

ORIGINAL ARTICLE

호르몬 수용체 면역조직화학염색 검사법의
검사실 간 차이에 대한 다기관 연구이아원 · 공경엽¹ · 박경미² · 박인애³ · 정우희⁴ · 이동화⁵ · 유방병리연구회⁶가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실, ¹울산대학교 병리학교실, ²인제대학교 상계백병원 병리학교실,³서울대학교 의과대학 병리학교실, ⁴연세대학교 강남세브란스병원 병리학교실, ⁵순천향대학교병원 병리학교실,⁶대한병리학회 유방병리연구회

A Multi-institutional Study of Interlaboratory Variance in the Estrogen and Progesterone Receptor Assays

Ahwon Lee, Gyungyub Gong¹, Kyeongmee Park², In Ae Park³, Woo Hee Jung⁴, Dong Wha Lee⁵,
The Korean Study Group for Breast Pathology⁶

Department of Hospital Pathology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul; ¹Department of Pathology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ²Department of Pathology, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul; ³Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Pathology, Yonsei University Kangnam Severance Hospital, Seoul; ⁵Department of Pathology, Soonchunhyang University Hospital, Seoul; ⁶The Korean Study Group for Breast Pathology, Seoul, Korea

Purpose: The expression of hormone receptors is the most reliable factor for predicting the responsiveness to hormonal therapy. At present, immunohistochemistry (IHC) is considered as a practically reliable method. This study was designed to examine the interlaboratory variance in immunohistochemical assays for estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) in Korea. **Methods:** The Korean Study Group for Breast Pathology (KSGBP) made a questionnaire to know the current situation in HR assay in Korea. The questionnaire was sent to the members of KSGBP by e-mail, which were included eight questions relating to tissue handling, ER/PR IHC procedure and interpretation method. Forty laboratories replied with the completed questionnaire. **Results:** All 40 laboratories were using formalin as a fixative. Pretreatment was performed using six different methods including autoclave (25%), microwave (30%) and full autostainer (15%). Primary antibodies for ER were SP1 in 40%, 6F11 in 27.5% and 1D5 in 32.5%. Primary antibodies for PR were more variable (seven clones) than those for ER. Interpretation

method used was Allred system in 20%, modified Allred system in 15%, report the % of positive tumor cells in 45%, positive/negative in 15% and others in 5%. The expression rate of ER was ranged from 45.6% to 93% (mean 63.5%) and the expression rate of PR was ranged from 27% to 90% (mean 59.1%). The differences according to the numbers of breast cancer in each institute, primary antibodies, detection systems and interpretation methods did not influence to the expression rate of ER/PR, statistically ($p>0.05$). **Conclusion:** In Korea, the interlaboratory variance in ER/PR IHC procedure was too huge to make a standardized method. We suggest the proper quality control program such as ER/PR staining with positive internal and external controls and negative control might be better to aim at getting similar results among the different laboratories rather than trying to standardize the procedure.

Key Words: Estrogen receptors, Immunohistochemistry, Progesterone receptors, Questionnaire

