

자궁경부 조직 진단을 기준으로 Surepath™ 액상세포검사와 고식적 직접도말 자궁경부 세포검사법의 비교

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실 및 산부인과학교실¹

이 경 철 · 정 찬 권 · 이 아 원 · 정 은 선 · 최 영 진 · 박 종 섭¹ · 이 교 영

A Comparison of Surepath™ Liquid-Based Smear with a Conventional Smear for Cervicovaginal Cytology—with Reference to a Histological Diagnosis

Kyung-Chul Lee, C.T.(K.A.C),
Chan-Kwon Jung, M.D.,
Ahwon Lee, M.D.,
Eun Sun Jung, M.D.,
Yeong-Jin Choi, M.D.,
Jong Sup Park, M.D.,¹
Kyo-Young Lee, M.D.

Department of Hospital Pathology and Obstetrics and
Gynecology,¹
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

논문접수 : 2006 년 6월 14일
게재승인 : 2006 년 12월 28일

책임저자 : 이 아 원
주 소 : (137-101) 서울시 서초구 반포동 505번지
강남성모병원 병원병리과
전 화 : 590-1603
팩 스 : 592-4190
E-mail address : klee@catholic.ac.kr

This study was performed to compare Surepath™ liquid-based smear and a conventional cervicovaginal smear with reference to a histological diagnosis. A hybrid capture test (HCII) was also performed and analyzed. We collected matched cases for cervicovaginal cytology-histology: 207 cases for conventional cytology (CC) and 199 cases for liquid-based cytology (LBC). HCII was performed in 254 patients. When a cytological diagnosis of ASCUS or above (ASCUS+) is classified as positive and a histological diagnosis of LSIL+ is classified as positive, the sensitivity and specificity for LBC was 91.7% and 75.9%, respectively and the sensitivity and specificity for CC was 62.6% and 96.1%, respectively. When a cytological and histological diagnosis of LSIL+ is classified as positive, the sensitivity and specificity for LBC was 77.5 and 96.6%, respectively and the sensitivity and specificity for CC was 49.7% and 100%, respectively. When a histological diagnosis of LSIL+ is classified as positive, the sensitivity and specificity for HCII was 78.9% and 78.1%, respectively. The concordance ratio between the cytological and histological diagnosis was 80.4% (kappa=76.0) for LBC and 56.5% (kappa=55.1) for CC. LBC is more sensitive and less specific than CC, as a cytological cutoff level of ASCUS, but more sensitive and equally specific, as a cytological cutoff level LSIL or HSIL. LBC is more reliable with a high concordance ratio between the cytological and histological diagnosis.

(*Korean J Cytopathol* 2007;18(1):20-28)

Key words : Cervicovaginal smear, Liquid-based cytology,
Surepath™, Hybrid Capture II test

서 론

자궁경부암은 최근 국내에서는 그 발생 빈도와 사망률이 현저히 감소하였음에도 불구하고, 여전히 연간 3000여 명 이상의 새로운 증례가 발생하는 한국 여성의 가장 흔한 암 중 하나이다.^{1,2} 자궁경부 세포도말검사는 1939년

Papanicolaou와 Traut에 의해 자궁경부암의 선별검사로 도입된 이후 자궁경부암 이환율과 사망률 감소에 크게 공헌하여왔다.^{3,4} 고식적 자궁경부 세포도말검사(이하 고식적검사)는 이와 같은 실제적 효과와 더불어 저비용, 검체 채취의 편리함, 높은 특이도 등 많은 장점으로 인하여 지난 60여년간 독보적인 자궁경부 세포도말 검사 방법으로 고

수되어 왔으나 검체 채취 및 보존상의 오류, 슬라이드 제작 및 판독의 오류 등으로 기인하는 평균 20% (5~50%)의 높은 위음성율이 해결할 과제로 남아있다.⁵⁻⁸ 액상세포검사법은 액상배지에 검체를 넣어 부유물형태로 세포를 모아 슬라이드에 단층 도말하므로 검체의 대표성을 높이고 세포가 배경에 가려지는 현상을 완화하므로 고식적검사의 단점을 보완하고자 개발되었다. 액상세포검사법의 대표 주자 중 하나인 Surepath™ Liquid-Based smear (이하 액상세포검사)검사는 1997년부터 FDA 승인을 받아 시행하고 있으며 칩전방식을 이용 세포의 변성이 적고 세포의 밀도가 균일하며 판독 영역이 작아 위음성 판독시간을 단축시킬 수 있다는 장점이 있다.

