

자궁경부의 액상 세포검사(Liquid Based Cytology)

이용희

울산대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2009년 5월 27일

게재승인 : 2009년 6월 29일

책임저자 : 이 용 희

우 138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1

울산대대 서울아산병원 병리과

전화: 02-3010-4540

Fax: 02-472-7898

E-mail: yhl1227@amc.seoul.kr

Liquid-Based Cytology in Gynecologic Cytology

Yonghee Lee

Department of Pathology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Conventional cervical smears have been a great tool to reduce the incidence of cervical cancer; however, many studies have revealed significant false negative rates. To resolve this problem, the liquid based cytology (LBC) method was developed. The LBC method reduces the number of false positive and false negative smear results because LBC achieves an even distribution of monolayered cells, eliminated the obscuring effects of inflammation and blood. Although the LBC method has many advantages, there are several drawbacks. The LBC method requires an adaptation period for cytopathologists and cytotechnicians. Another drawback is the expense of the method. Thus, the LBC method has been questioned, and criticism has been raised regarding the design of the studies that assert its superiority. With a focus on the cytomorphologic and technical differences of LBC compared with conventional cervical smears, a review of the clinical and cost effectiveness of LBC, a brief comparison of two popular LBC methods, and the basic concepts of study design with respect to LBC are presented in this review.

Key Words : Cervix uteri; Cytology; Papanicolaou test; Liquid based cytology

자궁경부세포진 검사는 자궁 경부암의 발생빈도를 줄이는데 큰 역할을 해온 중요한 탈락세포 검사이다. 이러한 자궁경부세포진 검사는 오랜 기간 동안 고전적인 세포도말법을 이용하여 시행되어 왔으나 위음성률이 높은 단점을 가지고 있다. 도말 과정 중 세포가 건조되거나 변성 또는 중첩되는 현상, 혈성 또는 점액성 삼출물과 같은 세포 관찰에 방해가 되는 물질들로 인한 부적절한 검체 생성물의 증가 등과 같은 단점을 가지고 있다. 액상세포검사법(liquid based cytology, LBC)은 자동화 선별검사 방법(automated screening devices)의 발달에 따라 세포의 중첩현상을 최소화함으로써 고전적 세포도말법의 단점을 보완한 방법이라 할 수 있는데 이는 액상 고정액을 이용하여 세포를 단층으로 퍼서 슬라이드상의 중앙 원안에 붙도록 하는 방법이다. 액상세포검사법은 고전적 세포도말법에 비해 세포조건을 자세히 살펴볼 수 있고, 혈성 삼출물의 제거로 깨끗한 배경을 갖게 되며 선별검사 시간(screening time)의 단축, 검사방법과 진단기준의 표준화와 같은 장점이 있다. 그 외에도 부적절한 검체 수의 감소, 진단율의 정확도 상승 및 이에 따른 재검사 방지로 인한 진단 소요일수의 단축, 의료비 감소효과와 같은 장점도 있다. 그러나 액상세포검사법의 단점도 동시에 지적이 되고 있는데 액상 고정액에 따른 개개의 세포모양 변형, 세포군집의 형태변형,

배경물질의 소실 등과 같은 변화에 따라 기존의 세포도말 소견에 친숙한 세포병리사나 세포병리 진단의사에게 위양성, 위음성률을 높일 가능성이 있으며 검사비용이 비싸다는 단점을 가지고 있다. 그럼에도 불구하고 앞서 언급한 여러 가지 장점에 힘입어 현재 액상 세포검사법은 국내에서도 많은 병원에서 도입하여 이용되고 있으며 2006년부터는 자궁경부 세포진검사의 액상세포 검사법에 대하여 건강보험 급여가 인정되고 있다. 본 논문에서는 액상세포검사법의 종류 및 원리에 대한 간단한 비교, 액상세포검사법과 고전적 세포도말법의 기술적 및 형태학적인 차이점, 액상세포검사법의 임상적 유용성 및 경제적 효용성에 대한 과거 연구들의 고찰, 액상세포검사법의 장단점, LBC 방법을 이용한 연구유형에 대한 간단한 고찰을 하고자 한다.

본 론

액상세포검사법의 종류 및 비교

이제까지 널리 이용되고 있는 액상세포검사법에는 ThinPrep (TP) 방법(Cytoc Corp., Boxborough, MA, USA)과 AutoCyte

Prep (SurePath, TriPath Imaging, Burlington, NC, USA)이 있다. 1996년 미국의 식약청(FDA)에서 ThinPrep을 고전적 자궁경부세포도말법을 대체할 방법으로 승인한 후 연이어 1999년에는 SurePath (SP)로 현재 알려져 있는 AutoCyte Prep도 미국의 식약청의 승인을 받았다. 두 가지 검사법 모두 기구는 다르나 비슷한 검사결과를 도출하였다. 이들 두 제품의 특징을 비교하면 다음과 같다(Table 1).

액상세포검사법과 고전적 세포도말법과의 차이점

세포밀도

고전적 자궁경부세포진에서의 적정 세포밀도는 약 8,000-12,000개의 잘 보존되고 잘 보이는 편평 상피세포가 슬라이드 표면의 10% 이상에서 도말되어 있어야 하는 것으로 규정되어 있으나 액상세포검사법의 경우 통상 도말의 세포밀도 기준을 적용할 수 없으므로 5,000개 이상의 잘 보존되고 잘 보이는 편평 상피세포를 최소의 기준으로 한다. 원의 중앙을 관통하여 10개

Table 1. Characteristics of ThinPrep and SurePath

	ThinPrep (Cytec)	SurePath (TriPath)
Mechanism	Filter	Precipitation
Operation	Semiautomated	Semiautomated
Fixative	Methanol	Ethanol
Area on slide	20 mm diameter circle	13 mm diameter circle
Centrifugation	Need	Must
Storage	2 year prior to opening 3 weeks at 20°C after collection	3 year prior to opening 4 weeks at 20°C or 6 months at 4°C after collection
Dispersion technique	Vortex	Vortex and syringing
Sampling device	Broom/spatula/ endocervical brush	Cervix broom

Table 2. General cytologic features on LBC and conventional smear

Features	LBC	Conventional smear
Quality	Enhanced	Variable
Background		
Clean	Yes	No
RBCs	Reduced	Present/usually obscure
Neutrophils	Reduced	Present/usually obscure
Necrosis	Clumped	Diffuse/usually obscure
Cellularity	Lower	Higher
Cell distribution	Uniform	Uneven, thick
Cell size	Smaller	Larger
Architecture	Less preserved	Preserved
Cytomorphology	Preserved	Preserved
Extracellular material		
Quantity	Reduced	Preserved
Mitoses	Preserved	Preserved

LBC, liquid based cytology.