중심단어: 에스트로겐수용체, 면역조직화학염색, 프로그스테론수용체, 설문조사

책임저자: 공경엽

137-736 서울시 송파구 풍납동 388-1, 울산의대 서울아산병원 병리과
Tel: 02-3010-4554, Fax: 02-472-7898

E-mail: gygong@amc.seoul.kr

접수일: 2009년 7월 30일 게재승인일: 2009년 10월 30일

서론

유방암은 종양의 특성과 환자의 상태에 따라 치료 방향이 결정

된다. 그 중에서도 에스트로겐수용체(estrogen receptor, ER) 과 프로게스테론수용체(progesterone receptor, PR)의 발현 양상은 유방암의 치료 방향 결정에 매우 중요하여 호르몬 치료에 대한 가장 강력한 예측 인자이다. 과거 유방암에서 ER/PR 발현 양상은 배위자결합분석(ligand binding assay)으로 측정되어 왔으나 신선 검체로 복잡한 측정 과정을 거치며, 방사선물질이 사용되고, 종양세포와 주변 정상조직의 감별이 어려운 단점이 있었다. (1-3) ER/PR 면역조직화학염색법은 쉽고 경제적이며 파라핀포매조직을 사용할 수 있으며 종양세포의 발현 정도를 확인할 수 있다는 장점이 있어 현재는 ER/PR 표준 검사법으로 인정받고 있다. (1, 4-6) 그러나 시행 기관마다의 염색 방법 및 환경의 차이에 의한 염색 민감도의 차이와 판독 기준의 다양성 탓에 20%까지 부정확한 ER 면역조직화학염색 결과가 보고되고 있다. (1, 7-10) 최근 이런 단점을 없애기 위하여 일차 및 이차항체 키트를 셋트화하여 염색법을 표준화하고 판독시스템을 표준화하여 미국 FDA로부터 인증을 받은 ER/PR phamDx™ (DAKO, Glostrup, Denmark)가 시판되어 있으나 높은 검사 비용 탓에 국내에서는 아직 보편화되어 있지 않다. (11) 최근 병리학회에서도 “병리학회 정도관리 지침서” 및 “병리과의 질관리”라는 지침서를 발간하고 병리과 질관리 실사를 실시하는 등 면역병리를 병리업무의 중요한 분야로 인정하면서 그 질관리에 노력하고 있다. 이에 발맞추어 유방병리연구회에서 유방암 치료에 중요한 호르몬 수용체 면역조직화학염색의 정도관리와 질향상의 첫 걸음으로서 호르몬 수용체 검사의 국내 상황을 알아보고자 설문조사를 진행하였고, 그 결과와 앞으로 나아가 방향에 대하여 논의하고자 한다.

방 법

본 연구는 대한병리학회 유방병리연구회 주관으로 2007년 6월부터 2008년 4월까지 이루어졌으며, 대한병리학회 유방병리연구회 회원 63명(52개 기관)을 대상으로 전자메일을 통한 설문조사를 시행하였다. 설문지는 각 문항에 대한 답변을 자가기입 후 전자메일을 통하여 통합되었다. 답변이 없는 경우는 전자메일 재발송과 전화연락을 통하여 설문조사 참여를 권장하였다. 설문지는 2006년도를 기준으로 하였으며 설문응답 기관에 대한 정보, 조직 고정, 면역염색과정, 판독법 및 호르몬 수용체 양성률에 대한 총 8개의 문항으로 구성되었다. 각 문항의 답변은 세분화하여 SPSS 15.0 통계프로그램(SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하여 분석하였다. p값은 0.05 미만의 경우 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

결 과

응답자의 특성

총 40개의 의료기관에서 응답하였으며, 실제 유방암의 수술 및 진료를 하고 있는 97개 기관(2006년 한국유방암학회 등록사업자) 중 41.2%를 차지하였다. 병상 수별 병원분포는 100에서 500 병상 사이의 병원이 5기관(12%), 501에서 1,000병상 사이의 병원이 27기관(68%), 1,000병상 이상의 병원은 8기관(20%)으로 분포되었다. 2006년도 1년간 침윤성 유방암 진단 건수별 분포는 100건 이하는 17기관(42.5%), 101에서 200건은 10기관(25%), 201에서 300건은 4기관(10%), 301에서 400건은 1기관(2.5%), 401에서 500건은 2기관(5%), 500건 이상은 6기관으로(15%)로 다양하게 분포되고 있었다. 지역별로는 서울, 경기지역이 27기관(67.5%) 병원 형태별로는 대학병원이 35기관(87.5%)이 가장 많은 분포를 보였다(Table 1).