또한 인유두종 바이러스는 자궁경부암의 초기 발생에 중요한 역할을 하며 고등급 이형성 또는 침윤성 암 병변에서 90~100%까지 검출되므로,⁹ 인유두종 바이러스검사는 자궁경부암 조기 검진 프로그램에서 세포도말 검사를 보완할 수 있는 유용한 검사로 대두되고 있다.¹⁰ 현재 분자생물학에서 검사하는 인유두종 바이러스 검사의 방법으로는, 중합 효소반응을 통해 인유두종 바이러스 DNA의 증폭산물을 이용하는 법과 인유두종 바이러스 DNA를 직접 확인하는 DNA hybridization 법으로 대별된다. 후자의 경우 상품화된 하이브리드캡처법 (Digene, USA; 이하 HCII)이 있으며 인유두종 바이러스 DNA를 RNA 소식자를 사용하여 화학 발광 검출법으로 확인하는 방법으로 감염된 인유두종 바이러스 저위험군과 고위험군으로 구분할 수 있고 감염 정도를 정량적으로 측정할 수 있다.

본 연구에서는 자궁경부 도말검사 후 조직학적 확진이 이루어진 증례를 대상으로 액상세포검사의 정확도를 고식적검사의 정확도 및 HCII 검사의 결과와 비교하여, 자궁경부암 선별검사법으로서 액상세포검사의 유용성을 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

연구 대상

2004년 8월부터 2005년 3월까지 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 산부인과에서 자궁경부 세포도말검사와 조직검사를 동시 혹은 연이어 시행 받은 207명과, 다음해 비슷한 시기인 2005년 8월부터 2006년 1월까지 동일 병원

에서 동일 검사를 시행 받은 199명을 대상으로 하였다. 본 병원은 2005년 7월 자궁경부 세포도말검사 방법을 고식적 검사에서 액상세포검사로 전환하였으므로 전자의 207명은 모두 고식적검사를, 후자의 199명은 액상세포검사를 시행 받았다. 후자의 기간 중 일부 고식적검사와 조직검사를 시행 받았던 사람은 연구 대상에서 제외하였다. 대상군의 평균 연령은 43세이며 22세에서 86세의 범위에 있었다.

방 법

고식적 자궁경부 세포도말검사

고식적검사는 생검용 키트 (New pap brush, 상아메디칼, 한국)의 브러쉬 부분을 자궁경부 외구와 이행대 주위로 1~2회 회전시켜 세포를 충분히 얻은 후 검체를 슬라이드에 도말하고 스프레이 고정액 (Iatron, Japan)을 뿌려 고정하여 병리과에 보내졌다. Papanicolaou 염색은 Auto stainer XL (Leica, USA)를 이용하였다. 2001년에 개정된 Bethesda system의 분류에 의하여 진단하였으며 1명의 세포병리사와 2명의 세포병리사가 판독하였고 만약 2명의 세포병리의 사이에 진단 불일치가 있을 경우에는 토의 과정을 거쳐 결정하였다. 모든 재검 과정은 맹검법으로 진행되었다.

Surepath™ 액상세포검사에 의한 자궁경부 세포도말 검사

연구 대상 환자의 자궁경부에서 고식적검사와 같은 방법으로 검체를 얻은 후 브러쉬 부분을 분리한 후 고정액이 첨가되어 상품화된 Surepath™ 보존용액을 담은 용기에 넣어 병리과에 보내졌다. 검사실에서 검체는 균질화하기 위하여 Multi-Vial Vortexer에서 3000rpm으로 50초간 섞은 후 PrepMate automated accessory (TriPath Imaging, Inc, USA) 설비를 이용하여 PrepStain density reagent가 담긴 원심튜브로 옮겨졌다. 검체의 세포 밀도를 높이기 위하여 원심분리 하여 상층액을 제거하는 과정을 2회 시행한 뒤 소용돌이 혼합기를 이용하여 잘 섞었다. 이상의 전처리 과정을 마친 검체는 PrepStain settling chamber로 옮겨져 중력에 의하여 코팅 슬라이드로 침전된 후 고식적검사와 같은 방법으로 염색과 판독을 시행하였다.