이상의 시야를 계량하여야 하며 5,000개 미만의 세포가 도말된 경우 기술적 문제로 채취 표본의 세포가 다 도말되지 않았다고 생각되면 다시 슬라이드를 제작하도록 한다.¹

자궁 내경부/변형대 성분(Endocervical/Transformation Zone Component)

고전적 세포도말법에서는 내경부 세포가 5개 이상인 군집이 2개 이상이어야 하는데 반해 액상세포검사법의 경우 세포 군집보다는 날개로 세포들이 도말되므로 최소한 10개 이상의 내경부 세포가 있어야 적절한 것으로 판단한다. 폐경기 여성, 산후, 프로게스테론제제 사용 시 보이는 방기저세포는 화생세포와 혼동하여 변형대 성분으로 간주하여서는 안되며 편평세포화생은 분명하게 인지될 경우만 내경부 세포 성분의 일부로서 사용할 수 있다. 불확실한 경우는 변형대의 존재를 알기 어렵다고 보고하여야 한다. 문헌상 자궁 내경부/변형대 성분이 있는 경우에 편평 상피내병변(squamous intraepithelial lesion, SIL)이 더 많이 발견된다.

기술적 및 형태학적 차이점

대부분의 형태학적인 특징은 두 가지 검사법, 즉 고전적인 자궁경부세포진 검사법과 액상세포검사법 모두 유사하나 다른 점을 열거하면 표와 같다(Table 2, 3). 액상세포검사법의 경우, 세포들은 검체 채취 후 액상 고정액에 즉시 고정되어 용액 안에 세포들이 부유하는 상태이므로 세포들은 전반적으로 고정도가 향상된다. 세포질이나 핵의 모습을 좀 더 상세히 관찰할 수 있어서 고전적인 자궁경부세포진 검사법에 의해 고정된 세포보다 더 나쁘게 해석되는 성향이 있으므로 검사법을 전환할 경우 반드시 훈련 기간(learning period)이 필요하다. 또한 세포는 좀 더 작게

Table 3. Specific cellular features of LBC and conventional smear

Features	LBC	Conventional smear
Architecture		
Distortion	+	-
Fragmentation	+	-
Cell clusters	+	+
	Smaller	Larger
	>Cohesive	>Open
	More overlap	Overlap
Cellular morphology		
Shape	>Rounded	Retained
Nucleus		
Detail	Enhanced	Usually good
Contour changes	Retained	Retained
Chromatin detail	Enhanced	Preserved
Nucleoli	Prominent	Preserved
Cytoplasm		
Detail	May be denser	Good
Shape	Retained	Retained
Folding of borders	+	+/-

LBC, liquid based cytology.

보이고, 흔히 개개로 흩어진 자궁 내경부 세포를 볼 수 있으며 이들은 미숙한 편평상피화생세포(immature squamous metaplastic cells), 저장세포(reserve cells) 혹은 조직구와 유사하게 보일 수 있다. 세포군집은 더욱 삼차원적으로 보이고 두껍게 도말된 세포군집의 변연부에 존재하는 세포는 대개 세포군집 안에 존재하는

세포의 정체를 파악하는데 도움을 주는데 이들 세포군집의 변연부 세포가 대개 특징적인 소견을 보이지 않는 성향이 있어 세포의 정체를 판단하는 것이 고전적 자궁경부세포진 검사법에 비해 어려운 점이 있다. 형태학적인 차이점 외에 두 가지 검사법의 기술적인 차이점을 살펴보면 다음 표와 같다(Table 4, Fig. 1).

Table 4. Technical differences between LBC and conventional smears

Features	LBC	Conventional smear	Features	LBC	Conventional smear
Cost	Expensive	<Expensive	Slide evaluation	20 mm and 13 mm Diameter area for TP & SP respectively	in a 25 × 75 mm area
Sample collection	Uniform	Variable	Cell preservation	Good	Insufficient
Sample transfer	Entire	<80%	Obscuring factors	None	Usually present
Fixation	Immediate	Varies	Air-drying	None	Usually present
Transport	Easy	Easy to difficult	Screening time	Reduced	Usually long
Slide preparation	Automated, partial in SP	Manual	Reproducibility	Yes	No
Number of cells	≤50,000	>300,000	Ancillary studies	Possible	+/-
Slide evaluation	Easy Cells in a well-defined	Tedious Cells diffusely smeared			

LBC, liquid based cytology; TP, ThinPrep; SP, SurePath.

