

일차 선별검사로써 자궁경부 세포진 검사의 유용성

가천의과대학고 길병원 병리과

박재홍·하승연·조현이·정동해·김나래·박상희

The Usefulness of Cervicovaginal Cytology as a Primary Screening Test

Jae Hong Park, M.D., Seung Yeon Ha, M.D.,
Hyun Yee Cho, M.D., Dong Hae Chung, M.D.,
Na Rae Kim, M.D., and Sanghui Park, M.D.

Department of Pathology, Gachon University,
Gil Hospital Incheon, Korea

논문접수 : 2008년 5월 6일
논문수정 : 2008년 7월 7일
게재승인 : 2008년 8월 25일

책임저자 : 하승연
주 소 : (405-760) 인천광역시 남동구 구월동 1198
가천의과대학고 길병원 병리과
전 화 : 032-460-3073
팩 스 : 032-460-3073
E-mail address : syha@gilhospital.com

We evaluated the usefulness of cervicovaginal cytology as a primary screening test by analyzing the cytologic and histological diagnoses of 2,254 women. Cervicovaginal cytology had 93.0% sensitivity, 86.1% specificity, 88.2% positive predictive value, and 91.7% of negative predictive value. Cervicovaginal cytology as a primary screening test showed much higher specificity but slightly lower sensitivity than HPV DNA testing. However, the sensitivity of cervicovaginal cytology will be improved continuously due to the development of liquid-based cytology. We regard cervicovaginal cytology as a good primary screening test for cervical intraepithelial neoplasia or carcinoma.

(*Korean J Cytopathol* 2008;19(2):107-110)

Key Words : Primary screening test, Cervicovaginal cytology, HPV

서론

국내에서 자궁경부암은 현재 꾸준한 감소 추세에 있으나 아직도 여성의 생명을 위협하는 주된 병변 중의 하나이다.¹ 자궁경부 세포진 검사는 자궁경부암의 선별 검사로서 우리나라에서의 자궁경부암의 조기발견과 발생률 저하에 많은 공헌을 하고 있음은 틀림없는 사실이다. 그러나 자궁경부 세포진 검사의 위음성률이 높고, 근래에 들어 자궁경부암의 원인이 되는 인유두종 바이러스의 검출법이 발달함에 따라 인유두종 바이러스의 검사가 선별검사로 각광받고 있다.² 하지만 자궁경부 세포진 검사 역시 슬라이드 제작 방법 개선 등 노력의 결과로 위음성률이 감소하고 있는 것으로 추정된다.³

이에 저자들은 자궁경부 상피내 종양을 선별검사함에 있어서 저자들의 기관에서의 통상적인 자궁경부 세포진 검사의 최근 성적을 분석해 보았다.

재료 및 방법

1. 연구 재료

2005년 1월부터 2007년 6월까지 30개월간 건강검진 혹은 산부인과 진료를 위하여 가천의과대학고 길병원을 방문하여 자궁경부 세포진 검사를 받고, 세포진 검사 후 3개월 이내에 질확대경하 자궁경부 조직생검, 자궁경부 원

Table 1. Correlation between PAP smear and surgical diagnosis

| Cytology | Pathology | | Total | Sensitivity (%) | Specificity (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|----------|-----------|----------|-------|-----------------|-----------------|---------|---------|
| | Negative | Positive | | | | | |
| Negative | 914 | 83 | 997 | 93.0 | 86.1 | 88.2 | 91.7 |
| Positive | 148 | 1,109 | 1,257 | | | | |
| Total | 1,062 | 1,192 | 2,254 | | | | |

PPV : Positive predictive value
NPV : Negative predictive value

추형 절제술 및 자궁적출술 등을 통해 자궁경부에 대한 조직학적 확진을 받은 환자 2,254명을 대상으로 하였다.

2. 방법

자궁경부 세포진은 본원의 산부인과 의사가 브러시를 자궁경부 내구와 외구의 경계부위에 접촉하여 채취하였고 고식적 세포도말법 혹은 액상세포법에 의해 슬라이드를 제작한 후 본원의 병리과에서 Bethesda system에 의해 결과를 판독하였다.

세포진 슬라이드 판독은 두 명의 세포병리사에 의해 예비 판독이 이루어진 후 두 명의 병리전문의가 판독하였다. 고식적 세포도말법에 의해 제작된 슬라이드의 경우 예비판독에서 세포병리사에 의해 정상으로 판독된 슬라이드는 무작위 추출에 의해 10분의 1에 해당하는 슬라이드만 병리전문의에 의해 직접 판독되었으며 비정상적으로 판독되었거나 액상세포법에 의해 제작된 슬라이드는 모두 병리전문의가 판독하였다.