하이브리드캡처 (HCII)검사

고식적검사를 시행한 경우에는 HCII 검사를 위하여 검

Table 1. Distribution of age and cytology and Hybrid Capture II results among 199 women who received liquid-based cytology and 207 women who received conventional cytology

	Type of Cytology	
	Liquid-based (%)	Conventional (%)
Number	199	207
Age (years)		
20~29	21 (10.5)	20 (9.7)
30~39	68 (34.2)	57 (27.5)
40~49	67 (33.7)	81 (39.1)
50~59	24 (12.1)	26 (12.6)
60~	19 (9.5)	23 (11.1)
Cytology Results		
NILM	36 (18.1)	107 (51.7)
ASCUS	30 (15.1)	22 (10.6)
LSIL	66 (33.2)	28 (13.5)
HSIL	55 (27.6)	38 (18.4)
Cancer	11 (5.5)	11 (5.3)
Unsatisfactory	1 (0.5)	1 (0.5)
Cases, performed HCII		
Numbers	137	117
Negative	33 (24.1)	44 (37.6)
Positive	104 (75.9)	73 (62.4)

NILM: negative for intraepithelial lesion and malignancy, ASCUS: atypical squamous cell of undetermined significance, LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion (mild dysplasia including HPV change), HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion, HCII: Hybrid Capture II.

체 수집 과정을 한번 더 수행하여 Cervical sampler™ (Digene, USA)에 넣었다. 액상세포검사를 시행한 경우에는 세포도말 검사 후 남은 검체를 이용하였다. 즉 Surepath™ preservative solution vial에 남은 검체 2 ml와 슬라이드에 침전 후 남은 검체를 잘 혼합 후 원심 분리 하여 상층액을 제거하였다. Cervical sampler™에 보관되는 검체와 같은 상태로 전환하기 위한 과정으로 Specimen Transport-Medium (STM)/Denaturation Reagent (DNR)를 2:1 비율로 300 ml 분주하여 잘 섞었다. 단백질을 분해 효소와 섞어 65℃에서 45분간 방치 하여 DNA를 변성 시킨 후 고위험군 인두유종 바이러스 RNA 탐색자와 65℃에서 60분간 배양하여 교잡반응을 시행하였다. 검체를 RNA/DNA hybrid에 대한 특이항체로 도포된 미세판 (microplate)에 옮겨 담아 교잡포획 후 다시 alkaline phosphatase 접합 항체와 반응시킨 후 Lumi-Phospho530을 첨가하여 발생된 빛의 세

기를 발광 측정기를 이용하여 측정하였다. 양성 대조군으로는 인두유종 바이러스 16형 DNA가 1.0 pg/ml 들어있는 용액을 설정한 후 이 양성 대조 검체에 대한 relative light unit (RLU) 값이 1.0 이상이면 양성으로 1.0미만이면 음성으로 판독하였다.

병리조직검사

병리조직검사는 질확대경하 조준 생검, 자궁경부 원추 절제술, 자궁적출술을 통해서 나온 조직에서 시행되었다. 광학현미경을 이용한 병리 조직 진단을 자궁경부 세포도말 검사의 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도를 계산하기 위한 참값으로 사용하였다.

통계 처리

연구 결과에 따른 통계처리는 윈도우용 SAS (version 8.0)을 이용하였다. 고식적검사와 액상세포검사 간의 결과의 차이는 chi-square 검정을 이용하였다. 자궁경부 세포도말검사와 조직 진단의 일치도 분석을 위하여 kappa 계수를 구하였다. 모든 P 값은 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

세포검사 및 HCII의 결과

전체 대상군 406명 중 액상세포검사를 받은 환자는 199명이며 고식적검사를 받은 환자는 207명이었다. 환자들의 나이 분포는 20대 초반부터 60대 후반이었고 보통 30~50대 초반의 여성 환자들이 검사를 많이 받은 것으로 나타났다. 액상세포검사를 시행한 199명에서의 세포도말검사 결과인 NILM, ASCUS, LSIL, HSIL, Cancer, 부적합 검체는 36명 (18.1%), 30명 (15.1%), 66명 (33.2%), 55명 (27.6%), 11명 (5.5%), 1명 (0.5%)에서 진단되었고, 고식적검사를 시행한 207명은 각각 107명 (51.7%), 22명 (10.6%), 28명 (13.5%), 38명 (18.4%), 11 (5.3%), 1명 (0.5%)에서 진단되었다. 총 2예의 부적합 검체는 매우 낮은 세포 도말 소견을 보였다.

HCII 검사를 실시한 환자는 고식적 자궁경부 세포도말 검사를 받은 환자 117명과 액상세포검사를 받은 환자 137명으로 총 254명이었다. 검사 결과는 Table 1에 정리하였다.

