear grade

고, 조직표본과 imprint 표본의 핵등급을 서로 비교하였다.

나. Imprint 표본 준비

2% APES (3-aminopropyl-triethoxy-silane)로 처리한 유리슬라이드를 미리 제작해둔 후, 종괴적출술이나 유방적출술로 제거된 신선한 상태의 종괴를 절단하여 그 절단면에 슬라이드를 가볍게 압착한 다음 4℃에 보관된 95% 에탄올에 즉시 고정하였다.

다. p53 단백질 염색

각 증례당 조직학적으로 잘 보존된 파라핀 블럭을 선택하여 4mm 두께로 박절하여 일반적인 탈파라핀과정과 함수과정을 거쳤다. 이렇게 준비한 조직표본 슬라이드와 동일증례의 imprint 표본을 동시에 염색하여 서로 비교할 수 있도록 하였다. 3% 과산화수소수를 15분간 적용한 후 0.21% citric acid 용액에 슬라이드를 넣고 5분간 극초단파 처리과정을 거친 후 일상적인 avidin-biotin-complex 방법에 따라 염색하였으며 일차항체는 NCL-DO7 (Novocastra, U. K.)을 1:300으로 희석하여 사용하였다. 매 염색시마다 양성 대조염색을 시행하였고 발색제로는 diaminobenzidine 을 사용하였다.

p53 단백질 발현의 판정은 일부의 종양세포에 서라도 핵이 분명히 갈색으로 염색되면 양성으

로 판정하였다. p53 단백질 발현의 판정은 양성 과 음성 두 가지로 하였으며 염색의 강도에 따른 구분은 하지 않았다.

라. 자료분석

p53 단백질과 병리학적 예후인자와의 관련성은 SPSS/PC+ 프로그램을 이용하여  $\chi^2$ -test로 검정하였으며 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

**결 과**

1. 임상 및 병리학적 소견

침윤성 관상피암 33예의 평균연령은 49세였고 모두 30세 이상이었다. 종양의 육안적 크기는 1.3cm에서 5.5cm이었고 2cm이하가 9예, 2~5cm 사이가 22예, 5cm보다 큰 경우가 2예였다. 림프절 전이가 없는 경우가 12예, 전이가 있는 경우가 21예였으며 전이된 림프절 수는 1~3개가 13예, 4~9개가 1예, 10개 이상이 7예였다. Modified Bloom-Richardson 방법에 따른 조직학적 분화도는 1, 2, 3점이 각각 2, 7, 24예였고 핵의 다형성은 1, 2, 3점이 각각 1, 6, 26예였다. 3점인 26예에는 imprint 표본을 판독한 후, 2점으로 판독하였던 조직의 핵등급을 3점으로 반복한 2예가 포함되어 있다. 유사분열 지수는 1, 2, 3점이 각각 12, 6, 15예였다. Imprint 표본에서의 핵의 다형성 정도는 1, 2, 3점이 각각 1, 6, 26예였다.

2. p53 단백질 발현

p53 단백질 발현은 조직과 imprint 표본에서 33예중 각각 22예 (67%) 및 21예 (64%)에서 양성이었다. 이 중 조직표본과 imprint 표본에서 모두 양성인 예는 19예 (58%)였고 조직표본에서 양성인 예 중 imprint 표본에서 음성인 예는 3예였으며 imprint 표본에서는 양성이나 조직표본에서 음성인 예는 2예였다 (Table 2). p53 단백질은 조직표본과 imprint 표본 모두에서 종양