조직 고정 및 전처리 과정

응답한 40개 병원 모두 포르말린을 기본 고정액으로 사용하고 있었으며 10% 완충 포르말린을 사용하는 기관은 21기관(52.5%), 10% 포르말린을 사용하는 기관은 16기관(40%), 7.5% 포르말린을 사용하는 곳이 1기관(2.5%) 및 포르말린을 사용한다고 응답한

Table 1. Characteristics of responders

	Number	%
The beds numbers of the hospitals		
<100	0	0
100-500	5	12
501-1,000	27	68
>1,000	8	20
The number of patients with newly diagnosed invasive breast cancer		
≤ 100	17	42.5
101-200	10	25
201-300	4	10
301-400	1	2.5
401-500	2	5
>500	6	15
The location of the hospitals		
Seoul	17	42.5
Metropolitan area	10	25
Gyeonggi-do	10	25
Jeolla-do	2	5
Chungcheong-do	1	2.5
The type of hospital respondents work in		
University hospital	35	87.5
Cancer center	2	5
General hospital	2	5
Community hospital	1	2.5

기관이 2기관(5%)이었다. 항원복구방법은 응답한 40기관 모두 가열법을 사용하고 있었으나 가열기구는 매우 다양하여 전자레인지

Table 2. Applied antigen retrieval system, temperature and time for ER/PR IHC*

AR tool (n)	AR temp	AR time (n)
Microwave (n=12)	95°C	15 min (1)
	98°C	15 min (1)
	100°C	10 min (1), 13 min (1), 15 min (1),
	>100°C	20 min (1), 60 min (1)
	125°C	15 min (1)
	Boiling	15 min (1)
	No info	20 min (1) 20 min (2)
Autoclave (n=10)	121°C	4 (1), 10 (5), 20 (2), 60 (1)
	102-107°C	10 (1)
Pressure cooker (n=3)	94°C	40 (1)
	121°C	10 (1)
	>120°C	15-30 (1)
PC in microwave (n=3)	100°C	20 (1)
	121°C	15 (1)
	boiling	4 min after boiling (1)
Autoimmunostainer Full A. (n=6) [†]		
Partial A. with PT module [‡] (n=3)	98-100°C	30 (3)
Incomplete information (n=3)		

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; IHC=immunohistochemistry; AR=antigen retrieval; Temp=temperature; n=number of hospital; PC=pressure cooker; A=autoimmunostainer.

*One hospital applied different methods for ER and PR and method for ER was described here; [†]Includes Ventana autostainer and Leica autostainer; [‡]LabVision autostainer with PT module.

Table 4. Characteristics of primary antibody for ER/PR

	Clone	Company	No. of hospital (%)	Dilution
ER	SP1	LabVisiona	16 (40)	1:50-1:2,000
		DAKO	9 (22.5)	1:25-1:100
		Immunotech	3 (7.5)	1:120, 1:200, prediluted
	6F11	Zymed	1 (2.5)	1:100
		Novocastra	8 (20)	1:40-1:400
		Ventana	2 (5)	Prediluted
		DiNona	1 (2.5)	1:50
PR	PgR 636	DAKO	12 (30)	1:25-1:200
		Novocastra	9 (22.5)	1:50-1:800
	SP2	Labvision	8 (20)	1:50-1:800
		Ventana	2 (5)	Prediluted
	1A6	Novocastra	1 (2.5)	1:40
		Zymed	2 (5)	1:100, 1:200
	2C5	Immunotech	2 (5)	1:200, prediluted
	10A9	Immunotech	2 (5)	1:200, prediluted
	hPRa2+hPRa3	Labvision	1 (2.5)	1:200
No information		3 (7.5)		

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor.

사용이 12기관(30%), 고압멸균기 사용이 10기관(25%), 압력솥을 전자레인지에서 사용하는(pressure cooker in microwave)방법이 3기관(7.5%), 압력솥 사용이 3기관(7.5%), 전체 자동면역염색기계 사용이 6기관(15%), Labvision 자동면역염색기계 및 PT module 사용이 3기관(7.5%) 및 무응답이 3기관(7.5%)이었다. 항원복구 시 가열 온도는 94°C에서 125°C까지 범위였고 가열 시간은 4분에서 40분까지의 범위로 분포하였다(Table 2). 항원복구 시 사용하는 완충액은 citrate 완충액, EDTA 완충액, Tris 완충액, TE 완충액, 상품화된 항원복구용액이 사용되고 있었으며