Table 2. Distribution of liquid-based cytologic diagnosis according to the histologic diagnosis

Liquid-based	Histology				Total
	Negative (%)	LSIL (%)	HSIL (%)	Cancer (%)	
Negative	22 (75.9)	12 (13.8)	2 (3.1)	0 (0.0)	36
ASCUS	6 (20.7)	12 (13.8)	3 (4.8)	9 (47.4)	30
LSIL	1 (3.4)	58 (66.7)	7 (11.1)	0 (0.0)	66
HSIL	0 (0.0)	4 (4.6)	48 (76.2)	3 (15.8)	55
Cancer	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (4.8)	7 (36.8)	11
Total	29 (100)	87 (100)	63 (100)	19 (100)	198

ASCUS: atypical squamous cell of undetermined significance, LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion (mild dysplasia including HPV change), HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion.

Table 3. Distribution of conventional cytologic diagnosis according to the histologic diagnosis

Conventional	Histology				Total
	Negative (%)	LSIL (%)	HSIL (%)	Cancer (%)	
Negative	49 (96.1)	46 (55.4)	11 (22.4)	1 (4.3)	107
ASCUS	2 (3.9)	13 (15.7)	4 (8.2)	3 (13.0)	22
LSIL	0 (0.0)	21 (25.3)	7 (14.3)	0 (0.0)	28
HSIL	0 (0.0)	3 (3.6)	25 (51.0)	10 (43.6)	38
Cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	9 (39.1)	11
Total	51 (100)	83 (100)	49 (100)	23 (100)	206

ASCUS: atypical squamous cell of undetermined significance, LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion (mild dysplasia including HPV change), HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion.

Table 4. Distribution of Hybrid Capture II results according to the histologic diagnosis

HCII	Histology				Total
	Negative (%)	LSIL (%)	HSIL (%)	Cancer (%)	
Negative	32 (78.0)	33 (30.8)	10 (12.5)	2 (7.7)	77
Positive	9 (12.0)	74 (69.2)	70 (87.5)	24 (92.3)	177
Total	41 (100)	107 (100)	80 (100)	26 (100)	254

ASCUS: atypical squamous cell of undetermined significance, LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion (mild dysplasia including HPV change), HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion.

조직진단을 기준으로 Surepath™ 액상세포검사, 고식적 자궁경부 세포도말검사 및 HCII 결과 비교

세포도말검사가 부적절 검체로 나온 2예는 제외하였다. 세포 진단 ASCUS 이상을 양성으로 간주하였을 때, 액상세포검사군에서 조직검사를 통하여 최종 LSIL로 진단된 87예 중 75예 (86.2%)에서 세포 진단 양성, 최종 HSIL로 진

단된 63예 중 61예 (96.9%)에서 세포 진단 양성, 최종 Cancer로 진단된 19예 중 19예 (100.0%)에서 세포 진단 양성이었으며, 고식적검사군에서 조직검사를 통하여 최종 LSIL로 진단된 83예 중 37예 (44.6%)에서 세포 진단 양성, 최종 HSIL로 진단된 49예 중 38예 (77.6%)에서 세포 진단 양성, 최종 Cancer로 진단된 23예 중 22예 (95.7%)에서 세포 진단 양성이었다 (Table 2 and 3).

Table 5. Screening efficacy among liquid-based cytology, conventional cytology and Hybrid Capture II test in comparison to histology reference standard

Histology		Cytology						HCII (+) Liquid+Conv (n=254)
		≥ ASCUS		≥ LSIL		≥ HSIL		
		Liquid (n=162)	Conv (n=99)	Liquid (n=132)	Conv (n=77)	Liquid (n=66)	Conv (n=49)	
≥ LSIL	Sens (%)	91.7	62.6	77.5	49.7	39.1	31.6	78.9
	Spec (%)	75.9	96.1	96.6	100.0	100.0	100.0	78.1
	PPV (%)	95.7	98.0	99.2	100.0	100.0	100.0	94.9
	NPV (%)	61.1	45.8	42.4	39.5	22.0	32.5	41.6
≥ HSIL	Sens (%)	97.6	83.3	82.9	73.6	74.4	63.9	88.7
	Spec (%)	29.3	70.9	44.8	82.1	95.7	97.8	43.9
	PPV (%)	49.4	60.6	51.5	68.8	92.4	93.9	53.1
	NPV (%)	94.4	88.8	78.8	85.3	84.1	83.4	84.4

HCII: Hybrid Capture II, ASCUS: atypical squamous cell of Undetermined significance, LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion (mild dysplasia including HPV change), HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion, Sens: sensitivity, Spec: specificity, PPV: positive predictable value, NPV: negative predictable value.