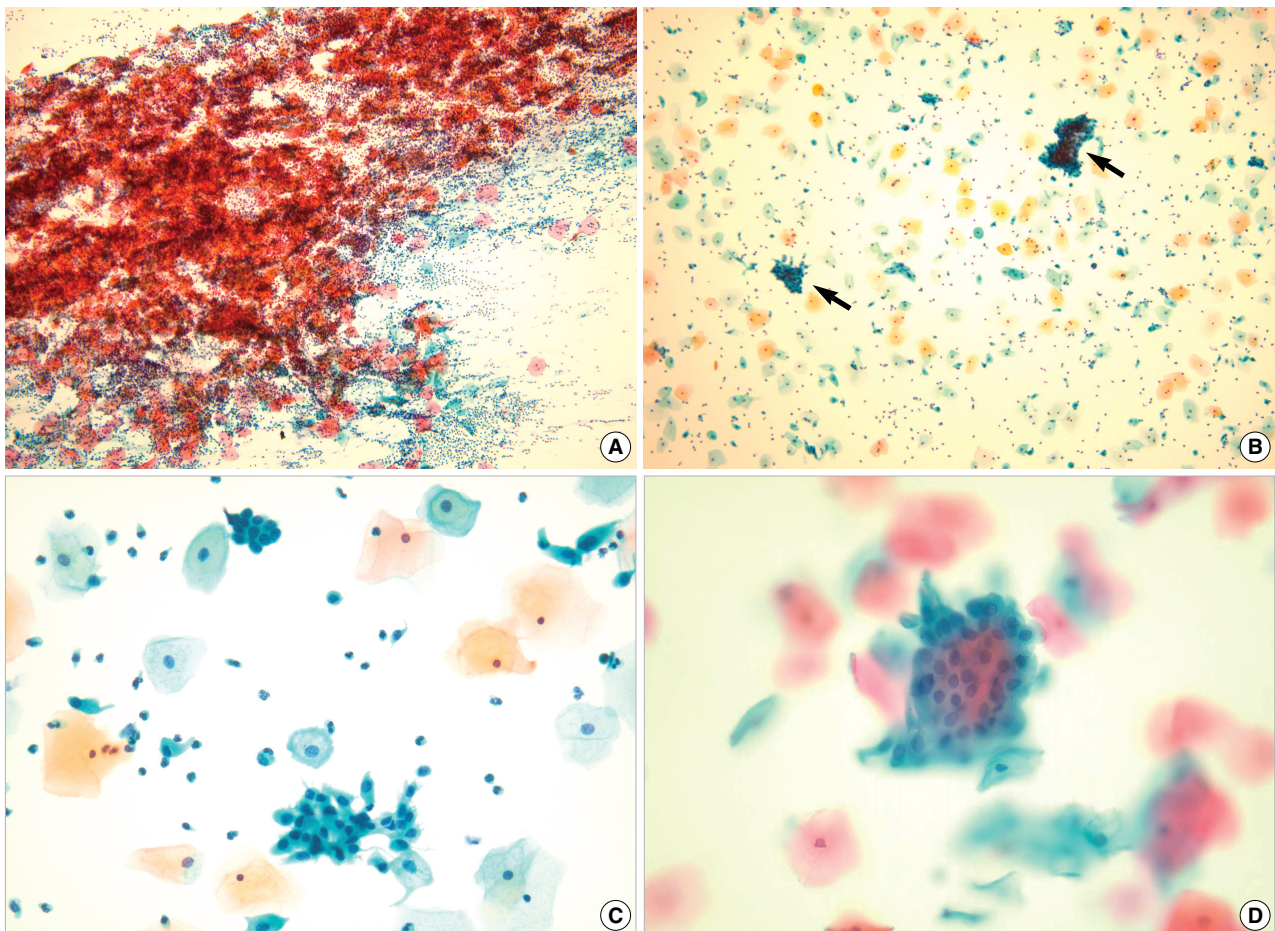


Fig. 1. Cytologic finding of normal cervix. (A) Conventional smear shows uneven thick distribution of cellular material. (B) LBC reveals several clusters of endocervical cells with maintained tissue architecture (arrow) in clean background. (C) Grouping of small endocervical cells are seen with nuclei of equal size and shape in liquid based cytology. (D) LBC shows sheets of squamous metaplastic cells exhibiting rounding up (Papanicolaou stain).

편평상피내병변의 형태

액상세포검사법에서 관찰되는 편평상피화생세포는 판상 혹은 자갈돌(cobblestone) 모양으로 배열하며 세포질이 짙고 균질하며 세포질 내 공포 형성이 많이 되는 성향이 있다(Fig. 2). 저등급 편평상피내병변(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 중 인체유두종바이러스 감염에 의한 공동세포 비정형(koilocytotic atypia)과 공동성 변화(human papilloma virus cavitation)는 더욱 선명하게 나타나며 고전적 자궁경부세포진 검사법의 세포 압축 도말에 따른 세포의 기계적 변형이 동반되지 않는다(Fig. 3). 세포는 고정액 내에 부유하는 상태이므로 세포의 변연부가 둥글어지는 형태를 띠며 또한 염색양상이 다양하게 나타날 수 있는 성향이 있어 같은 SIL이라고 하더라도 저염색성(hypochromatic) 혹은 과염색성(hyperchromatic)으로 나타날 수 있다. 고등급 편평상피내병변(high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)의 경우 통상의 자궁경부세포진처럼 판상 혹은 합포체성(syncytial) 세포군집을 유지하기도 하나 개개의 미성숙한 세포형태로 흩어지는 성향이 있기도 하며 이를

“clue cell”이라고도 한다. 세포질의 경계는 좀 더 뚜렷하게 구분되며 자궁내막 세포들의 핵에 비해 좀 더 커다란 핵을 보인다. 침윤성 편평세포암종의 경우 괴사성 배경이 덜 할 수는 있으나 세포군집의 변연부에 괴사성 물질이 붙는 성향이 있다(clinging diathesis, Fig. 2).¹

샘상피내병변의 형태

자궁 내경부 샘상피세포는 고전적 자궁경부세포진처럼 벌집 모양(honeycomb)과 관병식상(palisade)배열을 유지하며 이들의 세포군집은 좀 더 촘촘히 모여 접히는 성향을 띤다. 자궁내막 샘상피세포는 촘촘한 삼차원적 구조의 세포군집 형태가 유지되나 세포군집을 이루는 세포가 성글게 배열하며 세포질 내에는 공포가 관찰된다(Fig. 3). 고전적 자궁경부 세포진 검사법에 비해 역시 날개의 세포로 흩어지는 경향이 있다. 자궁경부 샘상피내암종(adenocarcinoma in situ, AIS)의 경우 고전적 자궁경부 세포진에서 보이는 비정상적 구조(abnormal architecture)를 볼 수 있다. 즉 핵은 중첩되고 염색질은 진하게 염색되며 핵의 거

