

## 유방암의 조직학적 악성도에 따른 에스트로겐 수용체(ER)와 프로게스테론 수용체(PR), 그리고 C-erbB-2 종양단백질 발현과의 상관관계

연세대학교 의과대학 병리학교실<sup>1</sup> · 서울보건대학 임상병리과<sup>2</sup>

한경희<sup>1</sup> · 김태전<sup>2</sup>

### Correlation Between Expression of ER, PR and C-erbB-2 Protein as Histologic Grade of Breast Cancer

Han, Kyung Hee<sup>1</sup>, Kim, Tai Jeon<sup>2</sup>

*Department of Pathology, University Collage of Medicine, Seoul, Korea<sup>1</sup>*

*Department of Clinical Laboratory Science, Seoul Health Collage, Sungnam, Korea<sup>2</sup>*

Overexpressions of the estrogen receptors(ER), progesterone receptors(PR) and C-erbB-2 protein are important determiners of the response to chemotherapy in the breast cancer. For detecting ER, PR and C-erbB-2, immunohistochemistry are currently regarded as standard method. The purposes of this study compared to histologic grade and expression of the ER, PR and C-erbB-2 in breast cancer. We examined overexpression of ER, PR and C-erbB-2 protein in 84 breast carcinomas by using immunohistochemical stains. The following results were obtained. For histologic grade, 10 cases(11.9%) showed carcinoma in situ, 16 cases(19%) showed grade I, 36 cases (42.9%) showed grade II, and 22 cases(26.2%) showed grade III among the 84 test samples. The average positive rate ER and PR was 63%, 46% showed carcinoma in situ, 80%, 60% showed grade I, 64%, 41% showed grade II, 34%, 23% showed grade III, respectively. The induction of PR increased when induction of ER increased, thus showing significant relationship( $p<0.05$ ). The expression of C-erbB-2 protein was 9 cases(10.7%) in one positive(1+), 9 cases(10.7%) in two positive(2+), and 9 cases(10.7%) in three positive(3+). C-erbB-2 protein expression showed no statistical significance. In conclusion, ER and PR positive rates were inversely associated with histologic grades significantly( $p<0.05$ ). C-erbB-2 showed no significant difference with histologic grade. However ER, PR and C-erbB-2 showed significant relationship with each other( $p<0.05$ ). Therefore, these findings might be an important prognostic factor and might be arranged as a regular pathological examination in cases of breast cancer.

---

**Key Words** : Histologic grade, Estrogen receptor, Progesterone receptor, C-erbB-2

---

교신저자 : 한경희, (우)120-752 서울시 서대문구 신촌동 134번지,  
연세대학교 의과대학 병리학교실  
Tel : 02-361-5244,  
E-mail : hankh9121@hanafos.com

## I. 서 론

유방암은 우리나라 여성에서 가장 높은 발생빈도를 차지하고 있으며, 최근에는 자가 검진과 유방 촬영술의 발달로 발견율이 더욱 높아지고 있다. 유방암의 발생에는 에스트로겐 호르몬이 관련되어 있다고 알려져 있으며, 유방암 환자의 호르몬 수용체 유무는 예후와 치료에 있어서 중요한 역할을 한다고 알려져 있다(Taylor 등, 1981 ; Scottish 등, 1993). 이 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)가 음성인 유방암의 항호르몬 치료에 대한 반응은 3~10%인 반면, ER에 양성인 경우에는 50~60%에서 좋은 반응을 보인다(Osborne 등, 1980; Wittliff, 1984). 특히 ER과 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR) 모두에서 양성인 유방암에서는 75~80%의 높은 호전율을 보인다(Wittliff, 1984). C-erbB-2 단백질은 유방, 타액선, 장상피, 신세뇨관 등의 정상 선상피에 존재하며, C-erbB-2 단백질의 발현은 C-erbB-2(HER-2/neu) 유전자의 증폭을 반영하여 악성종양에서 증폭되어 나타난다(Park 등, 2000). 그래서 면역조직화학 염색에 의한 C-erbB-2 종양단백질의 발현을 이 종양유전자의 증폭지표로 사용할 수 있다고 알려져 있다(De Potter 등, 1989). 유방암의 약 20%에서 C-erbB-2 단백질이 과발현되고 이는 나쁜 예후와 관련되어 있다고 한다(Ali 등, 1989; Berger 등, 1988 ; Wright 등, 1989; Slamon 등, 1987; Riou 등, 2001). 또한 유방암의 관내 암종과 침윤성 관암종에서 C-erbB-2 단백질이 높은 발현율을 보인다고 보고되었다(Gusterson 등, 1988 ; Barnes 등, 1992). 따라서 본 연구에서는 유방 관암종의 조직학적 악성도를 평가하고, 면역조직화학 염색을 통하여 예후인자인 ER 및 PR의 양성률과 C-erbB-2 종양단백질의 발현율을 평가하여, 조직학적 악성도와외 상관관계를 알아보고, 예후인자들 상호간의 관련성을 비교해 보고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 재 료

