

---

## 자궁경부 세포검사에서 기존 도말과 AutoCyte PREP의 비교

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단병리과, 산부인과\*

장재정·김정선·조경자·강신광·남주현\*·공경엽

---

= Abstract =

### A Comparison of AutoCyte PREP with Matched Conventional Smear in Cervicovaginal Cytology

Jaejung Jang, M.D., Jungsun Kim, M.D., Kyung-Ja Cho, M.D.,  
Shin Kwang Khang, M.D., Joo Hyun Nam, M.D.\*, and Gyungyub Gong, M.D.

Departments of Pathology, Obstetrics and Gynecology\*, Asan Medical Center,  
Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea

This study was designed to compare the performance of liquid-based preparation from the AutoCyte PREP with the conventional cervicovaginal smear in masked split-samples. In randomly selected 840 cases, the conventional smear was always prepared first, and the AutoCyte PREP used the residual cells on the collecting device. Parallel AutoCyte PREP slides and matched conventional smears were screened in a blind fashion. All abnormalities and 10% random normal cases were reviewed by two pathologists in a blind fashion. The Bethesda System was used for reporting the diagnosis and specimen adequacy. The diagnoses from the two methods were agreed exactly in 767(91.3%) of 840 cases. The AutoCyte PREP demonstrated a 25% overall improvement in the detection of squamous intraepithelial lesion(SIL). The ratio of ASCUS to SIL was decreased as 0.45 compared with 1.00 of conventional smear. The AutoCyte PREP produced excellent cellular preservation and superior sensitivity for detection of atypical cells as compared to the conventional smear. It makes us to be able to subclassify ASCUS into from WNL to HSIL. We thought that the AutoCyte PREP method might contribute to increase the detection rate of abnormal cells than conventional methods.

---

**Key words:** Cervicovaginal smear, Liquid-based preparation, AutoCyte PREP

---

책임저자 : 공경엽

주 소 : (138-736) 서울특별시 송파구 풍납동 388-1, 울산대학교 서울아산병원 진단병리과

전 화 : 02-3010-4554

팩 스 : 02-472-7898

E-mail address : gygong@amc.seoul.kr

## 서 론

자궁경부 세포도말 검사는 1943년 Papanicolaou가 처음 개발한 이후로 과거 40년 동안 자궁경부암의 이환율과 사망률을 낮추는데 크게 이바지하여 왔다.<sup>1,2)</sup> 하지만 자궁경부암의 감소 양상이 차츰 둔화되었을 뿐만 아니라 아직도 개발도상국가와 아프리카에서는 여성의 가장 흔한 암종의 하나이다.<sup>1,3)</sup> 또한 침윤성 자궁경부 암종은 감소한 반면 상피내 암종의 빈도는 감소하지 않았으며 이와 더불어 자궁경부 도말에서의 위음성에 대한 우려가 아직 사라지지 않고 있다. 이러한 위음성의 원인으로는 검체 채취과정의 오류와 함께 검체 보존과 고정, 슬라이드 제작과정 중의 염색 및 관독 오류 등에 기인하는 것으로 알려져 있으며 원인의 50% 이상이 검체 채취 및 보존과 관련이 있는 것으로 보고되어 있다.<sup>4,5)</sup> 검체 채취 오류를 줄이기 위한 liquid-based preparation(LBP)이 개발되었는데, ThinPrep(Cytec Corporation, Boxborough, Massachusetts, U.S.A.)과 AutoCyte PREP(AutoCyte, Inc., Elon College, North Carolina, U.S.A.)이 바로 이에 해당된다. 그 중 AutoCyte PREP법과 기존의 자궁경부 도말법과 비교하여보면 기존의 방법은 자궁 경부에서 탈락된 세포들을 세포솔로 채취한 후 바로 유리 슬라이드에 도말하여 95% 알코올에 고정한 채로 병리과로 접수되므로 세포솔에는 일부의 세포들이 유리 슬라이드에 도말되지 않고 세포솔과 함께 버려지게 된다. 반면 AutoCyte PREP은 기존과 같은 방법으로 검체를 채취한 후 유리 슬라이드에 도말하지 않고 세포솔의 슬부분을 고정액 통에 담그어 접수하므로 고정이나 공기 건조에 의한 인공물의 장애가 없이 채취된 검체의 모든 세포가 골고루 보존액 속에서 분산되고 원심분리되어 염증세포와 혈액이 제거된 후에 제작하므로 기존에 버려졌던 세포를 포함하여 좀더 깨끗한 배경에서 세포들을 관찰할 수 있다. 또한 기존의 도말 슬라이드는 넓은 면적에 도말되는데 반해 AutoCyte PREP 슬라이드는 슬라이드 중앙부에 지름 13mm의 원안에 세포가 도말되기 때문에 선별하는 시간도 단축된다. 이러한 차이점들에 의해서 AutoCyte PREP법이 검체의 적절성을 향상시킨다고 볼 수 있다.<sup>6,9)</sup> 따라서 본 연구는 도말 전 고정액에 세포 전 처리과정을 거치는 LBP의 효율성을 알아보고자 AutoCyte PREP 슬라이드와 기존의 자궁경부 도말법으로 제작된 슬라이드를