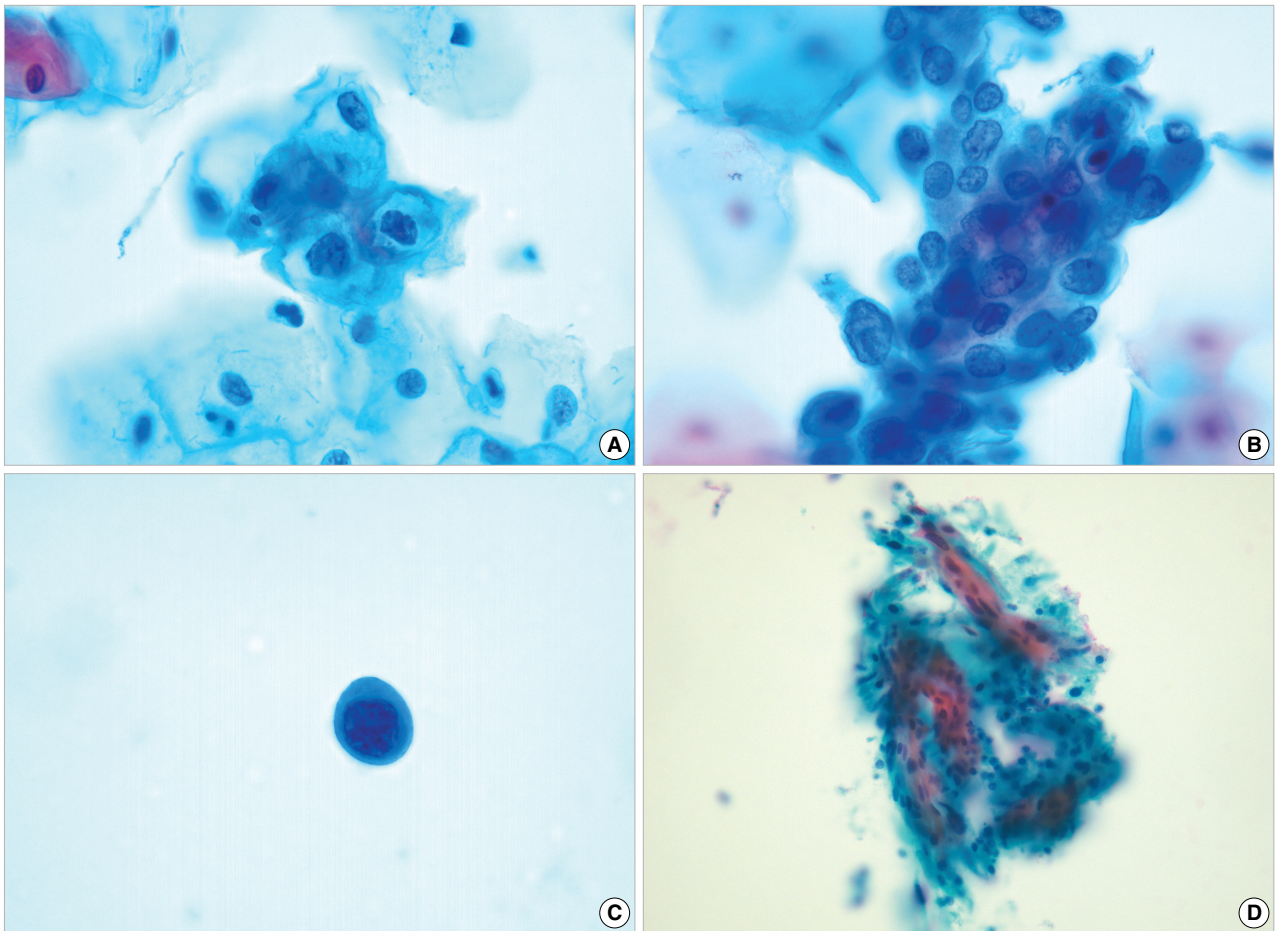


Fig. 2. LBC finding of squamous lesion. (A) Human papilloma virus cavitation is more straightforward without mechanical artifacts in low grade squamous intraepithelial lesion. (B) HSIL cluster reveals dense cytoplasm, nuclear irregularities with coarse uniform chromatin. (C) In HSIL, there are single scattered “clue cell”. (D) Squamous cell carcinoma reveals clinging diathesis (Papanicolaou stain).

깃중첩현상(pseudostratification), 세포군집 변연부의 깃털모양 형태(feathering), 샘상피내암종 세포들의 장미모양(rosette) 혹은 관병식상 띠 모양 배열(palisaded strips)을 나타낸다. 또한 유사분열이나 세포자멸사체(apoptotic bodies)가 관찰되기도 한다. 그러나 이 중 세포군집 변연부의 깃털모양 형태는 액상세포 검사법에서 고전적 자궁경부세포진 검사에 비해 덜 뚜렷한 성향을 보인다고 하며 고전적 자궁경부세포진이나 SP에서는 커다랗게 질게 염색되는 세포군집과 날개로 흩어진 종양세포들이 TP 보다 자주 나타난다는 보고가 있다(Fig. 3).²

기타

미생물의 형태는 두 가지 방법에서 동일한 조건을 보이며, 각종 세포들의 세포학적 진단기준 즉, 비정형 편평상피세포(AS-CUS), 편평상피내암, 자궁경관 샘상피내암종, 자궁내막암종의 진단 기준 역시 두 가지 방법 모두에서 크게 다르지 않다(Fig. 4, 5). 자궁경부 액상세포검사시 흔히 감별해야 하는 진단의 세포학적 소견을 살펴보면 다음과 같다(Table 5-7).

액상세포검사법의 임상적 유용성에 대한 고찰

1997년 Lee 등에 의한 연구를 근간으로 ThinPrep의 미국 식약청의 승인이 이루어졌는데 이 연구에서는 3개의 검진센터(screening center), 3개의 대학병원 검사실으로부터 분할시료(split sample)를 이용한 연구를 하였다.³ 이 연구에서는 TP소

Table 5. Endocervical adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma

Endocervical adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma
3D cell grouping	2D sheets
Common group borders, scalloped edge	Ragged group edges
Delicate foamy cytoplasm	Dense, homogeneous cytoplasm
Enlarged nuclei, commonly round/oval	Irregular nuclear shapes and sizes (tadpole, spindle cells)
Vesicular nuclei with prominent nucleoli	Nuclear pyknosis
Cells are often cluster	More single cells

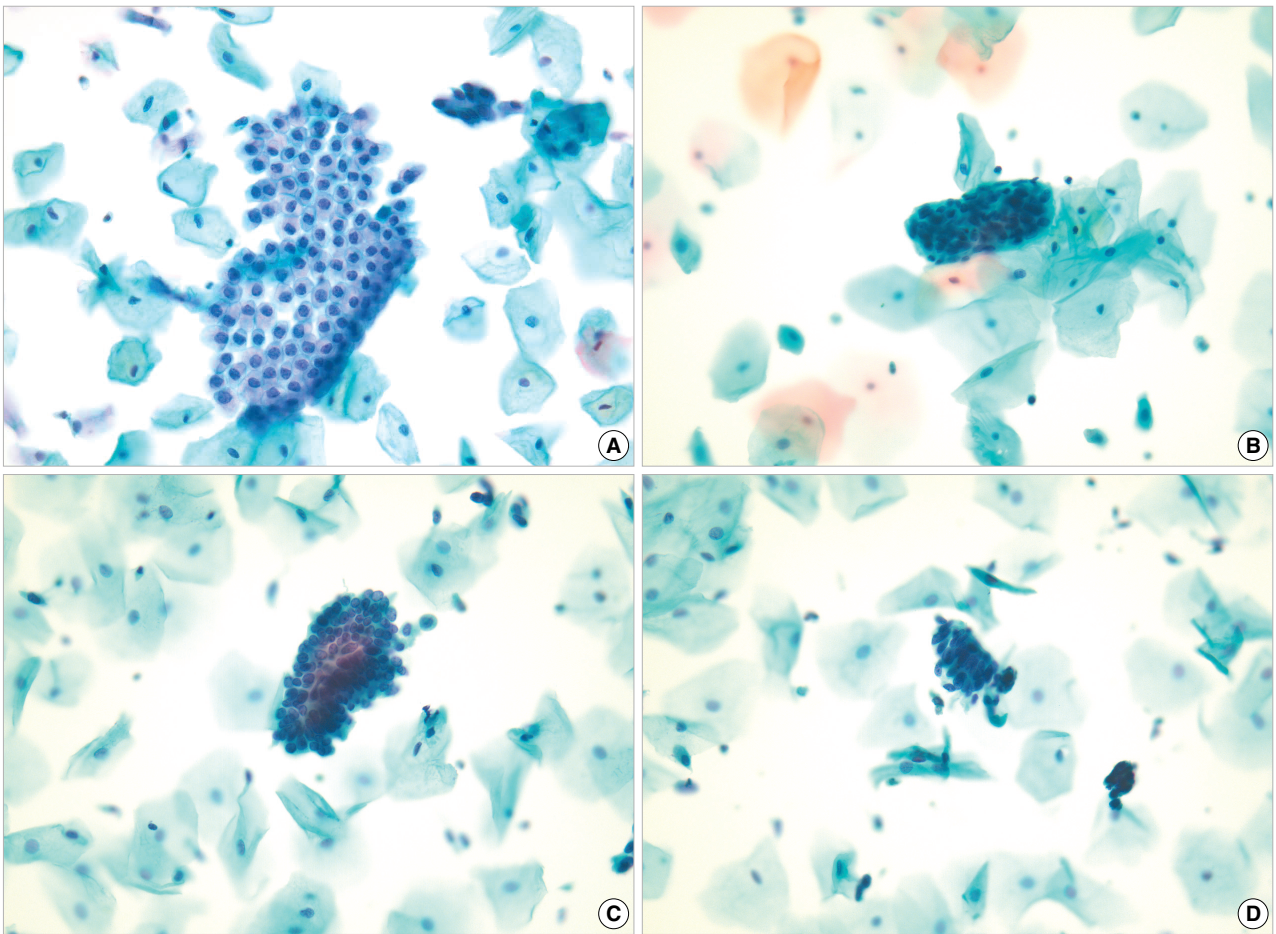


Fig. 3. LBC finding of normal and abnormal glandular lesion. (A) There are benign endocervical cells in a flat sheet. (B) LBC shows endometrial cells with a three dimensional configuration and variable nuclear shape. (C) There are feathering of adenocarcinoma in situ cells with nuclei falling outside of the grouping. (D) Tumor cells reveal nuclear stratification in adenocarcinoma in situ (Papanicolaou stain).