본 실험에 사용된 재료는 2003년 1월부터 2003년 12월 사이에 신촌 세브란스병원에서 유방암으로 진단을 받고 유방 절제수술을 시행한 환자의 종양조직을 사용하였으며, 유방관암종(breast ductal carcinoma)으로 병리조직학

적 진단을 받은 84예로 하였다. 연령 분포는 28~76세로 평균 47.8세였다.

### 2. 방 법

#### 1) 유방암의 조직학적 악성도 검사

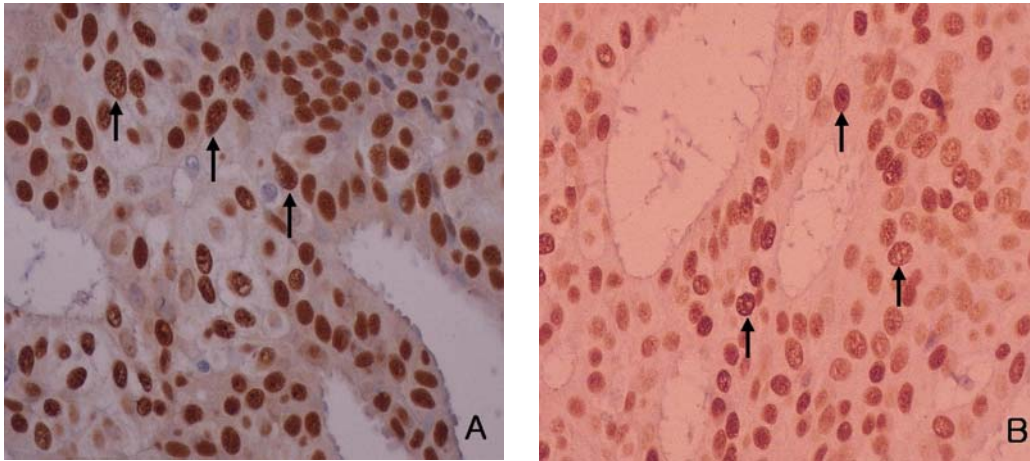
외과적 수술로 절제된 유방암 조직을 일반적인 조직표본 제작과정인 10% 포르말린 용액에 고정된 후, 파라핀 침투과정을 거쳐 포매하여 파라핀블록을 만들었다. 파라핀블록은 박절기(microtome, Microm)를 이용하여 3 $\mu$ m 두께로 박절하여 유리 슬라이드에 부착시키고, xylene용액으로 탈파라핀 과정을 거친 후 단계적 알코올로 함수과정을 실행한 다음, hematoxylin & eosin 염색액으로 핵과 세포질을 염색하였고, 알코올로 탈수과정을 거쳐, xylene으로 투명과정을 실시한 후, histomount액으로 봉입 하였다. 유방암의 조직학적 악성도 판정은 Elston과 Ellis (1991)의 반정량적 방법을 사용하여 병리의사에 의해 광학현미경으로 검경하여 판정하였다.