Table 6. Concordance rate between cytologic diagnosis and histologic diagnosis among 168 women who received liquid based cytology and 184 women who received conventional cytology

Histology Dx	Concordance Rate*	
	Liquid-based (n=168)	Conventional (n=184)
Negative	22/36 (61.1)	49/107 (45.8)
LSIL	58/66 (87.9)	21/28 (75.0)
HSIL	48/55 (87.3)	25/38 (65.8)
Cancer	7/11 (63.6)	9/11 (82.8)
Kappa coefficient	76.0	55.1
95% Confidence Interval	68.34~84.61	46.97~63.18

*Number of concordant cases with identical histologic diagnosis /number of cytologic diagnosis (%), LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion (mild dysplasia including HPV change), HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion.

고위험군 HCII검사를 시행한 254명 중 조직검사를 통하여 최종 LSIL로 진단된 107예 중 74예 (69.2%)에서 HCII 양성, 최종 HSIL로 진단된 80예 중 70예 (87.5%)에서 HCII 양성, 최종 Cancer로 진단된 26예 중 24예 (92.3%)에서 HCII 양성이었다 (Table 4).

Surepath™ 액상세포검사, 고식적 자궁경부 세포도말 검사 및 HCII의 유용성 비교

조직검사 LSIL 이상을 양성, 세포검사 ASCUS 이상을 양성으로 분류했을 경우, 액상세포검사 및 고식적검사의 민감도는 각각 91.7%, 62.6%, 특이도는 각각 75.9%, 96.1%, 양성 예측도는 각각 95.7%, 98.0%, 음성 예측도는 각각 61.1%, 45.8%, 위양성율은 각각 24.1%, 3.9%, 위음성율은 각각 8.3%, 37.4%이었다. 조직검사 및 세포검사 모두 LSIL 이상을 양성으로 분류했을 경우, 액상세포검사 및 고식적검사의 민감도는 각각 77.5%, 49.7%, 특이도는 각각 96.6%, 100.0%, 양성 예측도는 각각 99.2%, 100.0%, 음성

예측도는 각각 42.4%, 39.5%, 위양성율은 각각 3.4%, 0.0%, 위음성율은 각각 22.5%, 50.3%이었다. 조직검사 및 세포검사 모두 HSIL 이상을 양성으로 분류했을 경우, 액상 세포검사 및 고식적검사의 민감도는 각각 74.4%, 63.9%, 특이도는 각각 95.7%, 97.8%, 양성 예측도는 각각 92.4%, 93.9%, 음성 예측도는 각각 84.1%, 83.4%, 위양성율은 각각 4.3%, 2.2%, 위음성율은 각각 25.6%, 36.1%이었다 (Table 5).

조직검사 LSIL 이상을 양성으로 하였을 때, 고위험군 HCII 검사의 민감도 및 특이도는 각각 78.9%, 78.1%, 양성 예측도 및 음성 예측도는 각각 94.9% 41.6%, 위양성율 및 위음성율은 각각 22.0%, 21.1% 이었다 (Table 5).

Surepath™ 액상세포검사 및 고식적 자궁경부 세포도말검사와 조직학적 진단간의 일치도

자궁경부 세포도말검사에서 ASCUS로 진단된 경우와 부적합 검체로 진단되었던 54예를 제외한 후 세포도말검사 결과와 조직진단과의 일치도를 조사하였다. 세포도말검사와 조직진단이 일치한 경우는 액상세포검사의 경우 168 예 중 135 예로 80.4%의 일치율 (Kappa 계수 76.0)을 보였으며, 고식적검사의 경우 184 예 중 104 예로 56.5%의 일치율 (Kappa 계수 55.1)을 보여 액상세포검사가 조직 진단과의 일치율이 높게 나타났다 (Table 6).

고 찰

본 연구는 강남성모병원 병리과에서 조직검사를 통하여 진단이 확인되었던 자궁경부 세포도말검사를 대상으로 하였으며 고식적검사 207예와 액상세포검사 199예를 비교하였다. 고식적검사와 액상세포검사를 시행 받은 환자군 간의 나이 분포는 비슷한 양상이었으며, 1년 간격을 두고 같은 계절에 동일 산부인과 의사에 의하여 검사가 시행되었다.