각각 비교 관독하였을 때 어떠한 진단상의 차이가 있는지 분석하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1) 연구재료

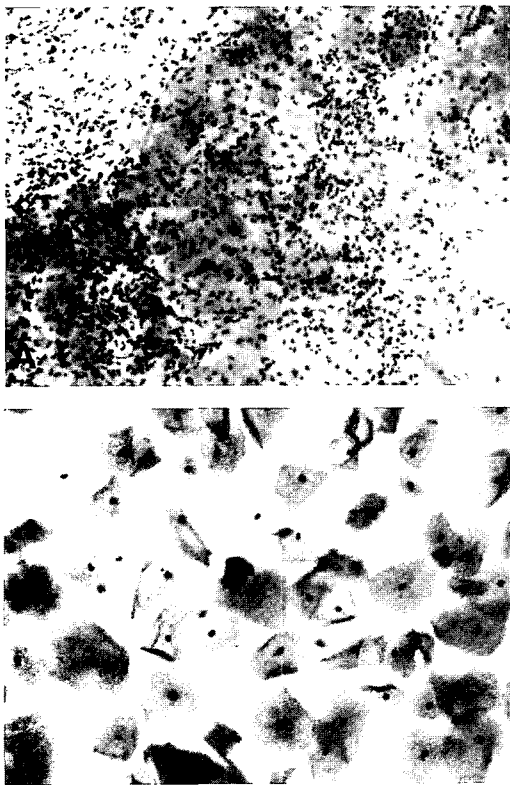
2000년 9월부터 2001년 2월까지 울산대학교 서울 아산병원 산부인과를 방문하여 자궁경부 세포도말 검사를 시행한 예 중 무작위 추출한 840예를 대상으로 하였다.

### 2) 검체 채취

자궁경부 도말 검체는 세포솔(broom-type sampling device)을 이용하여 기존의 방법대로 채취하였고 유리 슬라이드에 도말한 후 즉시 95% 알코올에 고정하여 Papanicolaou 염색을 시행하였다. AutoCyte PREP (AutoCyte, Inc., Elon College, North Carolina)을 위해서는 split-sample 방법으로 유리 슬라이드에 도말한 직후 세포솔 자체를 10ml의 알코올 고정액(CytoRich<sup>R</sup> preservative fluid) 통 속에 담근 채로 환자의 이름을 적은 후 자궁경부 도말 유리 슬라이드와 함께 진단병리과로 보내어졌다. 처리과정은 이전의 논문에서 언급된 것과 같은 방법으로 시행하였는데<sup>7,9)</sup> 고정액과 세포가 잘 섞일 수 있도록 흔들어(vortexing) 부유(suspension)시키고 AutoCyte PREP CyRinge의 제한된 입구를 통하여 큰 검체가 분해되도록 통과시키면서 AutoCyte(CytoRich<sup>R</sup>) density gradient reagent가 담겨있는 원심분리 튜브로 옮겨 담은 후 5분 및 10분 동안 두 차례의 원심분리를 실시하여 염증세포나 혈액 및 세포의 잔해를 분리하여 일부 제거한 후 모아진 세포들만을 양이온으로 코팅된 슬라이드 중앙부에 13mm 지름의 원모양으로 슬라이드를 제작하였다. 그리고 자동화된 AutoCyte PREP 염색기기로 Papanicolaou 염색을 시행하였다.