**Table 2.** p53 immunoreactivity in 33 invasive ductal carcinomas

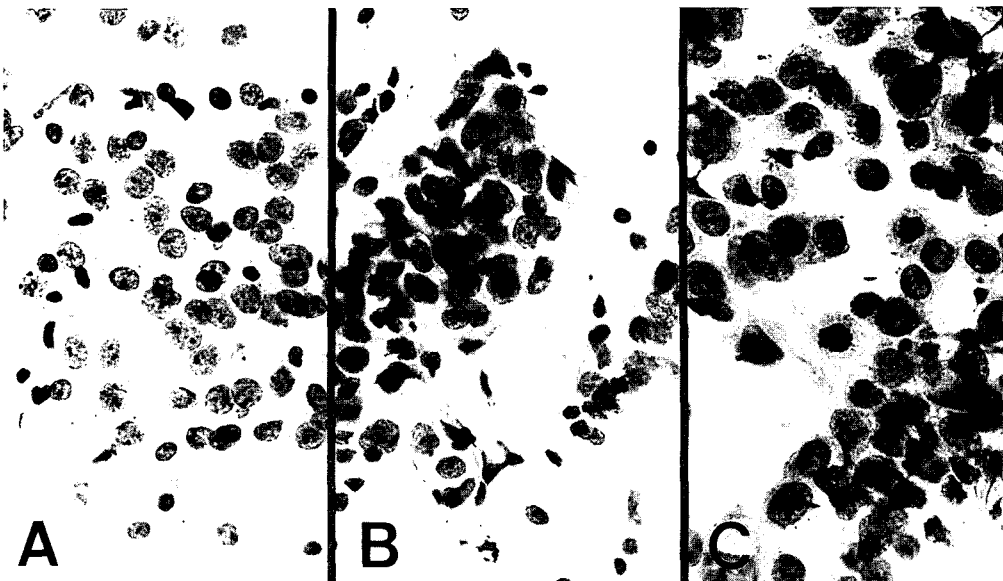
p53 in Tissue	p53 in Imprint (%)	
	Positive	Negative
(+)	19 (86)	3 (14)
(-)	2 (18)	9 (82)

+ : positive, - : negative

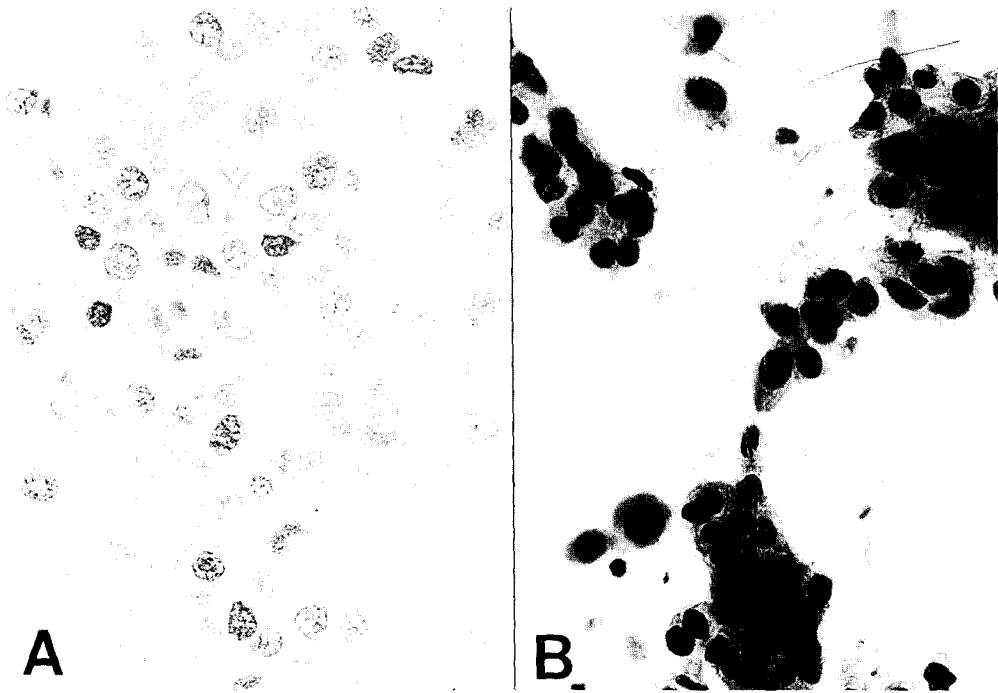
세포의 핵에 갈색으로 염색되었고(Fig. 2) 조직 표본의 경우 주위의 증식된 관이나 선에 염색되는 경우는 없었다. 세포질에 염색되는 예는 imprint 표본에서는 없었고 조직표본 1예에서 관찰되었는데 이는 음성으로 판정하였다. 양성인 경우 imprint 표본이 조직표본보다 더 많은 수의 종양세포에서 염색되었으며 더 강하게 염

색되는 경향을 보였다. 또한 대조군으로써 함께 염색한 섬유낭성질환 5예, 섬유선종 5예 및 경화성선증 3예는 모두 음성이었다.