액상세포검사와 고식적검사간의 비교시 SIL 이상의 병소 진단에 유의한 차이가 없다는 주장도 있으나,¹¹ 많은 자궁경부 세포도말검사 비교 연구에서는 액상세포검사에서의 LSIL 이상의 진단율이 유의하게 증가 한다고 보고되어 있다.¹²⁻²⁵ 그러나 액상세포검사의 우수성을 주장하는 대부분의 논문에서 자궁경부 세포도말검사 간의 결과 비교만을

Table 7. Previous reports of cytology accuracy performance in comparison to histologic diagnosis

	Liquid-based	Conventional
In Costa Rica ²⁵		
N.*	8636	8636
Sens.	87.9%	68.7%
Spec.	90.2%	95.7%
In France ²⁶		
N.*	1751	1751
Sens.	73%	74%
Spec.	90%	91%
In South Africa ²⁷		
N.†	3114	2444
Sens.	73.0%	78.6%
Spec.	86.5%	86.7%
This Study		
N. †	199	207
Sens.	91.7%	62.6%
Spec.	75.9%	96.1%

*Split-sample study, †Direct-to Vial study, N.; number, Sens.; sensibility; Spec.; specificity.

하거나 일부 비정형세포로 진단 받은 환자군에서만 생검 확인하고 있어, 자궁경부 세포도말검사에서의 이형성 세포가 있다고 진단된 경우 환자의 진실된 질병상태를 의미한다고 증명하지 못한다는 한계점을 보인다. 한편 연구 대상 모두에서 세포도말검사와 질확대경검사/조직검사를 시행하여, 객관적 참고 자료와 비교하여 세포도말검사법의 유용성을 조사한 논문은 그 수가 적고 서로 상반된 결과를 보고하고 있어 조직검사 결과와 비교하는 추가 연구가 필요하다 (Table 7).²⁶⁻²⁸ 코스타리카 지역 연구에서 ThinPrep 액상 세포검사군에서 ASCUS 이상의 병변 발견율이 고식적검사군보다 유의하게 높았으며 (12.7% vs. 6.7%), 세포 진단 ASCUS 이상, 조직 진단 LSIL 이상을 양성으로 분류하였을 때 액상세포검사는 민감도는 높아지나 (87.9% vs. 68.7%) 특이도는 약간 감소하였다 (90.2% vs. 95.7%).²⁶ 프랑스의 한 연구에서 세포 진단 ASCUS 이상, 조직 진단 LSIL 이상을 양성으로 분류하였을 때 액상세포검사와 고식적검사는 민감도와 (73% vs. 74%) 특이도가 (90% vs. 91%) 거의 유사하지만 액상세포검사의 민감도와 특이도가 상대적으로

낮았으며 부적합 검체의 발생률도 액상세포검사군에서 더 높은 빈도로 발생하였다.²⁷ 남아프리카에서 시행된 시험적 선별검사에서는 세포 진단 ASCUS 이상, 조직 진단 LSIL 이상을 양성으로 분류하였을 때 액상세포검사와 고식적검사는 민감도와 (73.0% vs. 78.6%) 특이도가 (86.5% vs. 86.7%) 거의 유사하지만 액상세포 검사가 약간 더 낮았다. 이에 저자들은 액상세포검사는 고식적검사보다 “비싸지만 좋은” 검사법이라기보다는 세포도말검사에서 ASCUS 받은 경우 남은 검체로 역류 인두유종 바이러스 검사법 (reflux HPV test)를 시행할 경우와 제한적 적합 검체 (satisfactory but limited)를 유의하게 줄이고자 할 때와 같이 제한적 상황에서 유용하다고 주장하였다.²⁸

본 연구에서는 세포도말검사와 자궁경부 조직검사를 모두 시행 받은 환자군을 대상으로 하였으며 세포도말 진단 ASCUS 이상, 조직 진단 LSIL 이상을 양성으로 분류했을 경우, 액상세포검사와 고식적검사의 민감도는 각각 91.7%, 62.6%, 특이도는 각각 75.9%, 96.1%, 양성 예측도는 각각 95.7%, 98.0%, 음성 예측도는 61.1%, 45.8%로 액상세포검사가 고식적검사보다 높은 민감도와 음성 예측도를 보이지만 특이도와 양성 예측도는 떨어지는 것으로 나타났다. 그러나 조직검사 및 세포도말검사 모두 LSIL 이상을 양성으로 분류한 경우나 HSIL 이상을 양성으로 분류한 경우 각각에서, 액상세포검사와 고식적검사의 특이도, 양성 예측도 및 음성 예측도는 비슷하지만 액상세포검사의 민감도가 높아 (77.5% vs. 49.7%, LSIL 이상 양성; 74.4% vs. 63.9%, HSIL 이상 양성) 액상세포검사가 비정형세포 진단율을 높인다는 주장을 지지하는 소견이었다 (Table 5). 최종 조직 진단에 따른 세포 진단율 비교시 LSIL, HSIL, Cancer군 모두에서 액상세포검사의 진단율이 높았으나 특히 조직진단 LSIL 군에서 가장 많은 진단율 차이를 보였다 (86.2% (75/87) vs. 44.6% (37/83), Table 2 and 3).