### 3) 관독 및 분석

이런 split-sample법으로 제작된 한 환자의 각각의 나뉘어진 두 슬라이드를 독립적으로 세포병리사가 선별하고 이 중 이상소견을 보이는 예와 이상소견을 보이지 않는 예의 10%를 두 사람의 병리의사가 개별적으로 The Bethesda System의 진단기준에 따라 재관독하여 결정된 진단을 비교분석 하였다.



**Fig.1.** Matched pair from a cervical cytology sample  
 A. Conventional smear, although diagnosed as "within normal limit" is thick and partially obscured with neutrophils.  
 B. AutoCyte PREP, interpreted as "within normal limit", eliminates the obscuring material and shows a well-dispersed cell population with clean background. A cluster of endocervical cells is easily visible (A&B: Papanicolaou).

### 결 과

검체 적절성에 있어서는 자궁경부 세포도말 840예 중 기존 세포도말의 2예가 염증에 의하여 판독이 제한되었으나 AutoCyte PREP에서는 염증세포들이 상피세포와 분리되어 제거됨으로 해서 정상(within normal limit, WNL)으로 쉽게 판독할 수 있었다(Fig.1A and 1B). 정상으로 진단된 기존 세포도말 중 세 예가 AutoCyte PREP방법으로 처리한 후에 도말되는 세포가 거의 없어서 불만족으로 판정하였다.

판독 결과는 Table 1과 Table 2에서 보는 바와 같으며 840예 중 767예(91.3%)에서 동일하였다. Atypical

**Table 1.** Summary of split-sample data: conventional smear versus AutoCyte PREP

Category	Conventional smear	AutoCyte PREP
Unsatisfactory	0 (0%)	3 (0.36%)
SBLB	2 (0.24%)	0 (0%)
Within Normal Limit	673 (80.12%)	674 (80.23%)
Benign Cellular Change	103 (12.26%)	107 (12.74%)
ASCUS	31 (3.69%)	19 (2.26%)
Low-grade SIL	7 (0.83%)	10 (1.19%)
High-grade SIL	17 (2.02%)	20 (2.38%)
Squamous cell carcinoma	6 (0.71%)	6 (0.71%)
Adenocarcinoma	1 (0.12%)	1 (0.12%)
Total	840	840

SBLB : Satisfactory but limited by  
 ASCUS : Atypical squamous cells of undetermined significance  
 SIL: Squamous intraepithelial lesion

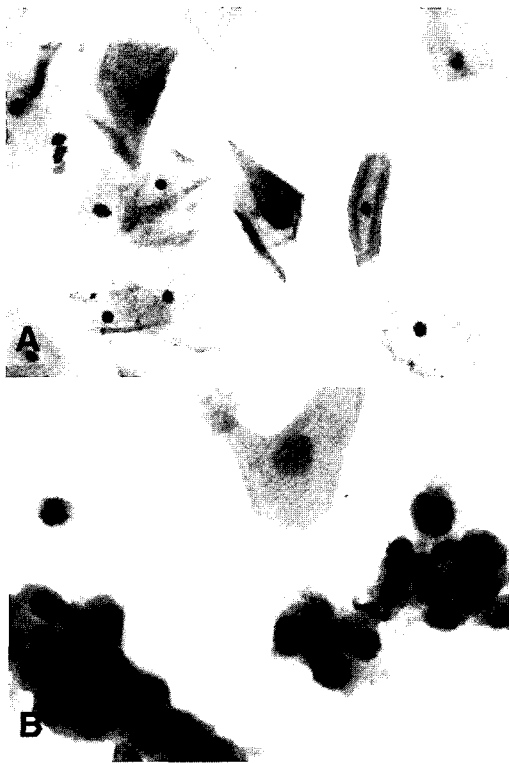
squamous cells of undetermined significance(ASCUS)는, 기존의 세포도말의 31예에서 AutoCyte PREP에서는 19예로 그 빈도가 38.7% 감소한 반면, Low-grade squamous intraepithelial lesion(SIL), High-grade SIL, 암 종은 기존의 세포도말에서는 7예, 17예였던 것이 AutoCyte PREP에서는 10예, 20예로 인지율이 각각 42.9%, 17.6%로 증가하여, 전체적으로 LSIL과 HSIL 병변에 대한 인지율이 25% 상승하였다(Table 3). ASCUS : SIL 비가 기존의 자궁경부 도말을 1로 볼 때 0.45로 감소하였다.