조직에서의 p53 단백질발현은 나쁜 조직학적 분화도와 관련성이 있었고 핵등급(Table 3), 유사분열지수, 종양의 크기 및 림프절 전이유무(Table 4)와는 관련성이 없었으나 환자의 나이와는 관련성이 있었다. Imprint 표본에서의 p53 단백질발현은 종양의 크기 및 림프절 전이유무와는 관련성이 없었다(Table 4). 에스트로겐 수용체 양성인 예는 14 예, 음성인 예는 19예로써 42%의 양성율을 보였다. p53 단백질발현은 imprint 표본과 조직표본 모두에서 음성 에스트로겐 수용체와 관련성이 있었으며( $p < 0.05$ ) 프로게스테론 수용체와는 관련성이 없었다(Table 5).



**Fig. 1.** Nuclear pleomorphism in imprint cytology of invasive ductal carcinoma. A) Grade 1: Nuclei are uniform in size and shape, and small (Papanicolaou,  $\times 400$ ). B) Grade 2: nuclei are mildly pleomorphic and have nucleoli, and are of intermediate size (Papanicolaou,  $\times 400$ ). C) Grade 3: Nuclei are large, They have prominent nucleoli, and coarse chromatin patterns, and vary in size and shape (Papanicolaou,  $\times 400$ ).



**Fig. 2.** p53 immunostaining in tissue(A) and imprint cytology(B) of the same case. Many of The nuclei of both specimens ar stained posofove. The p 53 protein tends to be stained more intensely in imprint cytology than in tissue (ABC method, ×400).

**Table 3.** Comparison between p53 immunoreactivity and nuclear grade in 33 invasive ductal carcinomas

	No. (%)	p53 (%) in Tissue		p53 (%) in Imprint	
		(+)	(-)	(+)	(-)
NG 1	1 ( 3)	1 (100)	0 ( 0)	1 (100)	0 ( 0)
2	6 (18)	2 ( 33)	4 (67)	2 ( 33)	4 (67)
3	26 (79)	19 ( 73)	7 (27) NS	18 ( 69)	8 (31) NS

+ : positive, - : negative

### 고 찰

유방암의 예후인자로써 종양유전자와 종양 억제유전자에 대한 연구가 활발히 진행중이다. 종양억제유전자 중에서도 특히 p53 유전자에 대한 연구가 많이 되어있다. p53 유전자의 변성은 인체의 암에서 가장 흔히 발견되는 유전

자적 변성이며 p53 유전자의 변성으로 인한 mutant type 의 p53 단백질은 wild type과는 달리 화학적으로 안정되어 있어 반감기가 길며 핵내에 축적하게 된다. 최근에 면역조직화학적 방법이 발달하면서 핵내에 축적된 비정상적 p53 단백을 파라핀 포매조직에서 쉽게 발현할 수 있게 되었다. 특히 Shi등<sup>23)</sup>에 의해 극초단파의

**Table 4.** Comparison between p53 immunoreactivity and clinical characteristics in 33 invasive ductal carcinomas

	No. (%)	p53 (%) in Tissue		p53 (%) in Imprint	
		(+)	(-)	(+)	(-)
<b>Age</b>					
< 40	7 (21)	6 (86)	1 (14)	6 (86)	1 (14)
40~49	11 (33)	8 (73)	3 (27)	7 (64)	4 (36)
50~59	9 (27)	7 (78)	2 (22)	6 (67)	3 (33)
≥ 60	6 (18)	1 (17)	5 (83) p<0.05	2 (33)	4 (67) NS
<b>Size</b>					
≤ 2cm	9 (27)	5 (56)	4 (44)	5 (56)	4 (44)
2~5cm	22 (67)	14 (64)	8 (36)	14 (64)	8 (36)
> 5cm	2 (6)	2 (100)	0 (0) NS	2 (100)	0 (0) NS
<b>ANM</b>					
(-)	12 (36)	7 (58)	5 (42)	7 (58)	5 (42)
1~3	13 (39)	7 (54)	6 (46)	7 (54)	6 (46)
4~9	1 (3)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
≥ 10	7 (21)	7 (100)	0 (0) NS	7 (100)	0 (0) NS

ANM: axillary node metastasis, NS: not significant, +: positive, -: negative

**Table 5.** Comparison between p53 and ER, PR positivity in 33 invasive ductal carcinomas

		p53 (%) in Tissue		p53 (%) in Imprint	
		(+)	(-)	(+)	(-)
ER	(+)	6 (40)	9 (60)	7 (47)	8 (53)
	(-)	15 (83)	3 (17) p<0.05	15 (83)	3 (17) p<0.05
PR	(+)	11 (69)	5 (31)	10 (63)	6 (38)
	(-)	11 (65)	6 (35) NS	11 (65)	6 (35) NS

ER: estrogen receptor, PR: progesterone receptor, NS: not significant, +: positive, -: negative

전처치로 인한 파라핀 포매조치의 항원성 증가가 보고되면서 더욱 손쉽게 발현할 수 있게 되었다.