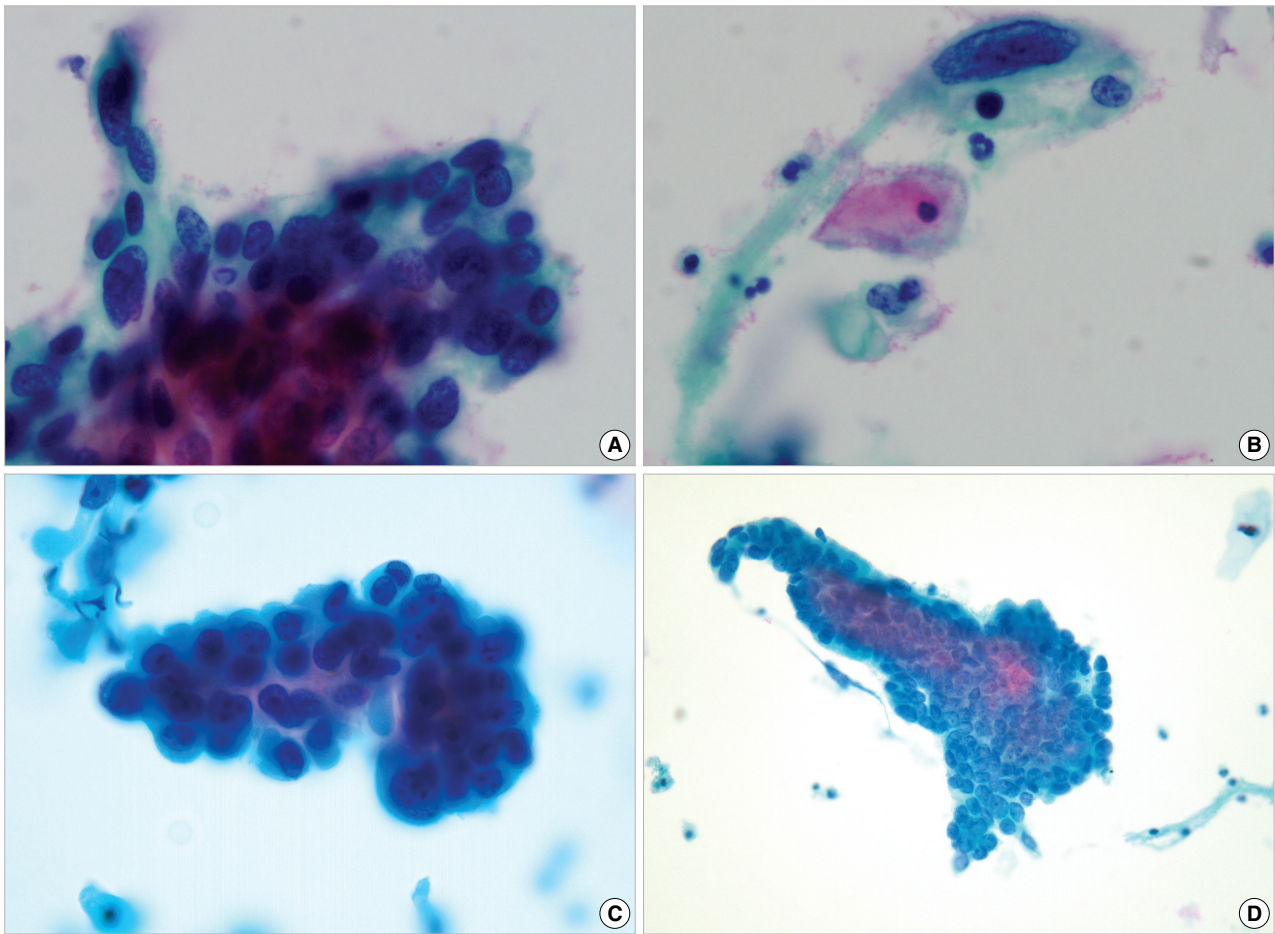


Fig. 4. Comparison of squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma. (A) Squamous cell cluster reveals ragged group edges with dense homogeneous cytoplasm. (B) Squamous cell carcinoma shows irregular nuclear shape (tadpole cell). (C) Endocervical adenocarcinoma reveals scalloped edges with three dimensional cell grouping and prominent nucleoli. (D) Clustered columnar endocervical adenocarcinoma cells are shown with enlarged round to oval nuclei (Papanicolaou stain).

Table 6. Endocervical adenocarcinoma versus endometrial adenocarcinoma

Endocervical adenocarcinoma	Endometrial adenocarcinoma
Abundant abnormal material (directly scraped)	Isolated abnormal groups (cell shedding)
Well preserved material	Variable preservation of cells
Generally larger cells and cell groups	Generally smaller cells and cell groups
Abundant foamy cytoplasm, occasionally columnar shaped	Scant cyanophilic vacuolated cytoplasm, round to oval
Strips, rosettes, feathering	3D ball or papillae
Large hyperchromatic, coarse irregular Nuclei	Smaller vesicular fine granular nuclei
Multiple large nucleoli	Single small nucleoli
Frequently associated with squamous lesion	Uncommonly associated with squamous lesion

견과 고전적 자궁 경부세포진 검사소견을 서로 비교하였으나 확진을 위한 이차적 조직검사는 시행하지 않았다. 두 방법을 사용

Table 7. Carcinoma versus repair

Carcinoma	Repair
Poorly cohesive sheets and single cells	Cohesive sheets
Irregular nuclear shape and size	Smooth nuclear border
Irregular chromatin clumping	Evenly distributed chromatin