Table 3. The used antigen retrieval buffers for ER/PR IHC*

Retrieval solution	pH	No. of hospital (%)
Citrate buffer (n=17)	pH 4.0	1 (2.5)
	pH 6.0	13 (32.5)
	Not specified	3 (7.5)
EDTA buffer (n=6)	pH 6.0	1 (2.5)
	pH 8.0	2 (5.0)
	pH 9.0	2 (5.0)
	Not specified	1 (2.5)
Tris buffer (n=2)	pH 8.0	1 (2.5)
	pH 9.0	1 (2.5)
TE buffer (n=1)	pH 9.0	1 (2.5)
Targeted retrieval solution [†] (n=2)	pH 9.0	2 (5.0)
Ventana retrieval solution (n=4)		4 (10.0)
No information (n=8)		8 (20.0)

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; IHC=immunohistochemistry.

*One hospital applied different methods for ER and PR and method for ER was described here; [†]DAKO product.

같은 종류의 완충액이라도 사용 pH가 다양하였다. Citrate 완충액 pH 6.0을 쓰는 기관이 13기관(32.5%)으로 가장 보편적이었다 (Table 3).

일차항체 및 검출계

ER 일차항체는 SP1, 6F11, 1D5가 사용되고 있었으며 각각 16기관(40%), 11기관(27.5%), 13기관(32.5%)의 분포를 보였다. 희석배수는 1:25-1:2,000의 범위를 보였고 항체반응 시간은 15분에서 하룻동안(overnight) 방치까지 다양하였다. PR 일차항체는 PgR636, 16, SP2, 1A6, 10A9, 2C5, hPRa2+hPRa3가 사용되고 있었으며 각각 12기관(30%), 9기관(22.5%), 8기관(20%), 3기관(7.5%), 2기관 (5%), 2기관(5%), 1기관(2.5%)으로 매우 다양한 분포를 보였다. 희석배수는 1:25-1:800의 범위를 보였고 항체반응 시간은 15분에서 하루 동안 방치까지 다양하였다 (Table 4).

사용하는 이차항체 키트는 제조회사가 매우 다양하였으나 검출계에 따라 크게 분류하여보면 Avidin-biotin-enzyme complex/Labeled streptavidin-biotin-peroxidase (ABC/LSAB)법과 중합검출계로 분류되며 각각 11기관과 20기관에서 사용하고 있었다(무응답 9기관). 이 중 DAKO사 envision kit (13기관, 32.5%)와 Ventana사의 iVew detection system (8기관, 20%)이 가장 보편적으로 사용되고 있었다(Table 5).

호르몬 수용체 판독 방법 및 병원별 양성률

판독 기준은 양성으로 염색된 종양세포 핵의 %를 보고하는 방법이 14기관(35%), 양성으로 염색된 종양세포 핵의 %를 등급으로 나누어 보고하는 방법 4기관(10%), Allred 보고법 혹은 변형된 Allred 보고법 각각 8기관(20%)과 6기관(15%), 양성/음성으

Table 5. Detection systems for ER/PR IHC

		No. of hospital	%
Polymer detection system (n=20)	DAKO EnVision	13	32.5
	Labvision LP	4	10
	Leica Bond polymer refine	2	5
	Nichirei N-histofine	1	2.5
ABC/LSAB (n=11)	Ventana iVew	8	20
	Leica Bond intense	1	2.5
	L GBI	1	2.5
	Vector vectastain ABC	1	2.5
Incomplete information (n=9)		9	22.5

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; IHC=immunohistochemistry; ABC=Avidin-biotin-enzyme complex; LSAB=Labeled streptavidin-biotin-peroxidase.

로 보고 6기관(15%) 및 기타 판독법 2기관(5%)이었다. 보고서에 염색된 종양세포의 염색강도(1+, 2+, 3+)와 양성으로 염색된 종양 세포 핵의 비율이 포함된 경우 변형된 Allred 보고법을 사용하는 것으로 간주하였다. 양성/음성으로 보고하는 경우 그 기준점은 5개 기관에서 10%, 나머지 1개 기관에서 5%를 사용하고 있었다. 그 외 기타 판독법은 2기관에서 사용하고 있었다(Table 6).