한편, 유방암의 진단방법으로 FNAC가 보편화됨으로써 유방암의 조기진단율이 높아지게 되었다. FNAC는 수술전 진단의 한 유용한 방법일 뿐만 아니라 수술전 생검이나 동결절편검사없이 수술의 범위를 결정하는 데에도 도움을 줄 수도 있다<sup>17)</sup>. 그러나 양성병변과 악성병변간

에는 중복되는 회색영역이 존재하여 이를 구분하기 위한 몇 가지 세포학적 소견들이 있지만 때로는 진단이 어려울 수도 있다<sup>16,23)</sup>. 본 연구결과를 비롯한 몇몇 연구결과에서 보듯이 p53 단백질 발현은 악성종양에서만 나타나고 양성종양인 경우에는 나타나지 않으므로<sup>24,25)</sup>, FNAC의 판독시 회색영역에 있는 증례의 경우 p53 단백질 발현을 병행한다면 유방암의 진단에 보조적인 수단으로 사용할 수도 있을 것으로 생각하였

다. 다만 경계영역에 있는 병변에 대한 종양유전자나 종양억제 유전자에 대한 연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

FNAC를 이용한 유방암의 진단에 있어서 문제가 될 수 있는 것은 비록 빈도는 낮지만 위음성과 위양성으로 판독하는 경우인데, 세포병리전문의가 직접 세침흡인을 한다던가<sup>15,26)</sup>, Diff-Quik 염색을 이용하여 표본의 적합성을 높임으로써<sup>15,17)</sup> 위음성률을 줄일 수 있고, 판독전문의의 경험 축적과 보수적인 태도 등으로써 위양성율을 최대한 줄일 수 있다<sup>15)</sup>. 즉, 표본의 적절한 제작과 판독전문의의 경험이 진단의 정확성을 높이는 관건이 된다고 생각하며 이를 위해서 imprint 표본을 이용할 수 있다고 생각하는데, Koo 등<sup>27)</sup>은 imprint 표본을 이용하여 가장 좋은 상태의 조직표본에서 조차도 알기 어려웠던 세포학적 소견을 알 수 있었으며, 구분이 힘든 악성 림프종의 분류도 가능하였음을 보고하면서 imprint 표본의 유용성을 강조하였다. Koo 등<sup>27)</sup>이 imprint 표본으로 악성 림프종의 분류가 가능하였던 것은 세포를 신선하게 보존할 수 있었기 때문으로 생각한다. 표본의 적절한 제작을 위해서는 세포를 신선한 상태로 유지하는 것이 필수적인데, 이를 위한 한 방법으로써 동결절편을 이용하는 방법이 있다. 그러나 동결절편은 선명도가 떨어지기 때문에 상세한 세포학적 소견을 알 수 없는 단점이 있다<sup>8)</sup>. 유방암의 조기발견과 조기진단으로 인하여 적출되는 종괴의 크기가 작은 경우가 많아졌으며, 작은 조직의 경우 진단을 위해 조직 전부를 사용한다면 호르몬 수용체 등의 검사를 위한 조직을 얻기가 힘들어진다<sup>18,28)</sup>. 이러한 경우 Pelsoi 등<sup>12)</sup>과 같이 조직에 대한 FNAC를 시행하여 표본을 제작하거나 본 연구에서와 같이 imprint 표본을 제작해 놓으면 호르몬 수용체 등의 검사에 무리없이 사용할 수 있으리라 생각한다. 유방암에서 FNAC를 이용한 p53 단백질 발현에 대한 연구는 소수 있으나<sup>11-13)</sup> p53 단백질

