

Pathology for Screening

공 경 업

울산의대 서울아산병원 병리과

1. 유방암의 병리학적 선별 검사의 배경

유방암의 일반여성에 대한 일차적인 선별검사법이 유방 촉진 검사와 유방 촬영술이라는 것에 대해서는 많은 의견 수렴이 공감대가 형성되어 있으며, 실제 우리나라에서도 유방암의 조기 발견 및 조기 치료를 위한 검진 사업이 2002년부터 시행되고 있다. 그러나 유방암에 대한 위험성이 높은 여성은 선별 검사를 차별화 할 필요성이 있으나 현재 이러한 여성에서 유용한 방법으로 정해져 있는 것은 없는 실정이고, 우리나라 여성 중 특히 젊은 여성들은 유방 조직이 치밀하여 유방촬영술만으로는 한계점이 있다. 물론 유방초음파, MRI 등이 대안이 될 수도 있으나 방사선학적 검사에서 한계가 있는 이러한 여성들을 대상으로 해서 병리학적 선별 검사를 고려해 볼 수도 있다. 병리학적 선별검사법은 아무래도 조직 또는 세포를 얻을 수 있는 과정을 거쳐야 하므로 자궁 경부암의 일차 검사 선별 검사법인 자궁경부질 도말검사처럼 용이하게 하기는 어렵다. 따라서 위에서 언급한 바와

같이 게일 모델에 근거를 두고 고 위험군에 속하는 여성이나 MRI 나 초음파 촬영 등 우수한 방사선 검사에서도 한계가 있을 수 있는 대상에서는 시도해 볼 만 하다.

2. 유방 검체 채취법

일반적으로 확진을 위한 병리학적 검색을 위한 검체 채취에는 침생검, 맘모톰 생검 절제 생검 등이 있으나 이들 검사는 용이하지 않고 환자에게 고통을 줄 수 있는 방법들이다. 선별검사를 위한 방법으로 사용하기 위해서는 시행하기도 쉬워야 하지만 환자에게 주는 고통이 경미하거나 거의 없는 비 침습적인 방법이어야 하겠다. 이러한 방법으로는 조직학적 채취법 보다는 세포학적 검체 채취가 보다 적당하다고 할 수 있다. 세포학적 검체를 얻기 위한 방법으로는 크게 세 가지가 있는데 random fine needle aspiration (FNA), Ductal Lavage (DL), Nipple aspiration (NA) 이다. Random FNA 는 유방의 사 분획 부위 각각을 무작위로 세침흡인 검사를 하는 것인데 비교적 쉽게 행 할 수 있는 장점이 있다. NA 가 좀 더 먼