병리조직검사는 정확대경하 자궁경부 조직생검, 자궁경부 원추형 절제술 혹은 자궁적출술을 통해서 나온 조직에서 시행되었다. 광학현미경을 이용한 병리 조직 진단을 자궁경부 세포도말검사의 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도를 계산하기 위한 참값으로 사용하였다.

세포진 검사에서 ASCUS 이상의 결과가 나왔던 예들을 양성군(positive group)으로, 정상(within normal limits) 혹은 양성변화(benign cellular changes)를 보였던 예들을 음성군(negative group)으로 분류하였고, 병리조직검사에서 low-grade squamous intraepithelial lesion(LSIL) 이상의 병변이 발견된 예들을 양성군(positive group)으로, 그러한 병변이 발견되지 않은 예들을 음성군으로 분류하였다.

3. 통계분석

통계분석은 SPSS 12.0 for Window version을 사용하였으며 각각의 결과를 비교하여 통계학적인 차이를 검증하기 위해서는 chi-square test를 이용하여 $p < 0.05$ 일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

총 2,254명의 환자의 자궁경부 세포진 검사를 정확대경하 자궁경부 조직생검, 자궁경부 원추형 절제술 혹은 자궁적출술의 결과와 비교하여 Table 1에 정리하였다.

세포진 검사에서 정상(within normal limits) 혹은 양성변화(benign cellular changes)를 보였던 997예 중 83예에서 조직학적으로 LSIL 이상의 병변이 발견되고 세포진 검사에서 ASCUS 이상의 결과가 나왔던 1,257예 중 1,109예에서 조직학적으로 LSIL 이상의 병변이 발견되어 세포진 검사의 민감도, 특이도, 양성예측도 및 음성예측도는 각각 93.0%, 86.1%, 88.2%, 91.7%였다.

검체의 적절성을 고려했을 때 세포진 검사에서 정상(within normal limits) 혹은 양성변화(benign cellular changes)를 보였던 997예 중 적절한 검체였던 700예에서는 위음성예가 48예로 위음성률 6.9%를 보였고 부적절한(unsatisfactory or satisfactory but limited) 검체 297예 중에서는 위음성예가 35예로 위음성률 11.8%를 보여 검체의 적절성이 위음성률에 영향을 미치며 이는 통계적으로 유의하였다 ($p=0.01$) (Table 2).

한편 부적절한 검체를 다시 세포의 고정불량이나 도말표본의 건조, 혈액 혹은 염증성 삼출물의 과다한 혼입, 내경부 세포의 부재 등으로 나누어 생각해 보았을 때에는 부

Table 2. Specimen adequacy and surgical diagnosis in cytologically negative cases

| Adequacy | Pathology (%) | | Total (%) |
|--------------|---------------|----------|-------------|
| | Negative | Positive | |
| Sufficient | 652 (65.4) | 48 (4.8) | 700 (70.2) |
| Insufficient | 262 (26.3) | 35 (3.5) | 297 (29.8) |
| Total | 914 (91.7) | 83 (8.3) | 997 (100.0) |

p=0.01

Table 3. Reasons for inadequacy and surgical diagnosis

| Inadequacy | Pathology | | Total |
|------------|-----------|----------|-------|
| | Negative | Positive | |
| B | 10 | 2 | 12 |
| C | 219 | 28 | 247 |
| D | 31 | 3 | 34 |
| CD | 2 | 2 | 4 |
| Total | 262 | 35 | 297 |

B : Satisfactory for evaluation but limited by poor fixation or air drying artifact

C : Satisfactory for evaluation but limited by obscuring blood, inflammation or thick areas

D : Satisfactory for evaluation but limited by lack of endocervical component

CD: C + D

p=0.10

적절성의 원인에 따른 위음성도의 차이는 통계학적으로 의미가 없는 것으로 나타났다 (p=0.10) (Table 3).

고찰

자궁경부암은 10년 이상의 긴 전암성 병변기를 가진 것으로 알려져 있다.⁴ 이 시기에 비교적 쉽고 경제적인 자궁경부 세포진 검사를 통해 전암성 병변을 진단하면 침윤성 암종으로의 진행을 효과적으로 막을 수 있다. 실제로 자궁경부 세포진 검사가 선별검사로서 도입된 이래 지난 60년간 전 세계적으로 자궁경부암의 발생률과 사망률은 급격히 감소해 왔다. 그러나 자궁경부 세포진 검사의 높은 위음성률로 인하여 신뢰도에 대한 우려 또한 오랫동안 제기되어 왔다.