하여 The Bethesda System (TBS)분류의 일치를 보였던 비율은 84.2%였는데, TP방법을 이용하였을 때 고전적 자궁경부세포진 검사방법에 비해 ASCUS 진단율이 8.1% 상승, LSIL 진단율이 18% 상승, HSIL 진단율이 1.8% 상승되었다. 적절한 치료의 비율이 11% 상승되었고 “satisfactory but limited by”로 분류된 비율이 29% 감소되었다. 또한 연구결과상 TP 방법이 검진센터에서는 분명한 유용성이 있으나 HSIL이나 침윤성 암종이 많은 대학병원 검사실에서는 유용성이 있다고 해도 비교적 미미한 정도임을 알 수 있었다. Ferenczy 등의 연구에서는 TP 방법이 고전적 자궁경부세포진 검사법에 비해 민감성과 특이도에 있어서 경미한 정도의 향상은 있으나 통계학적으로 유의한

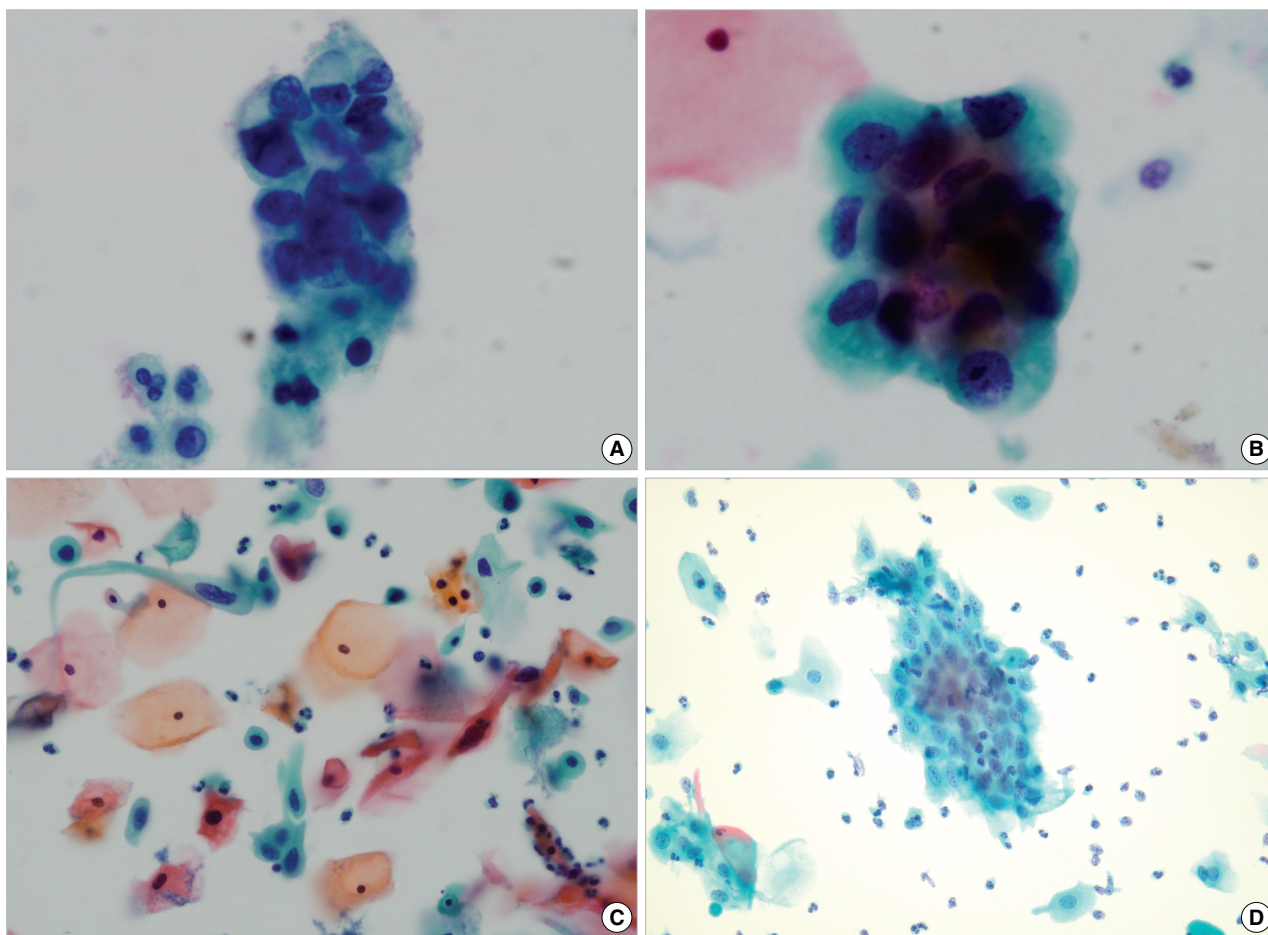


Fig. 5. Comparison of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and repair cells. (A) Endocervical adenocarcinoma cells are hyperchromatic with abundant foamy cytoplasm and some necrotic material. (B) Endometrial adenocarcinoma cells show three dimensional ball shape with smaller vesicular fine granular nuclei. (C) Squamous cell carcinoma cells show poorly cohesive single scattered hyperchromatic, pyknotic cells with abnormal shape. (D) Cohesive sheets of repair cells have regular nuclear membrane and evenly distributed chromatin (Papanicolaou stain).

차이는 없다는 결과를 제시하였다.⁴ 그러나 이와는 달리 Papillo 등의 연구에서는 조직 생검으로 확진된 SIL, 특히 LSIL의 검출률의 증가를 보였다.⁵ 또한 Austin과 Ramzy⁶는 이전에 발표된 논문들을 정리하여 액상세포검사법의 진단적 유용성을 강조하였다. Hutchinson 등은 자궁 경부암의 빈도가 높은 Costa Rica 지역의 여성을 대상으로 분할시료를 이용한 연구를 한 바 TP 방법이 고전적 자궁경부세포진 검사법에 비해 HSIL 검출률의 민감도가 의의있게 상승하였으나 특이도는 유의하게 낮았다는 결과를 내놓았다.⁷ 이러한 양상은 Koss⁸나 Selvaggi와 Guidos⁹의 연구결과에서도 증명이 되었는데 액상세포검사법의 적정성은 시료 채취기구(collection instruments)와 검사자의 기술(skills of the provider)에 의해 크게 좌우된다고 할 수 있겠다. Bishop 등은 SP 방법으로 분할시료를 이용한 연구를 하여 미국 식약청의 승인을 받았는데 SP 방법이 고전적 자궁경부세포진 검사방법에 비해 LSIL 검출률의 의의있는 상승(31%)을 가져왔다고 하였으

며 시료의 적정성에 있어서도 유의한 향상을 보였다.¹⁰ 이 밖에도 분할시료 혹은 direct to vial sample을 이용하여 TP 또는 SP와 고전적 자궁경부세포진 검사방법에 관한 비교 연구가 많이 있었고 공통적인 결과는 HSIL 검출률이 약 60%까지도 향상된다는 결과를 미국 식약청에 제출하였다는 점이다.¹¹⁻¹⁹