기존의 자궁경부 세포도말에서 ASCUS로 진단되었던 31예 중 18예에서 AutoCyte PREP과 진단의 불일치가 있었고 그 중 17예에서 추적 관찰이 가능하였고 5예에서 조직 생검이 이루어졌다. AutoCyte PREP에서 High-grade SIL의 소견을 보였던 2예와 Low-grade SIL을 보였던 1예는 조직 생검에서 편평상피내 암종으로 판명되었다(Table 4, Figure 2). 그 외 불일치예들은 기존 세포도말에서 LSIL로 진단되었던 1예와 HSIL로 진단되었던 2예로 AutoCyte PREP에서는 WNL, BCC, LSIL로 각각 진단되었는데 기존 세포도말에서 보였던 LSIL 혹은 HSIL에 합당한 비정형 세포가 AutoCyte PREP에서는 없었다.

**Table 2.** Comparison of diagnoses between conventional smear and AutoCyte PREP

Conventional smear	AutoCyte PREP								
	US/SBLB	WNL	BCC	ASCUS	LSIL	HSIL	SCC	Adenoca	
US/SBLB	0	0/2	0	0	0	0	0	0	
WNL	3/0	646	18	3	2	1	0	0	
BCC	0	19	81	3	0	0	0	0	
ASCUS	0	6	7	13	2	3	0	0	
LSIL	0	1	0	0	5	1	0	0	
HSIL	0	0	1	0	1	15	0	0	
SCC	0	0	0	0	0	0	6	0	
Adenoca	0	0	0	0	0	0	0	1	

US: Unsatisfactory, SBLB: Satisfactory but limited by, WNL: Within normal limit  
 BCC: Benign cellular changes, ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance  
 LSIL: Low grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: High grade squamous intraepithelial lesion  
 SCC: Squamous cell carcinoma, Adenoca: Adenocarcinoma



**Fig. 2.** Epithelial cell abnormalities in AutoCyte PREP

A. AutoCyte PREP, interpreted as "low-grade SIL", shows single superficial-type squamous cell with hyperchromatic enlarged nuclei and slight irregular nuclear membrane, which is clearly visible.  
 B. AutoCyte PREP, interpreted as high-grade SIL, shows syncytial-like cellular aggregates with high N/C ratio. Atypical cell shows finely or coarsely granular chromatin and irregular nuclear membrane (A&B: Papanicolaou).

**Table 3.** Detection rates for epithelial cell abnormalities

Diagnosis	Convention -al smear	AutoCyte PREP	Increased detection (AutoCyte PREP)(%)
Low-grade SIL	7	10	42.9%
High-grade SIL	17	20	17.6%
Total	24	30	25.0%

SIL: squamous intraepithelial lesion

**Table 4.** Follow up biopsy of discrepant ASCUS cases between conventional smear and AutoCyte PREP

Conventional smear	AutoCyte PREP	Follow up biopsy
ASCUS	WNL	Chronic cervicitis (LEEP)
ASCUS	LSIL	Condyloma (punch biopsy)
ASCUS	LSIL	Carcinoma in situ (LEEP)
ASCUS	HSIL	Carcinoma in situ (LEEP)
ASCUS	HSIL	Squamous cell carcinoma (hysterectomy)

WNL : Within normal limit  
 ASCUS : Atypical squamous cells of undetermined significance  
 LSIL : Low grade squamous intraepithelial lesion  
 HSIL: High grade squamous intraepithelial lesion  
 LEEP : Loop electrosurgical excision procedure