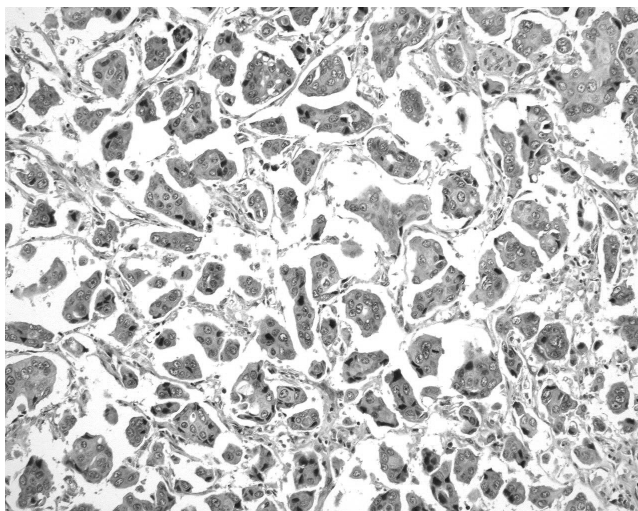


Fig. 1

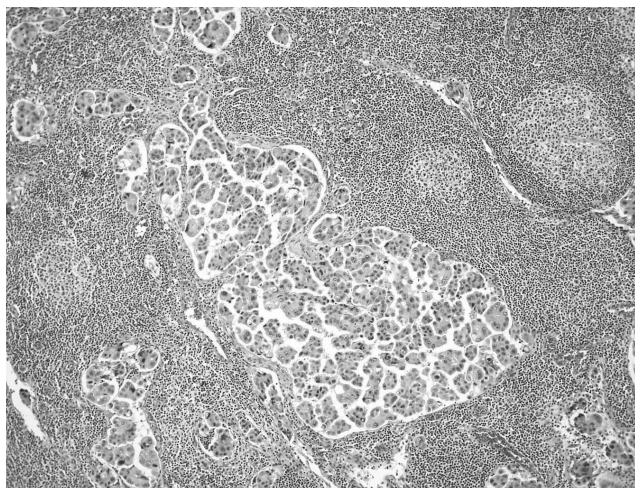


Fig. 2

저 시행되었고 DL이 그 뒤를 따랐는데 최근 쉽게 행할 수 있는 보조 기구가 개발되어 FDA 승인까지 얻어 두 검사를 함께 하는 경우가 많지만, 아무래도 FNA보다는 준비 작업이 복잡하고 시간이 좀 더 걸리는 단점이 있다. 그러나 NA/DL이 좀 더 targeted 접근이라는 측면이 강하고 최근 좋은 결과들이 보고되고 있다.

3. 검체의 검색

1) 형태학적 검사

현미경하에서 세포의 형태학적 검색을 한 후 FNA 검체는 1997 NIH 기준에 근거하면 Benign, Atypical/indeterminate, Suspicious/probably malignant, Malignant, Unsatisfactory due to.... 의 다섯 등급으로 보고하도록 되어 있다. 그러나 최근 진단을 위한 FNA

보고 양식은 조직 진단과의 상관성을 고려를 많이 하므로 용어의 변화가 있다. 하지만 진단의 재연성 및 의사 전달의 용이성 등 여러 면을 생각 했을 때 선별 검사를 보고 양식으로는 NIH 분류가 더 용이한 것으로 판단된다. DL/NA 보고법은 FNA 기준에 근거를 두었으나 진단 보다는 선별에 좀 더 초점을 맞추어 Benign, Mild atypia, Marked atypia, Malignant, Inadequate의 다섯 등급을 사용하는 것이 주류이다. 아직 CAP (college of American pathologists)같은 학회에서 통일된 안을 제시 되기까지는 이 분류법 사용이 권장된다.

2) 분자병리학적 검사

최근에는 형태학적 분류의 한계를 극복하기 위한 분자병리학적 기법이 병리 검체에 접목되었고 많은 연구들이 보고되고 있다. DNA를 대상으로 하는 methylation 검사