병원별 호르몬 수용체 양성률

각 기관에서 2006년 침윤성 유방암의 ER/PR 양성률을 %로 응답하였으며 이들 양성률 %의 범위는 ER 45.6-93% (평균 63.5%, 중앙값 62%), PR 27-90% (평균 59.1%, 중앙값 60%)로 양성률의 병원 간 차이를 보였다.

호르몬수용체 면역조직화학염색 검사 및 판독 과정 중 단일 요인에 따른 ER/PR 양성률의 차이가 있는지 보기 위하여, 병원 별 1년간 침윤성 유방암 진단 건수, 항원복구방법, ER/PR 일차 항체, 검출계, 판독방법 간의 ER/PR 양성률을 비교하였으며 유의한 차이는 없었다($p>0.05$) (Figure 1).

고 찰

면역조직화학염색은 항원-항체반응을 이용하여 세포나 조직에서 특이 항원의 존재나 위치를 형태학적으로 검사하는 방법으로,

Table 6. Interpretation methods for ER/PR IHC

	No. of hospital	%
Dichotomy (Pos/Neg)		
10% cut-off	5	12.5
5% cut-off total	1	2.5
Total	6	15
% fraction of stained tumor nuclei		
%	14	35
Categorized %*	4	10
Total	18	45
Allred system		
Allred	8	20
Mod. Allred [†]	6	15
Total	14	35
Others [‡]	2	5

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; IHC=immunohistochemistry.

*Negative, positive (11-25%), positive (26-50%), positive (51-75%), positive (76-100%); 1 (<10%), 2 (11-1/3%), 3 (1/3-2/3%), 4 (>2/3%); 0, 1+ (<10%), 2+ (11-50%), 3+ (>50%); [†]Included if information about fraction and intensity of stained tumor cells contained; [‡]Using TMA, negative, 1+ (>10% and mild intensity), 2+ (>10% and moderate intensity), 3+ (>10% and severe intensity); negative (>5%), 1+ (5-20% and weak intensity), 2+ (20-50% and inmediate intensity), 3+ (>50% and strong intensity).