## 고 찰

지난 40년간 자궁경부 세포도말 검사가 자궁경부암의 선별검사로 보편화되면서 이와 반비례하여 자궁경부암의 이환율과 사망률이 감소하였다.<sup>1,2)</sup> 하지만 최근 들어서는 검체의 보존과 처리과정 및 판독에서의 오류를 개선하고자 하는 노력의 결과로 LBP법과 자동선별시스템이 개발되면서부터 이러한 방법과 기존의 세포도말 방법을 비교하는 많은 논문들이 보고되고 있다.<sup>6,7,10-13)</sup> 그리고 기존 자궁경부 도말을 시행하고 남은 검체로 LBP법을 시행한 split-sample 연구라는 아주 제한된 연구방법에도 불구하고 LBP법 중의 하나인 AutoCyte PREP법은 검체의 적절성을 향상시킴으로써 각 연구자들마다 차이는 있지만 비정형성 상피세포에 대한 인지율이 평균 16% 증가하였다고 하며<sup>12)</sup> 또한 미국 FDA(the Food and Drug Administration) 공인된 ThinPrep 2000법을 기존의 자궁경부 세포도말 세포검사와 비교한 split-sample 연구들도 비정형 상피세포 인지율이 기존 세포도말보다 18.2% 증가하였다고 보고하였다.<sup>12)</sup>

본 연구에서의 비정형 상피세포의 인지율의 상승은 ASCUS의 증가가 아니라 오히려 SIL 이상의 병변에 대한 인지율이 높아진 것에 기인한 것으로 생각하였다. 실제로 기존의 자궁경부 세포도말에서 ASCUS로 진단되었던 증례들이 검체의 적절성이 향상됨에 따라 세포의 비정형성을 좀 더 정확히 인지함에 따라 세분화된 진단이 가능하였다 AutoCyte PREP법에서는 좀 더 세분화된 진단, 즉 WNL에서 Low-grade SIL, High-grade SIL로의 분류가 가능하였고 적은 수이기도 하지만 이들 중 5예에서 조직생검으로 확인할 수 있었다. 이와 동시에 ASCUS: SIL의 비율도 감소하였다. 그리고 ThinPrep법에서도 이와 유사하게 ASCUS가 감소함으로써 SIL 이상의 비정형 상피세포에 대한 민감도가 증가하는 반면 위음성은 감소하였다고 보고하였다.<sup>10)</sup> 본 연구에서는 기존 세포도말에서 정상조건을 보였던 1예가 AutoCyte PREP에서는 High-grade SIL로 생각되었으나 환자의 추적관찰이 이루어지지 않았고 그 수가 적어 위음성에 관한 여부는 정확히 평가할 수 없었다. 그리고 그 외 불일치예들은 기존 세포도말에서 LSIL로 진단되었던 1예와 HSIL로 진단되었던 2예로 AutoCyte PREP에서는 각각 WNL, BCC, LSIL로 진단되었는데 기존 세포도말에서 보였던 LSIL 혹은 HSIL에 합당한 비정형 세포가 AutoCyte

PREP에서는 없었다. 이는 split-sample 연구라는 제한된 연구방법에 기인한 것으로 생각하였다. 왜냐하면 이러한 split-sample 연구는 기존의 세포도말법을 시행하고 남은 검체를 보존액으로 옮기므로 세포들의 양이 상대적으로 적어 그 효율성이 떨어지는 것으로 볼 수 있다. 따라서 검체 채취 후 세포술을 바로 보존액 속에 담겨 AutoCyte PREP법을 시행하는 direct-to-vial 방법으로 한다면 이러한 비정형 상피세포의 인지율이 더욱 향상될 것으로 보인다. 실제로 프랑스와 스위스에서 발표된 direct-to-vial 연구결과에 의하면,<sup>13)</sup> ASCUS/AGUS 빈도도 기존의 자궁경부 세포도말과 비교하여 43.38% 감소하고 Low-grade SIL과 High-grade SIL의 인지율이 59.49%와 78.95%로 증가하였다. 따라서 ASCUS/SIL 비율도 기존의 자궁경부 세포도말의 1.54에서 0.42로 72.73% 감소하였다. 또한 진단율의 향상뿐만이 아니라 검체의 적절성에 있어서의 불만족(unsatisfactory)과 SBLB도 89.93%와 73.54%로 감소하였다고 한다. 그러나 본 연구는 전체 연구예의 수가 적고 오히려 split-sample 연구라는 제한된 연구방법으로 인하여 불만족 3예가 AutoCyte PREP에 있었는데 이 예들은 기존의 세포도말에서는 “unsatisfactory” 검체였다. 그리고 기존 세포도말에서 SBLB 였던 2예는 AutoCyte PREP에서 염증세포나 혈성 배경이 제거됨에 따라 “satisfactory” 검체로 판정되었고 정상으로 진단할 수 있었다.