자궁경부 및 내막 생암종 병변에 있어서 고전적 자궁경부세포진 검사방법에 비해 TP를 이용 시 비정상 세포를 검출하는 비율이 향상된다는 연구들이 있으며²⁰⁻²² 최근 Belsley 등은 고전적 자궁경부세포진 검사방법과 TP, SP 세 가지 방법을 모두 이용하여 자궁경부 생암종에 대한 연구를 한 바 길게 염색되는 양상의 커다란 판상의 세포와 개개로 흩어지는 단일세포가 TP 방법에 비해 SP와 CS에 더 흔히 관찰되며 세포군집 변연부에 나타나는 깃털양상은 두 가지 액상세포검사법에 비해 고전적 자궁경부세포진 검사방법에서 좀 더 자주 관찰된다고 보고하였다.²³

액상세포검사법의 장단점

액상세포검사법의 장점

액상세포검사법은 검체를 채취하는 의사들에게 있어서 취급이 용이하며 검사실로의 검체 수송 또한 용이하다. 검체가 채취 즉시 고정되므로 세포 검체가 마르지 않는 장점이 있고 검체 내의 혈성 산출물이나 염증세포동반에 의한 부적절한 시료의 수가 감소한다는 장점이 있다. 또한 검사실마다 보고의 차이는 있으나 비정상 세포 수의 검출률이 증가되는 장점과 선별검사시간의 단축으로 세포병리업무의 효율성을 높일 수 있으며 잔존시료를 이용한 보조적 추가검사(면역염색 혹은 분자병리 검사)가 가능한 최대의 장점이 있다. 또한 TP는 3주, SP는 4주간 상온보관이 가능하므로 진단 이후에도 액체 고정액 내에 남아있는 세포검체로 추가 슬라이드 제작 및 연구가 가능하다.

액상세포검사법의 단점

액상세포검사법은 세포병리 전문 판독의나 세포병리사 모두에게 새로운 검사법으로의 전환에 따른 세포의 형태학적 변화에의 적응까지 어느 정도 훈련기간이 필요하다는 단점이 있으며, 도말되는 세포집단이 여러 층을 형성하는 경향이 있으며 촘촘하게 자리잡은 세포집단의 경우 해석이 어려울 경우가 종종 발생한다는 단점이 있다. 또한 기존 보고의 경우 고전적 검사법에 비해 진단 특이도가 낮다는 보고가 있으며 고전적 검사법에 비해 비싸다는 단점이 있다.

액상세포검사법의 경제적 효용성에 대한 고찰

액상세포검사법의 경제적 효용성에 관하여서는 두 가지 다른 관점이 있다. 개개의 검사센터의 입장과 공중보건 정책결정자의 입장이다. 공중보건 정책결정자의 입장에서는 병변 세포 검출률이 향상되는 이점, 검진기간 간격의 연장, 질경 검사(colposcopy) 이용의 비용 감소 등의 이점에 반해, 그에 상응하는 액상세포검사법의 경제적 비용상승의 정도를 저울질해보아야 하는 것이다.²⁴ 이에 관련하여서 세계 각국에서 많은 연구들이 시행되어 왔다. Klinkhamer 등은 과거 TP, SP, 고전적 자궁경부세포진 검사방법을 이용한 연구들을 재분석하여 TP 방법이 SIL 검출에 있어서 민감도가 향상되고 ASCUS 비율을 감소시켰다고 하였다. 또한 고전적 자궁경부세포진 검사방법과 비교 시 비슷한 특이도를 보였다는 결론을 내렸으며, TP 방법의 비용과 이점을 고려할 때 네덜란드에서 TP 방법을 대단위 인구를 대상으로 한 검진 프로그램으로 이용할지의 여부에 대해서는 좀 더 면밀한 연구가 진행되어야 할 것을 제시하였다.²⁵ Negri 등도 비슷한 결론을 주장하였으며²⁶ Chacho 등은 TP 방법을 이용 시 침윤성 암 종을 놓칠 가능성이 있다고 하였다.²⁷ 또한 최근 자궁경부암 검진을 위한 유럽연합의 지원을 받아 이루어진 Arbyn 등의 연구에서는 액상세포검사법이 고전적 자궁경부 세포진 검사방법에

비해 HSIL 검출성적이 민감도나 특이도 모두 우수하다고 볼 수 없다는 연구결과를 제시하였다.²⁸ 개개의 검사실의 입장에서 고려해야 할 사항을 살펴보면 다음과 같다.²⁹

비용

검사장비 비용 및 재료비는 시행되는 검사건수, 병리사의 검체 준비 소요시간을 고려해야 한다. TP는 일회용품(disposables)이 더 비싸지만 SP는 검체 준비시간이 더 길게 소요된다.

잠재적 비용절약 효과

부적절한 검체율이 감소되며 생산성은 증가된다.

잠재적 이득 효과

병변 세포 검출률의 증가, indeterminate (ASC) 진단율의 감소, 인체유두종바이러스의 아형 결정, 자동화선별검사 이용의 접근성이 있다.

LBC 시료를 대상으로 한 연구 계획 시 고려해야 할 사항

LBC 방법이 비용상 고전적 방법에 비해 비싸므로 LBC의 임상적 유용성에 대해 많은 연구가 있어왔고 또한 진행 중이다. 많은 연구들이 LBC 방법이 임상적으로 유용하다는 것을 증명해왔다. LBC 도입에 따른 검체의 적정성의 향상 및 병변의 검출률의 향상은 LBC 시행 이전의 고전적 자궁경부세포진의 질에 의해 좌우된다. 고전적 자궁경부세포진과 LBC 간의 임상적 유용성에 대한 연구는 몇 가지 유형으로 나누어 볼 수 있으며 이러한 연구의 평가에 여러 가지 인자를 고려하여야 한다.³⁰ 고려해야 할 인자로는 다음과 같은 사항이 있을 수 있다.

연구 유형(Study design)

동일환자를 대상으로 한 연구(Same patient type study)

비교해야 할 시료를 동일한 환자에게서 채취할 경우 분할시료라고 하며 이 경우는 환자가 병원을 방문 시 두 개의 시료를 따로 얻거나 혹은 고전적 자궁경부세포진을 도말 후 채취기구상에 남아있는 잔존세포를 LBC 시료로 사용할 경우이다. 후자의 경우는 LBC 방법의 효과를 보는 연구방법으로서는 바람직하지 않은 연구방법이라 할 수 있겠다.⁶

다른 환자를 대상으로 한 연구(Different patient type study)

코호트 연구(Cohort study)나 전향적 연구(prospective study)가 여기에 해당하는데 비교해야 할 시료를 각각 다른 환자로부터 채취할 경우로서 LBC 시료를 과거에 시행한 고전적 자궁경부세포진 시료와 비교하는 경우는 Cohort study, 전향적인 방식(prospective manner)으로 무작위로 환자에게서 LBC나 고전적 자궁 경부세포진 시료를 채취하여 시행하는 연구방법은 전향적 연구에 해당한다고 볼 수 있겠다.

Gold standard

LBC 시료를 비교할 신뢰할만한 참고검사법(reference test)으로 자궁경부 세포검체 채취 후 연이어 조직 생검 시행을 통한 확인, 임상적인 추적검사, 세포병리의사에 의한 재검토(adjudicated review)가 여기에 해당한다.