#### 2) ER, PR과 C-erbB-2의 면역조직화학적 검사

조직표본 파라핀블록을 박절기를 이용하여 3 $\mu$ m 두께로 박절한 다음, 3-aminopropyltriethoxy silane(Sigma Chemical, Germany)으로 처리된 코팅 슬라이드에 박절된 리본을 부착시켰다. 탈파라핀과 함수과정을 거친 후, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 10분간 담그고 수세한 다음, 10mM citrate buffer(pH6.0)를 microwave에 넣고 10분간 예열한 후, 슬라이드를 담그고 다시 15분 끓인다. 실온에서 30분간 방치한 후, PBS(phosphate buffer solution, pH 7.5)에 10분간 담그고, 1차 항체로 ER, PR과 C-erbB-2를 Table 1에 있는 배율로 희석하여 슬라이드에 떨어뜨리고, 냉장고에 18시간 넣어 둔다. 그 다음 PBS(pH 7.5)에 10분간 담그고, 2차 항체(link antibody, anti-mous and anti-rabbit Ig)에 20분간 작용시키고, PBS(pH 7.5)에 10분 담근다. streptavidin peroxidase에 20분간 작용시키고, PBS(pH 7.5)에 10분간 담근 다음, DAB(diaminobenzidine) 발색제에 5분 발색시키고, PBS(pH 7.5)에 3분간 담근 후 수세한다. Mayer's hematoxylin에 5분 대조염색하고, 수세한 다음, 단계적 알코올에 탈수시키고, xylene에 투명하여 봉입한다.

#### 3) 면역조직화학 염색의 양성판정 및 평가

ER과 PR은 면역조직화학적으로 염색하여 핵에 염색된 것을 양성으로 판정하여 양성(+)과 양성 백분율(%)로 표



**Fig. 1.** Immunohistochemical staining for ER and PR in breast ductal carcinoma(ABC, ×400). A ; Showing ER positive in nuclei of cancer cells(arrow). B ; Showing PR positive in nuclei cancer cells(arrow).

**Table 1.** Antibodies, dilution, and sources

Antibody	Source	Clone	Dilution	Microwave
Estrogen Receptor	LAB-VISION	SP1	1:100 ~ 1:400	Yes
Progesterone Receptor	DAKO	PgR636	1:50	Yes
C-erbB-2 oncoprotein	DAKO	Polyclonal	1:100 ~ 1:200	Yes

시하였고, C-erbB-2 단백질은 세포막을 따라 염색된 것을 양성으로 하여 중앙조직에서 양성세포의 백분율이 0%인 경우 음성(-), 1-30%인 경우 1+, 31-60%인 경우 2+, 그리고 61% 이상인 경우 3+로 하였다.

#### 4) 통계 분석

통계 분석은 SAS프로그램을 이용하여 조직학적 악성도와 예후인자들인 ER, PR과 C-erbB-2 중앙단백질 사이에 상관관계를 Chi-square검정과 Fisher의 정확 검정을 사용하여 검정하였고, 통계학적 유의성은  $p < 0.05$ 인 경우로 하였다.

### III. 결 과

#### 1. 유방암의 조직학적 악성도

유방암의 조직학적 악성도는 H&E로 염색한 슬라이드를 광학 현미경으로 관찰하여 핵의 다형성 및 분열 수, 세관의 형성 등을 종합하여 판정하였으며, 총 84예 중 관내암종(in situ ca)이 10예(11.9)였고, grade I 이 16예

**Table 2.** Histologic grades of breast ductal carcinoma

Histologic grade	No. of case(%)
in situ	10(11.9%)
I	16(19.0%)
II	36(42.9%)
III	22(26.2%)