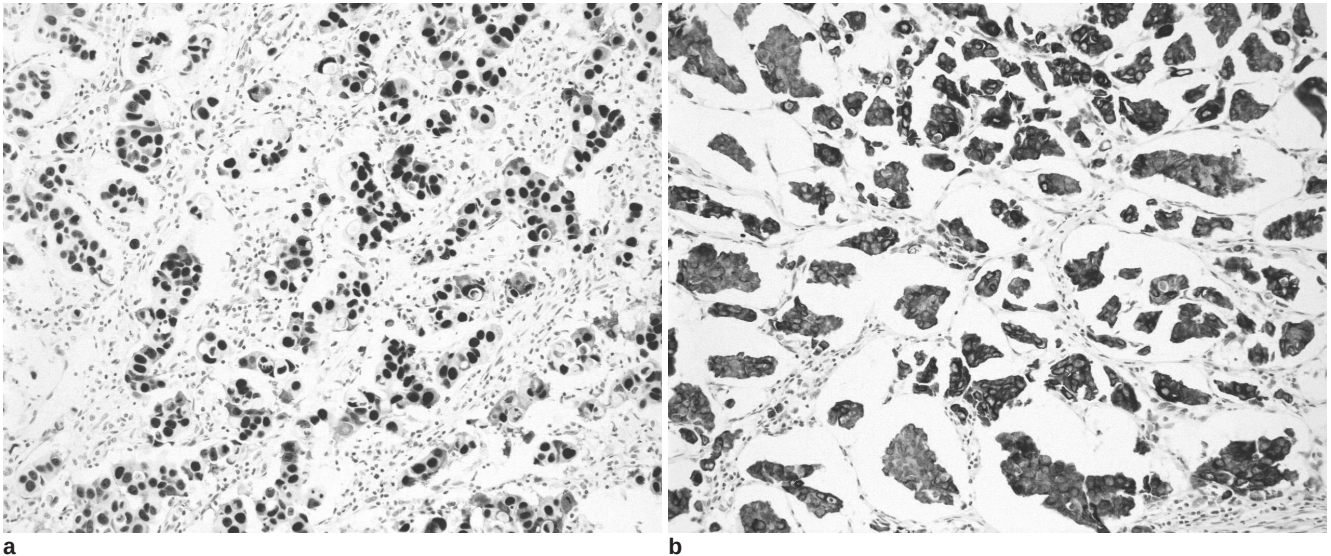


Fig. 3

법이 많이 응용되고 있으며, cDNA microarray 를 이용한 DNA profiling 도 시도되고 있다. 최근에는 proteomics에 대한 연구가 활발한데, 특히 DL/NA를 통해 얻을 수 있는 소량의 검체를 사용하여 SELDI-TOF (surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight-mass spectrometry)를 이용한 proteome wide analysis 등에 대한 보고가 있다.

본 심포지움에서는 유방암의 선별검사로 사용될 수 있는 병리학적 방법을 알아보고 실제 어떻게 이용되고 응용될 수 있는 지를 알아보려고 한다.

참 고 문 헌

1. The Uniform approach to breast fine needle aspiration biopsy. NIH consensus Development Conference. Am J Surg 1997;174:371-375
2. Badve S. Ductal lavage and its histopathologic basis: a cautionary tale. Diagn Cytopathol 2004;30:166-171
3. Dooley WC, Ljung BM, Veronesi U, et al. Ductal lavage for detection of cellular atypia in women at thigh risk for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001;93:1624-1632
4. Evron E, Dooley W, Umbricht CB, et al. Detection of breast cancer cells in ductal lavage fluid by methylation-specific PCR. Lancet 2001;357:1335-1336
5. Krassenstein R, Sauter E, Dulaimi E, et al. Detection of breast cancer in nipple aspirate fluid by CpG island hypermethylation. Clin Can Res 2004;20:28-32
6. Ljung BM, Chew KL, Moore DL, King EB. Cytology of ductal lavage fluid of the breast. Diagn Cytopathol 2004;30:143-150
7. O'Shaughnessy JA, Ljung BM, Dooley WL, et al. Ductal lavage and the clinical management of women at high risk for breast carcinoma. A commentary. Cancer 2002;94:292-298
8. O'Shaughnessy JA. Ductal lavage clinical utility and future promise. Surg Clin N Am 2003;83:753-769
9. Sauter ER, Zhu W, Fan X-J, Wassell RP, Chervoneva I, Bois GC Du. Proteomic analysis of nipple aspirate fluid to detect biologic markers of breast cancer. Br J Ca 2002;86:1440-1443
10. Sneige N. Utility of cytology specimens in the evaluation of prognostic and predictive factors of breast cancer: current issues and future directions. Diagn Cytopathol 2004;30:158-165
11. Wrensch MR, Petrakis NL, Miike R, et al. Breast cancer risk in women with abnormal cytology in nipple aspirates of breast fluid. J Natl Cancer Inst 2001;93:1791-1798