연구 모집단 내에서의 질병의 이환율(Prevalence of disease in the study population)

SIL의 이환율은 연구 모집단의 유형에 따라 다양하다. 즉 선별검사대상의 모집단의 자궁 경부질환의 위험도가 낮은 군, 높은 군 혹은 이미 자궁 경부에 병변이 있어서 큰 병원으로 전원된 환자군인지에 따라 모집단의 이환율은 다를 수 밖에 없고 이를 연구 결과 분석에 고려해야 한다.

결 론

부인과 영역의 액상세포검사법은 경제적 효용성 면에서는 아직도 논란의 여지가 있으나 우리나라는 2006년부터 건강보험급여가 됨에 따라 이미 많은 기관에서 도입하여 시행되고 있다. 액상세포검사법이 고전적 자궁경부세포진보다 임상적 유용성 면에서 HSIL 검출률 증가의 효과가 있는지, 그리고 특이도와 민감도를 향상시키는데 관해서는 아직도 논란의 여지가 있으나 LSIL의 검출률 증가, 적정치료 비율의 증가, 부적절 치료 비율의 감소, 잔존시료를 이용한 인체유두종바이러스 및 기타 감염균의 분자병리학적 검사의 용이한 접근도, 대량 자동화장비에의 접근성 등과 같은 장점을 가지고 있어 더욱 많은 기관으로의 확산을 예상할 수 있다. 경제적 효용성 면에서 일치된 견해는 대학병원 검사실보다는 검진센터와 같은 대량 시료를 대상으로 하는 검사실에 더 유용하다는 점이다. 진단적인 측면에서 볼 때 대부분의 형태학적 소견은 고전적 자궁 경부세포진과 유사한 소견을 보이나 침윤성 암종의 경우 괴사성 물질의 배경이 덜 뚜렷한 점, 판상 세포군집이 없이 개개의 흩어지는 형태로의 비정형 편평상피세포만이 소수 관찰될 때 HSIL 진단을 놓칠 확률, 깃털 양상의 세포군집 변연부 양상이 뚜렷하지 않은 성향으로 자궁경부 샘상피내암종(adenocarcinoma in situ)을 놓칠 확률을 염두에 두고 자궁경부 액상 세포진단에 임해야 할 것이다.

참고문헌

- Solomon D, Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology. 2nd ed. New York: Springer, 2004.
- Ozkan F, Ramzy I, Mody DR. Glandular lesions of the cervix on Thin-Layer Pap tests. *Acta Cytol* 2004; 48: 372-9.
- Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional papanicolaou smears and fluid-based, thin-layer system for cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 278-84.
- Ferenczy A, Robitaille J, Franco E, Arseneau J, Richart RM, Wright TC. Conventional cervical cytology smears vs. ThinPrep smears. A paired comparison study on cervical cytology. *Acta Cytol* 1996; 40: 1136-42.
- Papillo JL, Zarka MA, St John TL. Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice. A seven-month, 16314-case experience in Northern Vermont. *Acta Cytol* 1998; 42: 203-8.
- Austin RM, Ramzy I. Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. *Acta Cytol* 1998; 42: 178-84.
- Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, *et al*. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer* 1999; 87: 48-55.
- Koss LG. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening. *Letter. Cancer* 2000; 90: 67-8.
- Selvaggi SM, Guidos BJ. Specimen adequacy and the ThinPrep Pap test: the endocervical component. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 23-6.
- Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, *et al*. Multicenter masked evaluation of AutoCyt PREP thin layers with matched conventional smears. Including initial biopsy results. *Acta Cytol* 1998; 42: 189-97.
- Minge L, Fleming M, VanGeem T, Bishop JW. AutoCyt Prep system vs. conventional cervical cytology. Comparison based on 2156 cases. *J Reprod Med* 2000; 45: 179-84.
- Hessling JJ, Raso DS, Schiffer B, Callicott J Jr, Husain M, Taylor D. Effectiveness of thin-layer preparations vs. conventional Pap smears in a blinded, split-sample study. Extended cytologic evaluation. *J Reprod Med* 2001; 46: 880-6.
- Carpenter AB, Davey DD. ThinPrep Pap test: performance and biopsy followup in a university hospital. *Cancer* 1999; 87: 105-12.
- Diaz-Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid-based, thin-layer papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 817-21.
- Limaye A, Conner AJ, Huang X, Luff R. Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a fluid-based thin-layer method. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 200-4.
- Vassilakos P, Saurel J, Rondez R. Direct-to-vial use of the AutoCyt PREP liquid-based preparation for cervical-vaginal specimens in three European laboratories. *Acta Cytol* 1999; 43: 65-8.
- Tench W. Preliminary assessment of the AutoCyt PREP. Direct-to-vial performance. *J Reprod Med* 2000; 45: 912-6.
- Bergeron C, Bishop J, Lemarie A. Accuracy of thin-layer cytology in

- patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytol* 2001; 45: 519-24.
19. Marino JF, Fremont-Smith M. Direct-to-vial experience with Auto-Cyte PREP in a small New England regional cytology practice. *J Reprod Med* 2001; 46: 353-8.
 20. Johnson JE, Rahemtulla A. Endocervical glandular neoplasia and its mimics in ThinPrep Pap tests. A descriptive study. *Acta Cytol* 1999; 43: 369-75.
 21. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F. ThinPrep Pap test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol* 1999; 43: 81-5.
 22. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer* 2002; 96: 338-43.
 23. Belsley NA, Tambouret RH, Misdraji J, Muzikansky A, Russell DK, Wilbur DC. Cytologic features of endocervical glandular lesions: comparison of SurePath, ThinPrep, and conventional smear specimen preparations. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 232-7.
 24. Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitivity of Papanicolaou testing. *JAMA* 1999; 281: 347-53.
 25. Klinkhamer PJ, Meerding WJ, Rosier PF, Haanselaar AG. Liquid-based cervical cytology. *Cancer* 2003; 99: 263-71.
 26. Negri G, Menia E, Egarter-Vigl E, Vittadello F, Mian C. ThinPrep versus conventional Papanicolaou smear in the cytologic follow-up of women with equivocal cervical smears. *Cancer Cytopathol* 2003; 99: 342-5.
 27. Chacho MS, Mattie ME, Schwartz PE. Cytohistologic correlation rates between conventional Papanicolaou smears and ThinPrep cervical cytology: a comparison. *Cancer Cytopathol* 2003; 99: 135-40.
 28. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 167-77.
 29. Marshall C. The new Pap test technologies-What is best for your laboratory? Economic and logistical effects on the cytology laboratory: TriPath imaging Inc. In: American Pathology Foundation Meeting. Las Vegas: 2004.
 30. Colgan TJ. Programmatic assessments of the clinical effectiveness of gynecologic liquid-based cytology. *Cancer* 2003; 99: 259-62.