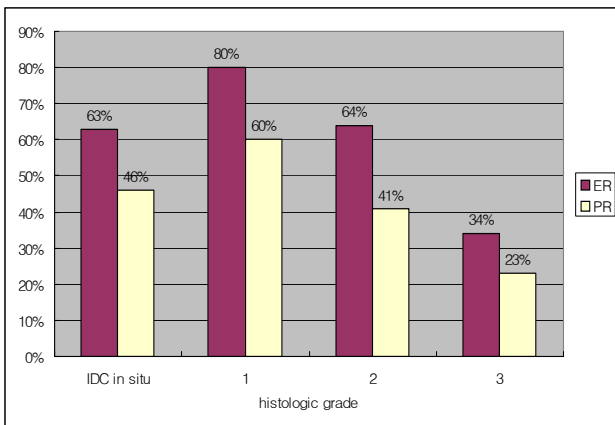
(19%), grade II가 36예(42.9%), grade III가 22예(26.2%)로 나타났다(Table 2).

#### 2. ER 및 PR의 발현

ER 및 PR의 발현율을 검사하기 위해 면역조직화학 염색을 하여 관찰한 결과, 유방암의 중앙세포 핵에 적갈색으로 염색된 것을 양성으로 하였다(Fig. 1A, B). 유방 관암종에서 검체의 ER, PR 양성률(%)의 평균은 관내암종에서 63%, 46%였고, grade I에서 80%, 60%였으며, grade II에서 64%, 41%였고, grade III에서 34%, 23%로 나타났다(Fig. 2). 또한 ER, PR의 양성검체 수는 관내암

**Table 3.** Histologic grade vs. ER, PR, and in infiltrating duct carcinoma of the breast

Histologic graded	(n)	ER		PR	
		-	+	-	+
in situ	10(11.9%)	1(1.19%)	9(10.71%)	2(2.38%)	8(9.52%)
I	16(19.0%)	0(0%)	16(19.05%)	2(2.38%)	14(16.67%)
II	36(42.9%)	6(7.14%)	30(35.71%)	12(14.29%)	24(28.57%)
III	22(26.2%)	12(14.29%)	10(11.9%)	12(14.29%)	10(11.9%)
Total	84(100%)	19(22.62%)	65(77.38%)	28(33.33%)	56(66.67%)
p-value			0.0003		0.0388

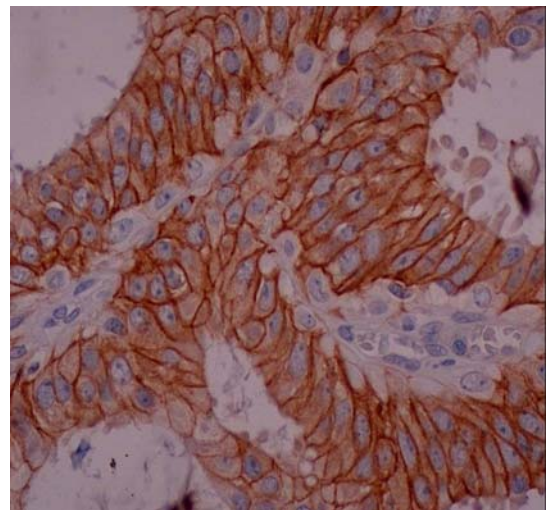


**Fig. 2.** ER and PR average positive rates as histologic grades.

종에서 9예(10.7%), 8예(9.5%)였고, grade I에서 16예(19%), 14예(16.7%)였으며, grade II에서 30예(35.7%), 24예(28.6%)였고, grade III에서 10예(11.9%), 10예(11.9%)였다(Table 3). 조직학적 악성도와 ER, PR사이의 상관관계는 카이제곱 검정한 결과  $p < 0.05$ 를 나타내어 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 나타났다.