한편 자궁경부암의 병인론에 대한 이해가 증가하고 인

유두종 바이러스 아형 중 15종 이외의 고위험군 바이러스들이 거의 모든 자궁경부암의 일차적 원인이라고 알려지면서 여러 가지 인유두종 바이러스 검출법이 개발되었고 이런 검사법들로 기존의 세포진 검사법을 통한 자궁경부암의 1차 선별검사를 대체하려는 움직임이 일고 있다.²

자궁경부 세포진 검사의 위음성률은 국가별로, 또 한 국가 내에서도 기관별로 차이가 많은 것으로 알려져 있다. 저자들은 최근 2년 여간 저자들의 기관에서 시행된 자궁경부 세포진 검사의 성적을 분석 및 평가하기 위하여 최근 발표되고 있는 인유두종 바이러스 검출법을 통한 자궁경부암의 1차 선별검사 성적과 비교하여 보았다. 자궁경부 세포진 검사의 민감도와 특이도, 양성 및 음성 예측도는 각각 93.0%, 86.1%, 88.2%, 91.7%였다. 전 등⁵이 발표한 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응검사에서의 98.3%, 64.4%, 82.4%, 95.7%와 비교할 때 특이도에서 월등히 앞설 뿐 아니라 민감도에서도 크게 뒤지지 않는 결과를 보였다.

자궁경부 세포진 검사의 위음성률의 주요 인자는 검체 채취 및 보존 상의 오류와 슬라이드 판독의 오류 등으로 밝혀져 있다.^{6,7} Dodd 등⁷은 검체 채취 및 보존 상의 오류가 64%, 슬라이드 판독 상의 오류가 29%, 그리고 이 두 가지가 혼합된 형태의 오류가 7%라고 하였다. 현재 우리나라 병리학계에서는 이런 오류 인자들을 개선하기 위해서 각각의 노력을 기울여 오고 있는 바, 검체 채취 및 보존 상의 오류를 극복하기 위해 여러 가지 액상세포법을 개발하고 개선시켜 나가고 있는 중이다. 또한 판독 상의 오류를 극복하기 위해 학회 차원에서의 정도 관리 프로그램 운영과 세포병리사의 양성 및 교육을 꾸준히 실시해 오고 있고 이러한 노력은 두드러진 결실을 맺고 있는 것으로 판단된다.

특히 검체의 적절성에 의해 세포진 검사의 질이 크게 좌우되는 것으로 나타나 현재 개발, 발전되고 널리 보급되는 중에 있는 액상세포법은 부적절한(unsatisfactory or satisfactory but limited) 검체로 인한 세포진 검사의 제약성을 크게 극복할 수 있을 것으로 기대한다.^{8,9}

인유두종 바이러스 검출법이 민감도는 거의 100%에 달한다고 할지라도 특이도 및 양성 예측도가 낮아 침습적 검사인 질 확대경하 조직 생검을 과다하게 많이 시행하게 되어 전체 의료비의 증가 및 환자의 불필요한 불안을 초래할 위험이 높다. 또한 20대 성적으로 활발한 젊은 여성에서는 인유두종 바이러스의 감염율이 높지만 이후 대부분 1~2년 내에 저절로 사라진다.^{10,11}

이러한 점들을 고려하여 볼 때 인유두종 바이러스 검출법으로만 1차 선별검사를 시행하는 것은 문제점이 많으며 아직 많은 검토가 필요할 것으로 생각된다.

다만 세포진 검사에서 ASCUS로 진단 받은 환자에서는 세포진 검사에 인유두종 바이러스 검사와 자궁확대경 검사를 병행하여 추적관찰하는 것이 유용하다.¹²

결 론

아직까지 자궁경부 세포진 검사법이 인유두종 바이러스 검출법에 비해 높은 특이도를 보이고 있으나 비교적 낮은 민감도를 보이고 있다. 그러나 액상세포법 개발과 발전으로 인한 민감도의 개선을 고려할 때, 자궁경부암의 1차 선별검사로서 우수한 검사법은 세포진 검사법이라 할 수 있으며 ASCUS의 경우 인유두종 바이러스 검출법과 병행하면 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Ministry of health and welfare. Annual report of the central cancer registry in Korea, 2002.
2. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288:1749-57.
3. Lee KC, Jung CK, Lee A, et al. A comparison of Surepath™ liquid-based smear with a conventional smear for cervicovaginal cytology-with reference to a histological diagnosis. *Korean J Cytopathol* 2007;18:20-8.
4. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:659-64.
5. Jeon SR, Cho HY, Jung HJ, Choi EK. Comparison of human papillomavirus DNA polymerase chain reaction with cervical cytology as a screening test for the detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Korean J Gynecol Oncol* 2006;17:272-8.
6. Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytologic 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. Lim YK, Lim JC, Kim JH. Comparison of efficacy between MonoPrep® and papanicolaou smear for cervical cancer screening. *Korean J Obstet Gynecol* 2004;47:109-17.
9. 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.
10. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
11. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358:1782-3.
12. Kim MK, Sohn JH, Kim CH, Choi JS. The usefulness of concomitant high-risk human papillomavirus test and colposcopy in combination with the papanicolaou test in ASCUS patients. *Korean J Cytopathol* 2005;16:18-24.