조직진단 LSIL이지만 고식적 자궁경부 세포검사 음성인 46예의 조직소견을 세분하면 35예 (80.4%)는 만성 경부염에 koilocytosis가 동반되어 있었으며 9예 (19.6%)는 CIN 1에 해당하였다. 본 연구에서는 조직검사 시 koilocytosis가 관찰되나 고식적검사 도말 슬라이드는 인두유종 바이러스 감염 소견이 뚜렷하지 않아 NILM으로 진단된 증례가 많았던 점이 고식적 검사의 민감도를 낮추는 주요 요소 중 하나였다. 그 원인으로는 검체의 일부만을 도말하여 관찰한다는 점, 지지분한 배경과 두껍고 불규칙한 도말 상태 등 고식적검사 자체의 한계성 외에도 본 연구에서 스프레이

고정액을 사용하여 알코올고정 방법에 비교하여 고식적검사 검체의 고정상태가 불량하였을 가능성을 생각할 수 있다.

ASCUS 진단율은 액상세포검사에서 ASCUS가 45%정도 감소하였다는 보고도 있으나,^{29,30} 반대로 증가하였다는 보고도 있다.^{26,31} 그러나 ASCUS가 증가하였다는 연구결과에서도 ASC/LSIL의 비는 오히려 감소하여 액상세포검사에서도 진단의 특이도가 향상되었다고 하였다.²⁵ 본 연구에서도 ASCUS 진단 비율은 액상세포검사와 고식적검사에서 각각 15.1%와 10.6%로 액상세포검사에서도 약간 증가하였으나 ASC/LSIL의 비는 액상세포검사에서도 감소되어 있었다 (0.79 vs. 0.45). 세포도말 검사와 조직진단의 일치율은 액상세포검사 80.4% (168예 중 135예, kappa 계수 76.0)였고 고식적검사는 56.5% (184예 중 104예, kappa 계수 55.1)로 액상세포검사에서도 더 높은 일치율을 보였다.

조직검사 LSIL 이상을 양성으로 분류 시 고위험군 HCII 검사의 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도는 각 78.9%, 78.1%, 94.9%, 41.6%로 비교적 높아 액상세포검사와 비슷한 정도를 보였으며 고식적검사보다 높은 민감도, 낮은 특이도를 보였다. HCII 양성율은 조직진단 Cancer 26예 중 24예 (92.3%), HSIL 80예 중 70예 (87.5%), LSIL 107예 중 74예 (69.2%), Negative 41예 중 9예 (22.0%)로 자궁경부 병소가 진행될수록 인두유종 바이러스 감염율이 증가하였고 이는 기존의 보고와 일치하는 소견이었다.^{10, 32}

결론적으로 본 연구에서는 세포진단 ASCUS 이상, 조직진단 LSIL 이상을 양성으로 분류시는 액상세포검사는 민감도가 높은 반면 특이도는 떨어지는 양상을 보였으나, 세포진단 LSIL 이상 또는 HSIL 이상을 양성으로 분류하면 고식적검사와 비교하여 특이도가 낮아지지 않으면서 민감도가 증가함을 보였으며 액상세포검사가 고식적검사보다 조직진단과의 높은 일치율을 보여 액상세포검사의 유용성을 확인하였다. 정확대검사/조직검사를 병행한 자궁경부 세포도말검사 비교는 그 수가 적고 상반된 결과가 보고되고 있으므로 많은 후속 연구의 필요성이 존재하여왔으며, 이에 따라 본 연구는 조직검사 결과를 객관적 기준으로 하여 양 세포도말 검사법의 유의성을 비교하였다는 점에서 본 연구 결과의 중요성이 강조된다.