### 3. C-erbB-2 종양단백질의 발현

유방암의 종양조직을 면역조직화학 염색을 통하여 C-erbB-2 종양단백질을 발현시켜 광학현미경으로 관찰한 결과 종양세포의 세포막을 따라 적갈색으로 염색되었으며 핵은 hematoxylin에 의해 청색으로 염색되었다(Fig. 3). C-erbB-2 종양단백질은 총 84예 중 음성(-)이 57예(67.9%)였으며, 1+~3+ 모두에서 각각 9예(10.7%)를 나타냈다. 조직학적 악성도에 따라 C-erbB-2 종양단백질의 발현율은 Table 4와 같다.



**Fig. 3.** Immunohistochemical staining for C-erbB-2 in breast ductal carcinoma(ABC,  $\times 400$ ). C-erbB-2 protein shows the strong membranous cancer cells.

### 4. ER, PR과 C-erbB-2의 상관관계

유방암에서 병리조직학적 예후인자들인 ER, PR과 C-erbB-2 사이의 상관관계를 비교하여 보았다(Table 5). ER, PR과 C-erbB-2사이의 상관성을 카이제곱 검정한 결과  $p$ 값이 ER과 PR 모두에서  $p < 0.05$ 로 나타나 통계학적으로 유의성이 있었다.

## IV. 고 찰

유방암은 현재 여성암중에서 발생률이 가장 높으며 수술에 의해 종양을 제거하고 수술 후 치료는 예후인자인 액와 림프절의 전이유무, ER, 및 PR의 존재여부, 종양의

**Table 4.** Histologic grade vs. C-erbB-2 in infiltrating ductal carcinoma of the breast

Histologic grade	(n)	C-erbB-2			
		-	1+	2+	3+
in situ	10	7(8.33%)	2(2.38%)	0(0%)	1(1.19%)
I	16	12(14.29%)	2(2.38%)	1(1.19%)	1(1.19%)
II	36	22(26.19%)	5(5.95%)	4(4.76%)	5(5.95%)
III	22	16(19.05%)	0(0%)	4(4.76%)	2(2.38%)
Total	84	57(67.86%)	9(10.71%)	9(10.71%)	9(10.71%)

**Table 5.** ER, PR vs. C-erbB-2 expression in breast ductal carcinoma

		C-erbB-2			
		-	1+	2+	3+
ER	-	19(22.6%)	0	0	0
	+	38(45.2%)	9(10.7%)	9(10.7%)	9(10.7%)
	p-value				0.0088
PR	-	28(33.3%)	0	0	0
	+	29(34.5%)	9(10.7%)	9(10.7%)	9(10.7%)
	p-value				0.0002

크기 및 조직학적 진단에 의해 이루어진다(Tandon 등, 1989). 유방암 환자에 있어서 호르몬 수용체는 예후나 치료를 결정하는 중요한 인자중의 하나로서 반드시 검사되어야 한다(Taylor 등, 1981 ; Osborn 등, 1980 ; Mirecki 등, 1985). 원발성 유방암의 55~66%가 호르몬 수용체를 가지고 있으며 전이성 유방암에서 호르몬 수용체는 45~55% 이다. 특히 갱년기 이후에 발생한 유방암인 경우에 호르몬 수용체는 대체적으로 발현율이 높다고 한다(Wittliff 등, 1984). 호르몬 수용체가 양성인 유방암에서는 수술 후 추가치료를 안한 경우도 종양크기가 작은 음성보다 생존율이 높고, 항호르몬 치료에 양호한 반응을 보인다(Pertschuk 등, 1990; Hahnel 등, 1979). 호르몬 수용체 양성인 종양은 약 55%에서 항호르몬 치료에 좋은 반응을 보이고, 음성인 경우의 반응은 3~10% 미만이며 또한 항암요법에 대한 세포독성이 높다(Osborn 등, 1980 ; Wittliff, 1984). 유방 관암종의 면역조직화학 염색에서 ER과 PR의 양성률이 높으면 항호르몬 치료에 대한 반응률도 높다(Osborn 등, 1980 ; Bloom 등, 1957 ; Chang 등, 1990). 즉 호르몬 수용체 양성인 경우에는 보다 생존율이 높고 재발율이 낮다고 알려져 있다(Mireck 등, 1985 ; Hahnel 등, 1979). 면역조직화학검사 결과의 호르몬 수용