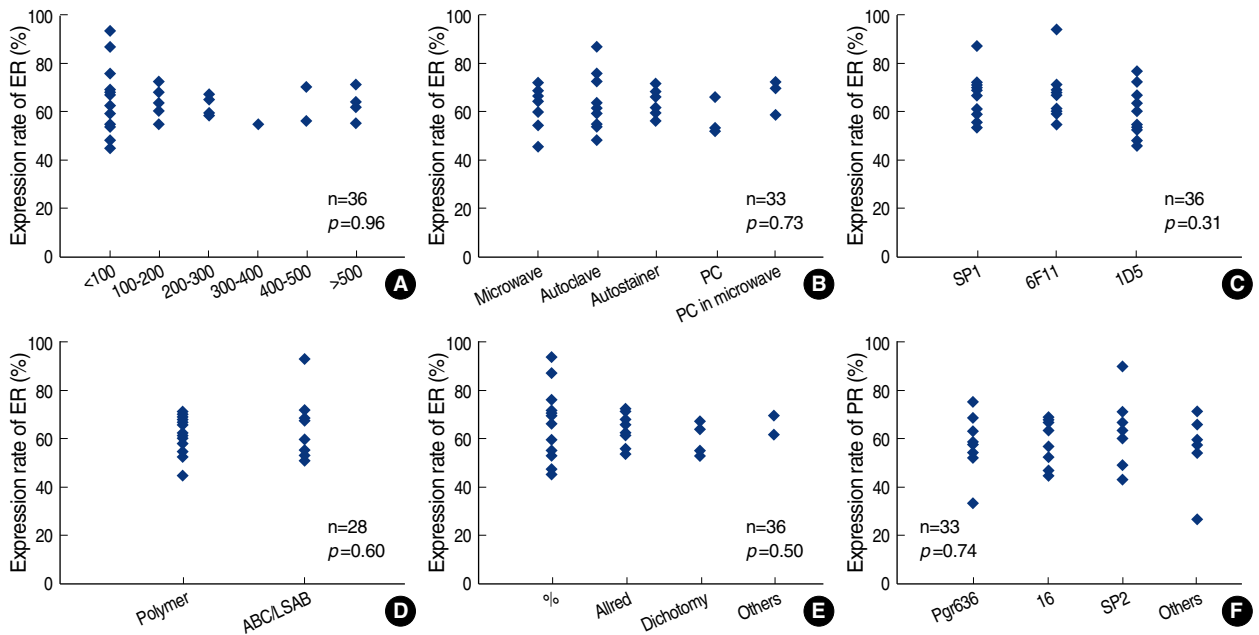


Figure 1. The differences according to the numbers of breast cancer cases at each institute (A), the antigen retrieval methods (B), the ER primary antibodies (C), the detection systems (D) and the interpretation methods (E) did not statistically influence the expression rate of ER and the differences according to the PR primary antibodies (F) did not statistically influence the expression rate of PR. ER=estrogen receptor; PC=pressure cooker; polymer=polymer detection system; ABC/LSAB=avidin-biotin-enzyme complex/labeled streptavidin-biotin; %= % of positively stained tumor cells; Allred=Allred or modified Allred system; Dichotomy=positive vs negative.

일관된 염색결과와 판독결과를 얻기 위하여는 조직의 고정, 항원 복구, 일차항체 반응, 항원 검출계, 결과 판정 등에 대한 병리과 전반적인 정도관리와 질향상이 뒷받침되어야 한다. 특히 ER/PR 검사의 경우 예측인자로서의 중요성 탓에 FDA에서는 결과 발생 즉시 임상에 전달하여야 하는 제2군 검사로 정의하였다. (8,12) 본 ER/PR 면역조직화학염색에 대한 설문 조사는 유방암 진료와 수술을 시행하는 의료기관의 42%가 참여하고 지역분포도 다양하여 국내의 현 상황을 알아볼 수 있는 중요한 자료로 판단된다. 조직의 고정은 10% 중성 포르말린 사용이 권장되며 본 설문에 응한 모든 기관은 포르말린을 고정액으로 사용한다고 응답하였으며 3기관을 제외한(1기관: 7.5% 포르말린 사용, 2기관: 불완전한 응답) 37기관에서 10% 포르말린 혹은 완충 포르말린을 사용하고 있었다. ER/PR 면역조직화학염색을 위한 항원복구법은 사용하는 완충액과 기계는 매우 다양하였으나 모두 가열 원리를 이용하고 있었으며, 검출제도 매우 다양한 회사의 다양한 키트를 사용하고 있었으나 공통적으로 ABC/LSAB법 또는 중합검출법을 사용하고 있었다. 즉, ER/PR 면역조직화학염색 시행 과정은 각 기관마다 다양하나 염색법의 중대한 문제점은 발견되지 않았다. ER 일차항체는 모두 3종류의 단클론 항체를 사용하고 있었으며 SP1 16개 기관(40%), 6F11 11개 기관(27.5%), 1D5 13개 기관(32.5%)에서 사용하고 있었다. 같은 단클론 항체라도 1-3군데의 제조회사 제품이 사용되