발현율은 26~47.5%로 보고자에 따라 다양하고 파라핀 포매조직을 이용한 연구에서도 다양한 빈도로 나타난다<sup>4,7)</sup>. 이는 연구에 사용된 조직이나 세포도말표본의 제작상태, 일차항체의 종류 및 염색방법 등이 서로 다르기 때문으로 생각한다. Imprint 표본과 파라핀 포매조직을 이용한 본 연구에서는 p53 단백질 발현율이 각각 64%와 67%로 높게 나타난 것은 극초단파의 전처리로 인해 조직의 항원성이 증가되었기 때문으로 생각하였다. p53 단백질 염색의 강도나 염색된 세포 수에 대한 통계학적 근거는 없지만 imprint 표본에서의 p53 단백질 발현이 파라핀 포매조직보다 더 많으며 더 진하게 염색되는 경향을 보였다(Fig. 2). 실제로 2예에서는 imprint 표본에서 많은 수의 종양세포가 양성이었으나 p53 단백질 음성으로 판독하였던 예들의 조직표본을 재검색해 보니 겨우 1~2개의 염색된 세포가 발견되어 결국 양성으로 판독하였으며, 또 다른 2예에서는 imprint 표본이 양성이었으나 조직표본에서는 음성이었다. 핵등급의 판정에 있어서도 3예에 있어서는 imprint 표본에서 3등급의 소견을 보여 2등급으로 판독하였던 예들의 조직표본을 재판독한 후 핵등급을 번복하였다. 이러한 소견 역시 세포상태의 보존 측면에서는 imprint 표본이 파라핀 포매조직보다 우수하다는 것을 시사한다고 생각한다. 본 연구결과에서 p53 단백질 발현이 유방암의 중요한 조직학적 예후인자인 핵등급과 관련성이 없거나 환자의 나이와 관련성이 있는 것은 본 연구에 포함된 증례의 분포가 고르지 않았기 때문으로 생각하며 더욱 확실한 관련성의 입증을 위해서는 더 많은 증례에 대한 연구가 필요하다. Bozzetti 등<sup>13)</sup>은 FNAC에서 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 및 p53 단백질 등의 발현에 대해 연구한 결과 p53 단백질 발현은 음성 에스트로겐 수용체와 관련성이 있었으며 종양의 크기와 림프절 전이유무와는 무관하다고 하여, 본 연구에서는 비록 에스트

로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 염색을 파라핀 포매조직에 시행하였으나 Bozzetti 등의 결과와 유사하다고 생각한다. 그러나 Koutselini 등<sup>11)</sup>의 연구에서는 호르몬 수용체 등에 대한 언급이 없어 본 연구와 비교할 수는 없었다.

결론적으로 유방암에 있어서 imprint 표본은 제작이 용이하므로 이를 일상적인 조직표본의 판독과정에 포함하여 수술전 진단에 흔히 이용되고 있는 FNAC의 판독경험의 예비수단으로 사용될 수 있고, 세포의 상태를 신선하게 보존할 수 있으므로 보다 정확한 세포학적인 정보를 얻을 수 있으며, 따라서 imprint 표본에서의 p53 단백질발현은 유방암의 예후인자 연구에 유용한 방법이 될 수 있다고 생각한다.

## 결 론

1994년 9월부터 1995년 4월까지 영남대학교 의과대학 병리학교실에서 진단된 유방의 침윤성 관상피암종 증례 중 신선한 상태에서 imprint 표본을 얻을 수 있었던 33예를 대상으로 하여 조직표본과 imprint 표본에서 p53 단백질 발현을 조사하였다. 일차항체는 NCL-DO7(Novocastra, U.K.)을 사용하였으며 p53 단백질 양성은 조직표본과 imprint 표본에서 각각 67%와 64%로써 유사하였으며 상호간의 일치율은 80%로 대체로 높았다. 조직표본에서의 p53 단백질 발현은 조직학적 분화도와 관련성이 있었으나 조직표본과 imprint 표본 모두에서 핵등급과는 관련성이 없어 더 많은 증례에 대한 연구가 필요하다고 생각한다. 조직표본과 imprint 표본 모두에서 에스트로겐 수용체 음성과 관련이 있었으나 림프절 전이 유무 및 종양의 크기와는 관련성이 없었다. 또한 조직표본보다 imprint 표본에서 핵등급을 정하기가 용이하였다. 따라서 일상적인 외과병리학적 검사의 한 과정으로써 imprint 표본 제작을 포함시키는 것이

바람직할 것으로 생각하며 유방의 침윤성 관상피암종에서 imprint 표본을 이용한 p53 단백질 발현은 유방암의 예후인자를 연구하는데 유용할 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

- Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC: p53 mutations in human cancers. *Science* 253:49-53, 1991
- Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, Elyahu D, Oren M, Levine AJ: Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms an hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 8:531-539, 1988
- Lehman TA, Bennett WP, Metcalf RA, et al: p53 mutations, ras mutations, and p53-heat shock 70 protein complexes in human lung carcinoma cell lines. *Cancer Res* 51:4090-4096, 1991
- Ostrowski JL, Sawan A, Henry L, et al: p53 expression in human breast cancer related to survival and prognostic factors: An immunohistochemical study. *J Pathol* 164:75-81, 1991
- Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Willson JK V, Vogelstein B: Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science* 249:912-915, 1990
- Chiba I, Takahashi T, Nau MM, et al: Mutations in the p53 gene are frequent in primary, resected non-small cell lung cancer. *Oncogene* 5:1603-1610, 1990
- Isola J, Visacorpi T, Holli K, Kallioniemi O: Association of overexpression of tumor suppressor protein p53 with rapid cell proliferation and poor prognosis in node negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 84:1109-1114, 1992
- Poller DN, Hutchings CE, Galea M, et al: p53 protein expression in human breast carcinoma: relationship to epidermal growth factor receptor, c-erbB-2 protein overexpression, and oestrogen receptor. *Br J Cancer* 66:583-588, 1992
- Thor AD, Moore DH, Edgerton SM, et al: Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: An independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 84:845-855, 1992



10. Fridrichs K, Gluba S, Editmann H, Jonat W: Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer. *Cancer* 72:3641-3647, 1993
11. Koutselini H, Malliri A, Field J, Pandidos DA: p53 expression in cytologic specimens from benign and malignant breast lesions. *Anticancer Res* 11: 1415-1420, 1991
12. Pelosi G, Bresaola E, Rodella S, et al: Expression of proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 antigen, estrogen receptor protein, and tumor suppressor p53 gene in cytologic samples of breast cancer: An immunohistochemical study with clinical, pathobiological, and histologic correlations. *Diagn Cytopathol* 11: 131-140, 1994
13. Bozzetti C, Nizzoli R, Naldi N, et al: Fine needle aspiration technique for the concurrent immunocytochemical evaluation of multiple biologic parameters in primary breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 32: 221-228, 1994
14. Gouton Y, Sasano H, Nishihira T, Mori S, Nagura H: p53 immunolocalization in cytology specimens: a study in human esophageal carcinoma. *Diagn Cytopathol* 11: 113-118, 1994
15. 김인숙, 이종달: 세침천자검사로 진단된 유방종양의 세포병리학적 연구. *대한세포병리학회지* 1:51-59, 1990
16. 조경자, 고재수, 하창원, 장자준: 유방의 세침 흡인 세포학. *대한세포병리학회지* 3:52-59, 1992
17. 김동원, 이동화: 유방종괴의 세침흡인세포학의 진단적 가치에 대한 연구. *대한세포병리학회지* 4: 1-8, 1993
18. Masood S: Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptors in imprint preparations of breast carcinomas. *Cancer* 70: 2109-2114, 1992
19. Derosa CM, Ozzello L, Habif DV, Konrath JG, Greene GL: Immunohistochemical assessment of estrogen and progesterone receptors in stored imprints and cryostat sections of breast carcinomas. *Ann Surg* 210: 224-228, 1989
20. American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of Cancer. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1992, pp152
21. Dalton LW, Page DL, Dupont WD: Histologic grading of breast carcinoma: A reproducibility study. *Cancer* 73: 2765-2770, 1994
22. Shi SR, Key ME, Kalra KL: Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. *J Histochem Cytochem* 39: 741-748, 1991
23. Layfield LJ, Glasgow BJ, Cramer H: Fine-needle aspiration in the management of breast masses. *Pathol Annu* (Part II): 23-62, 1989
24. Cattoretti G, Rilke F, D'Amato L, Delia D: p53 expression in breast cancer. *Int J Cancer* 41: 178-183, 1988
25. Barbareschi M, Leonardi E, Mauri FA, Serio G, Palma PD: p53 and c-erbB-2 protein expression in breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 98: 408-418, 1992
26. 박효숙: 흡인세포검사의 세포-병리학적 검색. *대한세포병리학회지* 2: 8-19, 1991
27. Koo CH, Rappaport H, Shabani K, Pangalis GA, Nathwani BN, Winberg CD: Imprint cytology of non-Hodgkin's lymphomas based on a study of 212 immunologically characterized cases: correlation of touch imprints with tissue sections. *Hum Pathol* 20: 1-138, 1989
28. 공경엽, 안세현, 박건춘, 최기영, 유은실, 이인철: 세침흡인검사를 이용한 유방암세포 에스트로겐 수용체 분석: 동결절편조직과의 비교. *대한세포병리학회지* 5: 10-14, 1994