체(ER, PR) 양성빈도는 50~80%로 다양하게 보고 되어졌 으며(Tesch 등, 1993 ; Shintaku 등, 1987 ; Vielh 등, 1992 ; Lozowski 등, 1990), 본 연구에서도 ER과 PR의 평균 양성률은 77.4%와 66.7%로 유사하게 나타났(Table 3). Osborne 등(1980)은 ER과 PR의 양성률은 서로 상관관계가 있으므로 두가지 중 하나만 시행해도 된다고 주장하였고 Vollenweider-Zerargui 등(1986)은 ER이 PR보다 더욱 민감한 표지자 역할을 하며 ER+/PR+인 경우와 ER+/PR-인 경우가 서로 대등한 관계라고 하였다. 본 연구에서도 유방 관암종의 조직학적 악성도가 높아짐에 따라 ER과 PR의 양성률이 낮아지는 것으로 나타나 통계학적으로 유의성을 나타냈으며(p<0.05), ER의 발현율이 상승함에 따라서 PR의 발현율도 상승하여 유사한 경향을 나타내 통계학적으로 유의성을 보였으며, 이러한 경향으로 보아 조직학적 악성도와 ER, PR의 사이에 상관관계가 있다고 보여졌다. Khan 등(1994)과 Karayiannakis 등(1996)은 ER 및 PR은 양성종양보다 악성종양에서 발현율이 높고 ER과 PR의 발현율은 서로 연관성이 있다고 보고한 것과 본 연구 결과와 차이가 없었다. 그리고 ER 및 PR의 발현율과 C-erbB-2 종양단백질 발현율과의 사이에도 통계학적 유의성이 있었으나(Table 5), 조직학적 악

성도와 C-erbB-2 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 4). 유선이나 자궁내막의 성장에 있어서 스테로이드 호르몬의 영향을 받는다는 것은 이미 알려진 사실이다. 그러나 이러한 호르몬이 표적세포에 작용하기 위해서는 세포의 핵막에 존재하는 수용체와 결합해야하며, 스테로이드 호르몬의 영향을 받으므로 유방암의 치료에 있어서 방사선 치료나 항암화학요법 보다는 호르몬 치료요법이 효과적이라는 것을 시사한다. 세포성장에 관여하는 C-erbB-2 종양단백질은 염색체 17q21에 위치하는 tyrosine 활성을 가지는 185kd의 막 당단백질(transmembrane glycoprotein)이며 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor)와 유사한 구조를 가지고 있다(Schechter 등, 1985 ; Fukushima 등, 1986). C-erbB-2 단백질은 정상 선상피에서 존재하며 면역조직화학 염색에서 세포막을 따라 염색되고 악성종양에서 증폭되어 나타난다. 특히 유방암에서 약 20%가 과발현되는 것으로 보고 되었다(Ali 등, 1988; Berger 등, 1988; Wright 등, 1989). 본 연구에서는 유방 관암종에서 약 32%가 발현되어 약간 높게 나타났으며, 조직학적 악성도와는 유의한 상관성이 없었다(Table 4). Wright 등(1989)은 C-erbB-2 종양단백질 발현과 림프절 전이와는 상관관계가 없다고 하였으나, Tandon 등(1989)은 상관관계가 있다고 하였다. Berger 등(1988)은 C-erbB-2 종양단백질과 조직학적 악성도와의 상관관계는 유의하다고 하였고, Tsuda 등(1992)은 상관관계가 없는 독립적인 예후인자라고 하였다. 본 연구에서는 조직학적 악성도와 C-erbB-2 종양단백질 사이에는 통계학적 유의성은 없었으나, 조직학적 악성도의 모든 등급에서 C-erbB-2가 총 32.1% 발현되어 유방암의 종양단백질이 증폭하여 존재하는 것으로 보여 지므로 C-erbB-2 종양단백질이 양성인 경우에는 C-erbB-2(HER-2/neu) 유전자의 검출을 시행해야 한다고 생각된다. 또한 유방 관암종에서 스테로이드 호르몬 수용체와 C-erbB-2 종양단백질 사이에는 유의한 상관관계가 있었다. 그러므로 유방암에서 ER과 PR은 양호한 예후인자라고 판단되어지며, 이들 예후인자들은 유방암 환자의 예후 및 치료에 필요한 보다 정확한 정보를 제공할 수 있다고 생각된다.