고 있었기에 총 7개 제조회사의 제품이 사용되고 있었다. PR 일차항체는 모두 7종류의 단클론 항체(PgR636, 16, SP2, 1A6, 10A9, 2C5, hPRa2+hPRa3)를 사용하고 있었으며 총 6개 제조회사의 제품이 사용되고 있었다. 보편적으로 사용되는 PR 일차항체는 PgR-636 (12기관, 30%), 16 (9기관, 22%), SP2 (8기관, 20%)로 조사되었다. ER/PR 일차항체 희석배수도 25배에서 2,000배까지 다양하며 반응시간도 15분에서 하루까지 다양하게 조사되었다. 영국에서 시행된 면역조직화학염색에 대한 전국적 외부 질평가 계획(UK NEQAS-ICC) 중 유방암의 ER/PR 면역조직화학염색 평가에 의하면 평가기관 중 36% 만이 신뢰성 있는 결과를 보였으며, 검사의 민감도가 높지 못하여 충분치 못한 염색성을 보이는 것이 가장 주된 부적합판정 원인이었다. 또한 항원복구 과정에서 가열 시간을 늘이면 다른 요인의 차이와 상관없이 통계적으로 유의한 염색성의 향상을 보여 항원복구과정이 ER/PR 면역조직화학염색의 재현성을 높이는 가장 중요한 단일 인자임을 보였다. (8,13) ER/PR은 반정량적 판독법을 도입한 처음 세대의 면역조직화학염색 검사법으로 그 판독 방법과 양성/음성의 구별 기준에 따라 결과가 달라질 수 있다. (8) Allred 보고법과 국제 유방암 연구회에서 지지하는 ER 보고법이 보편적이며 양성/음성으로만 보고하는 방법은 권장되고 있지 않다. (14) Allred 보고법은 염색된 종양세포의 비율과 염색 강도를 각각 0에서 5점 및 0에서 3점으로 산정하여 합

산 점수가 3점 이상이면 양성으로 판독한다. Allred 보고법은 임상 시험군을 대상으로 예후인자로서의 유효성을 증명하였다는 장점을 갖는다. (1) 국제 유방암 연구회 ER 보고법은 CAP/ASCO에서 지지하는 방법으로 양성으로 염색된 종양세포가 전혀 없으면 음성, 1-9%일 경우 저양성(low positive), 10-100%이면 양성으로 판정한다. 이는 저양성의 경우 호르몬 치료에 대한 유효성이 명확하지 않음에 근거한다. (15, 16) Allred 보고법은 8기관(20%)에서 사용하고 있었으며 변형된 Allred 보고법은 6기관(15%)에서 사용하고 있었다. 변형된 Allred 보고법은 염색된 종양세포핵의 비율과 염색 강도가 보고서에 들어가 있는 경우로 간주하였다. 염색된 종양세포 핵의 비율을 %로 표시하여 보고 하는 기관은 18기관(42.5%)이었다. 양성/음성으로만 판독하는 기관은 6개 기관(15%)이었으며 이 중 5개 기관은 양성/음성 구별 기준을 10%로, 1개 기관은 5%로 사용하고 있었다. 각 기관의 양성률은 ER의 경우 45.6-93% (평균 63.5%, 중앙값 62%), PR은 27-90% (평균 59.1%, 중앙값 60%)로 분포하였다. 이는 Yun 등(17)이 약 8,400명의 한국인 유방암을 대상으로 ER 양성률을 63.4%라 보고한 결과와 거의 일치하는 소견이었다. 각 ER/PR 면역조직화학검사 과정의 차이가 발현율에 영향을 주는 지 알아보고자 일년간 침윤성 유방암 진단 건수별, 항원복구방법, ER/PR 일차 항체, 검출계, 판독방법 간의 ER/PR 양성률을 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p>0.05$). 이는 ER/PR 면역조직화학염색 검사는 검사결과를 드라마틱하게 향상시킬 수 있는 단일 요인은 없으며, 전반적인 검사실의 환경과 검사방법을 최적화 시키는 노력과 판독법의 표준화, 객관화하는 노력이 필요하다는 것을 보여준다.

결 론

국내 ER/PR 면역조직화학염색 과정은 기관마다 매우 다양하여 염색 과정을 표준화하기 보다는 신뢰성 있는 염색 결과를 얻을 수 있도록 하는 것이 바람직하다고 본다. 이를 위하여는 ER/PR 음성, 저양성, 양성 기준 조직을 항상 같이 염색하여 비교하고, 지속적인 정도 관리 및 질 관리가 필수적이다.