하지만 아무리 검체의 처리과정을 향상시키는 새로운 방법들이 대두된다고 하여도 검체채취과정의 잘못, 즉 판독하기에 불충분한 세포가 의뢰된 경우에는 임상과의 협의 하에 문제를 해결해나가는 것이 중요하며,<sup>14)</sup> 또한 아무리 적절한 검체에 최상의 슬라이드가 제작되어도 선별 판독하는 과정에서의 오류를 범하지 않도록 그 기관 자체 내 정도관리(Quality Control 및 Quality Assurance)에 대한 노력을 게을리 하지 않는 것이 중요할 것이다.<sup>15)</sup>

## 결 론

자궁경부 세포 검사에서 기존의 세포도말 방법보다 AutoCyte PREP법에서 비정형 세포에 대한 인지율이 상승하였다. 그리고 이는 ASCUS의 진단 범주가 증가한 것이 아니라 오히려 이는 감소한 반면 SIL 이상의 병변에 대한 진단범주가 증가함에 기인한 것을 알 수 있었다. 따라서 자궁경부암의 선별검사로써의 자궁경

부 세포도말 검사는 앞으로 기존의 세포도말 방법보다는 좀더 효율적인 LBP에 근거한 새로운 방법들이 보편화된다면 궁극적으로는 자궁경부암에 의한 이환율과 사망률을 더욱 감소시킬 수 있을 것으로 생각한다.

### 참 고 문 헌

1. Devesa SS, Young JL, Brinton LA, et al. : Recent trends in cervix uteri cancer. *Cancer* 64:2184-2190, 1989
2. Pretorius R, Semrad N, Watring W, et al. : Presentation of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 42:48-53, 1991
3. Parkin DM : Cancer in developing countries. *Cancer Surv* 19-20:519-561, 1994
4. Gay JD, Donaldson LD, Coellner JR : False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol* 29:1043-1046, 1985
5. Dodd LG, Sneige N, Villarreal Y, et al. : Quality-assurance study of simultaneously sampled, non-correlating cervical cytology and biopsies. *Diagn Cytopathol* 9:138-144, 1993
6. Bishop JW : Comparison of the CytoRich<sup>R</sup> system with conventional cervical cytology: Preliminary data on 2,032 cases from a clinical trial site. *Acta Cytol* 41:15-23, 1997
7. Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M : Preliminary evaluation of CytoRich<sup>R</sup>: An improved automated cytology preparation. *Diagn Cytopathol* 9:417-422, 1993
8. Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J : The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. *Acta Cytol* 42:171-177, 1998
9. Grohs HK, Zahniser DJ, Geyer JW : Standardization of specimen preparation through mono/thin layer technology. *In* : Grohs HK, Husain OAN : Automated Cervical Cancer Screening. New York, Igaku-Shoin, 1994, pp.176-85
10. Park IA, Lee SN, Chae SW, Park KH, Kim JW, Lee HP : Comparing the accuracy of ThinPrep Pap tests and conventional papanicolaou smears on the basis of the histologic diagnosis : A clinical study of women with cervical abnormalities. *Acta Cytol* 45:525-531, 2001
11. 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* 42:189-197, 1998
12. Austin RM, Ramzy I : Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid based gynecologic cytology preparations : A review of accumulated data. *Acta Cytol* 42:178-184, 1998
13. 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* 43:65-68, 1999
14. Baandrup U, Bishop JW, Bonfiglio TA, et al. : Sampling, sampling errors and specimen preparation. *Acta Cytol* 44:944-948, 2000
15. Krieger PA, AcGoogan E, Vooijs GP, et al. : Quality Assurance/control issues. International academy of cytology task force summary. Diagnostic cytology towards the 21st century : An international expert conference and tutorial. *Acta Cytol* 42:133-140, 1998