## V. 결 론

유방암의 종양조직 총 84예를 H&E염색으로 조직학적 악성도 검사를 하였으며, 면역조직화학 염색을 하여 ER

및 PR과 C-erbB-2 종양단백질을 평가하여, 조직학적 악성도와 ER, PR과 C-erbB-2 종양단백질 사이에 상관관계를 비교 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 조직학적 악성도는 총 84예 중 관내암종이 10예(11.9%)였고, grade I 이 16예(19%)였으며, grade II가 36예(42.9%)였고, grade III가 22예(26.2%)로 나타났다.
2. ER과 PR은 조직학적 악성도가 높아짐에 따라 반대로 양성률이 저하되는 것으로 나타났으며, ER의 발현이 증가하면 PR의 발현도 증가하였고, 통계학적으로 유의한 차이(p<0.05)를 나타내었다.
3. C-erbB-2 종양단백질 발현은 총 84예 중 음성(-)이 57예(67.86%), 1+가 9예(10.7%), 2+가 9예(10.7%), 3+가 9예(10.7%)로 나타났으며, 조직학적 악성도와 통계학적 유의성은 없었다.
4. ER 및 PR과 C-erbB-2 종양단백질과의 상관관계는 통계학적 유의성을 나타내어(p<0.05), 예후인자들 간에 상호 연관성이 있는 것으로 나타났다.

이상을 종합하면, ER과 PR의 발현은 유방암의 양호한 예후인자로 볼 수 있으며, C-erbB-2 종양단백질은 조직학적 악성도와 상관관계가 적으나 모든 등급에서 발현되므로 C-erbB-2(HER-2/neu) 유전자 검출방법인 FISH (fluorescent in situ hybridization)법 등을 이용하여 유전자 검출을 시행하여야 한다고 생각되며, 이러한 연구 결과는 유방암 환자의 예후 및 치료에 대한 많은 정보를 제공할 수 있어 병리조직검사에 있어서 반드시 필요하다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Ali IU, Campbell G, Lidereau R, Callahan R. Amplification of c-erbB-2 and aggressive human breast tumors. *Science* 240:1795-1796, 1988
2. Barnes DM, Barkova J, Camplejohn RS, Gullick WJ, Smith PJ, Millis RR. Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein: Why does this occur more frequently in ductal carcinoma in situ than in invasive mammary carcinoma and is this prognostic significance?. *Eur J Cancer* 28:644-648, 1992
3. Berger MS, Locher GW, Saurer S, Gallick WJ. Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein

- expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 48:1238-1243, 1988
4. 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* 11:359-377, 1957
  5. Chang ES, Park KK, Kim YS. Immunohistochemical detection of estrogen receptors in formalin-fixed breast cancer. *The Keimyung Univ Med J* 9:322-332, 1990
  6. De Potter CR, Quatacker J, Maeryns G, Van Daele S, Pauwels C, Verhofstede C, Eechaute W, Roels H. The subcellular localization of the neu protein in human normal and neoplastic cells. *Int J Cancer* 44:969-974, 1989
  7. Elston CW, Ellis IO. The value of histological grade in breast cancer : experie nce from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403-410, 1991
  8. Fukushige S-I, Matsubara K-I, Yoshida M, Sasaki M, Suzuki T, Semba K, Toyoshima K, Yamamoto T. Localization of a novel v-erbB-related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. *Mol Cell biol* 6:955-958, 1986
  9. Gusterson BA, Machin LG, Gullick WT, Gibbs NM, Powles TJ, Price P, Mcknna A, Harrison S. Immunohistochemical distribution of c-erbB-2 in infiltrating and in situ breast cancer. *Int J Cancer* 42:442-517, 1988
  10. Hahnel R, Woodings T, Vivian AB. Prognostic value of estrogen receptors in Primary breast cancer. *Cancer* 44:671-675, 1979
  11. Lozowski M, Greene GH, 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* 34:27-30, 1990
  12. Mirecki D, Jordon C. Steroid hormone receptor and human breast cancer. *Lab Med* 16:287-294, 1985
  13. Osborne K, Yochmowitz M, Knight W, Mc Guire W. The Value of estrogen and Progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 46:2884-2888, 1980
  14. Park A, Jin S-Y, Kim DW, Lee DW. Plasminogen activator inhibitor-1, c-erbB-2, and p53 protein over-expression and prognosis in gastric adenocarcinoma. *Korean J Pathol* 34:559-566, 2000
  15. Pertschuk LP, Kim DS, Nayer K, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC, Rong ZT, Thelmo WL, Fleisher J, Green GL. Immunohistochemical estrogen and Progesterone receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathological, demographic, and biochemical correlations and relationship to endocrine response and survival. *Cancer* 66:1663-1670, 1990
  16. Pertschuk LP Eisenberg KB, Cater AC, Feldman JG. Immunohistologic location of estrogen receptors in breast cancer with monoclonal antibodies: Correlation with biochemistry and clinical endocrine response. *Cancer* 55:1513-1518, 1985
  17. Riou G, Mathieu MC, Barrois M, Le Bihan ML, Ahomadegbe JC, Benard J, Le MG. c-erbB-2 (HER-2/neu) gene amplification is a better indicator of poor prognosis than protein over-expression in operable breast-cancer patients. *Int J Cancer* 95:266-270, 2001
  18. Schechter AL, Hung M-C, Vaidyanathan, Weinberg RA, Yang-Feng TL, Francke U, Ullrich A, Coussens L. The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Science* 229:976-978, 1985
  19. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London, Adjuvant ovarian albration versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathologic Stage II breast carcinoma : The scottish trial. *Lancet* 341:1293-1298, 1993
  20. 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* 87:161-167, 1987
  21. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer. Correlation of relapse and survival with amplification of HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177-182, 1987

22. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A. HER-2/neu oncogen protein and prognosis in breast. *Cancer* 7:1120-1123, 1989
23. Taylor CR, Cooper CL, Kurman RJ, Goebelsmann U, Markland FS. Detection of estrogen receptor in breast and endometrial carcinoma by the immunoperoxidase technique. *Cancer* 47:2634-2640, 1981
24. Tesch M, Shawwa, Henderson R. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor status in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 99:8-12, 1993
25. 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* 97:254-261, 1992
26. Vollen weider-Zerargui L, Barrelet L, Wong Y, Lemarchand-Beraud T, Gomez F. The predictive Value of estrogen and Progesterone Receptor's concentration of the clinical behavior of breast cancer in women. *Cancer* 57:1171-1180, 1986
27. Wittliff J. Steroid hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 53:630-643, 1984
28. Wright C, Angus B, Nicholson S, et al. Expression of c-erbB-2 oncoprotein: A prognostic indicator in human breast cancer. *Cancer Res* 49:2087-2090, 1989
29. 김정연, 조경자, 이승숙, 강신광, 백남선. 유방 관내암 종 및 과제트병에서 C-erbB-2 단백질의 발현. *대한병리학회지* 30:972-980, 1996