감사의 글

기꺼이 설문에 참여하여 주신 아래 기관 병리와 유방병리연구회 회원 및 병리학회 회원분들께 감사드립니다: 가톨릭대학교 대전성모병원, 가톨릭대학교 서울성모병원, 가톨릭대학교 성바오로병원, 가톨릭대학교 성빈센트병원, 가톨릭대학교 의정부성모병원, 강남세브란스병원, 강북삼성병원, 강서미즈메디병원, 건국

대학교병원, 경희대학교 동서신의학병원, 계명대학교 동산의료원, 고려대학교 구로병원, 국립건강보험공단 일산병원, 국립암센터, 동국대학교 일산병원, 동아대학교의료원, 부산대학교병원, 분당서울대병원, 분당재생병원, 삼성서울병원, 상계백병원, 서울대학교병원, 서울아산병원, 세브란스병원, 순천향대학교병원, 영남대학교병원, 울산대학교병원, 원자력병원, 을지대학교병원, 을지병원, 인제대학교 부산백병원, 인제대학교 일산백병원, 인하대병원, 전북대학교병원, 충남대학교병원, 충북대학교병원, 한림대학교 성심병원, 화순전남대병원, CHA의과학대학교 강남차병원, CHA의과대학교 분당차병원.

참고문헌

1. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474-81.
2. Greene GL, Nolan C, Engler JP, Pjensen EV. Monoclonal antibodies to human estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77:5115-9.
3. Greene GL, Jensen EV. Monoclonal antibodies as probes for estrogen receptor detection and characterization. *J Steroid Biochem* 1982;16:353-9.
4. Alberts SR, Ingle JN, Roche PR, Cha SS, Wold LE, Farr GH Jr, et al. Comparison of estrogen receptor determinations by a biochemical ligand-binding assay and immunohistochemical staining with monoclonal antibody ERID5 in females with lymph node positive breast carcinoma entered on two prospective clinical trials. *Cancer* 1996;78:764-72.
5. Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996;74:1445-51.
6. Barnes DM, Millis RR, Beex LV, Thorpe SM, Leake RE. Increased use of immunohistochemistry for oestrogen receptor measurement in mammary carcinoma: the need for quality assurance. *Eur J Cancer* 1998;34:1677-82.
7. Rhodes A, Jasani B, Barnes DM, Bobrow LG, Miller KD. Reliability of immunohistochemical demonstration of oestrogen receptors in routine practice: interlaboratory variance in the sensitivity of detection and evaluation of scoring systems. *J Clin Pathol* 2000;53:125-30.
8. Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, Barnes DM, Anderson E, Bobrow

- LG, et al. Study of interlaboratory reliability and reproducibility of estrogen and progesterone receptor assays in Europe. *Am J Clin Pathol* 2001;115:44-58.
9. Mann GB, Fahey VD, Feleppa F, Buchanan MR. Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5148-54.
10. Rudiger T, Hofler H, Kreipe HH, Nizze H, Pfeifer U, Stein H, et al. Quality assurance in immunohistochemistry: results of an interlaboratory trial involving 172 pathologists. *Am J Surg Pathol* 2002;26:873-82.
11. Joo HJ. Quality control for immunohistochemistry. In: Committee for Quality Control of the Korean Society of Pathologists. *Manual for Quality Control*. Seoul: Designmecca; 2006. p.139-56.
12. Taylor CR. FDA issues final rule for classification and reclassification of immunohistochemistry reagents and kits. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:443-4.
13. Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, Miller KD. Immunohistochemical demonstration of oestrogen and progesterone receptors: correlation of standards achieved on in house tumours with that achieved on external quality assessment material in over 150 laboratories from 26 countries. *J Clin Pathol* 2000;53:292-301.
14. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966-78.
15. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
16. Umemura S, Kurosumi M, Moriya T, Oyama T, Arihiro K, Yamashita H, et al. Immunohistochemical evaluation for hormone receptors in breast cancer: a practically useful evaluation system and handling protocol. *Breast Cancer* 2006;13:232-5.
17. Yun YH, Park SM, Noh DY, Nam SJ, Ahn SH, Park BW, et al. Trends in breast cancer treatment in Korea and impact of compliance with consensus recommendations on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106:245-53.