참고 문헌

1. Ministry of health and welfare. Annual report of the central cancer registry in Korea. 2002.
2. Mok JE, Lee DH, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Clinical analysis of 1058 patients with uterine cervical cancer. *Korean J Obstet Gynecol* 2001;44:101-13.
3. Montz FJ, Farber FL, Bristow RE, Comelison T. Impact of increasing Papanicolaou test sensitivity and compliance: A modeled cost and outcomes analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:781-8.
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-41.
5. Fetherston WC. False-negative cytology in invasive cancer of the cervix. *Clinical Obstet Gynecol* 1983;26:929.
6. Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytology studies. *Acta Cytol* 1985;29:1043-6.
7. Dodd LG, Sneige N, Villarreal Y, et al. Quality-assurance study of simultaneously sampled non-correlating cervical cytology and biopsies. *Diagn Cytopathol* 1993;9:138-44.
8. Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, et al. Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears, including initial biopsy results. *Acta Cytol* 1998;42:189-97.
9. Lorincz AT, Temple GF, Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:671-7.
10. Lee JR, Seop SE, Lee JH, et al. Clinical significance of HPV DNA test for management of patients with diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions. *Korean J Obstet Gynecol* 2003;46:268-75.
11. Obwegeser JH, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap test with the conventional Pap test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytopathol* 2001;45:709-14.
12. Carpenter AB, Davey DD. Thinprep Pap Test: Performance and biopsy follow-up in a university hospital. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1999;87:105-12.
13. Lim YK, Lim JC, Kim JH et al. Comparison of efficacy between MonoPrep® and Papanicolaou smear for cervical cancer screening. *Korean J Obstet Gynecol* 2004;47:109-17.
14. Jang J, Kim J, Cho KJ, Khang SK, Nam JH, Gong G. A comparison of AutoCyte PREP with matched conventional smear in cervicovaginal cytology. *Korean J Cytopathol* 2002;13:8-13.
15. Jeon YK, Kim OR, Park KW, Kang SB, Park IA. Liquid-based cytology using MonoPrep2(TM) system in cervicovaginal cytology: comparative study with conventional Pap smear and histology. *Korean J Cytopathol* 2004;15:33-39.
16. Park JM, Lee JG, Suh IS. Clinical efficacy of manual liquid-based cervicovaginal cytology preparation: Comparative study with conventional Papanicolaou test. *Korean J Cytopathol* 2005;16:10-7.
17. La YH, Jo GC, Han ST, et al. A comparative analysis of cervical Pap smears prepared by conventional and ThinPrep method. *Korean J Obstet Gynecol* 2000;43:1450-1458
18. Hutchinson ML, Isenstein LM, Goodman A, et al. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep processor. *Am J Clin Pathol* 1994;101:215-9.
19. Wilbur DC, Cibas ES, Merritt S, James LP, Berger BM, Bonfiglio TA. ThinPrep processor: Clinical trials demonstrate an increased detection rate of abnormal cervical cytologic specimens. *Am J Clin Pathol* 1994;101:209-14.
20. Paillo JL, Zarka MA, St. John TL. Evaluation of the ThinPrep pap test in clinical practice: A seven-month, 16,314-case experience in northern Vermont. *Acta Cytol* 1998;42:203-8.
21. Tench W. Preliminary assessment of the AutoCyte PREP. *J Reprod Med* 2000;45:912-6.
22. Klinkamer PJ, Meerdling WJ, Posier PF, Hanselaar AG. Liquid-based cervical cytology. *Cancer* 2003;99:263-71.
23. Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol* 2003;90:137-44.
24. Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D. Comparison of the SurePath™ Liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multicenter Direct-to Vial study. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2001;102:269-79.
25. Colgan TJ, McLachlin CM, Cotterchio M, Howlett R, Seidenfeld AM, Mai VM. Results of the implementation of liquid-based cytology-Surepath in the Ontario screening program. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2004;102:362-7.
26. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical cancer screening: Results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical cancer. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1999;87:48-55.
27. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326:733-7.
28. Taylor S, Kuhn L, Dupree W, et al. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer* 2006;118:957-62.
29. Vassilakos P, Saurel J, Rondez R. Direct-to-vial use of the AutoCyte PREP liquid-based preparation for cervical-vaginal specimens in three European laboratories. *Acta Cytol* 1999; 43:65-8.
30. Ferenczy A, Robitaille J, Franco E, Arseneau J, Richart RM, Wright TC. Conventional cervical cytologic smears vs. ThinPrep smear. A paired comparison study on cervical Cytology. *Acta Cytol* 1996;40:1136-42.

31. Weintraub J, Morabia A. Efficacy of a liquid-based Thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn Cytopathol* 2000;22:52-9.
32. Wachtel MS, Boon ME, Korporaal H, Kok LP. Human papillomavirus testing as a cytology gold standard: comparing Surinam with the Netherlands. *Modern Pathol* 2005;18:349-53.