

자궁경부도말에서 Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance(ASCUS)의 조직학적 및 세포학적인 추적 관찰

서울 적십자병원 해부병리과

신 미 경

= Abstract =

Histologic and Cytologic Follow-up in Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance(ASCUS) on Cervical Smears

Mi Kyung Shin, M.D.

Department of Pathology, Seoul Red Cross Hospital

In 1988, The Bethesda System for reporting cervical and vaginal cytologic diagnoses was introduced and this was revised in 1991. The new diagnostic category "atypical squamous cells of undetermined significance(ASCUS)" introduced by The Bethesda System is an area of controversy about the diagnostic category, clinical significance and appropriate treatment. A retrospective 2 years and 9 months study(April,1994-December,1996) was performed to evaluate the significance of reporting ASCUS on cervical smears. Sixtyseven(1.17%) of 5,730 smears were diagnosed as ASCUS and 21 cases were followed by cervical biopsies and/or endocervical curettages in 4 cases(19%), and repeat cervical smears in 17 cases (81%). Tissue diagnoses were benign in 2 cases and squamous cell carcinoma in situ in 2 cases. Cytologic diagnosis of follow up smear were negative in 14 cases (82.4%) and persistent ASCUS in 3 cases(17.6%).

Key words: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance(ASCUS), The Bethesda System, Cervical smears

서 론

자궁 경부암으로 인한 사망율은 1941년 Papanicolaou 등이 자궁 경부의 세포학적 검사를 도입한 이래 현저하게 떨어졌다^{1,2}. Pap class 분류법은 양성으로부터 침윤성 암종까지 5단계로 되어있는데 점차적으로 이 단계들이 세분되었고 이형성(dysplasia) 같은 용어들이 도입되었다. 1976년에 Richart³는 "cervical intraepithelial neoplasia(CIN)"라는 용어를 제안하여 세포와 조직 모두에서 침윤전의 상피세포내의 변화를 서술하였다. 또한 1976년에 Melamed 등⁴은 자궁 경부 세포에서 미세한 비정형성이 보일 때 분명한 상피세포의 비정상적인 병변에 앞서서 나타날 것이라고 하였다. 그 후 이 비정형적 세포에 관한 진단기준, 임상적인 중요성, 그리고 적절한 처치에 관해서는 논란이 많았다. The Bethesda System(TBS)에서는 이러한 비정형적인 변화들을 가리키는 용어를 Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance(ASCUS) 라고 하였다. 그러나 ASCUS 범주에 어떤 세포들이 포함되어야 하는지도 불확실하고 임상적인 중요성과 처치에 대하여도 확신이 없는 실정이다⁵⁻⁸. Kurman 등⁹이 진단기준 등을 발표하였으나 ASCUS 범주에 있는 세포들은 매우 심한 염증성 재생성 변화이거나 분명하게 분류할 수 없는 심각한 잠재적 질병일 수 있기 때문에 아직도 ASCUS에 대한 논란의 여지가 많다. 이에 저자는 TBS에 따라 자궁경부 도말 검체를 분류하여 ASCUS의 빈도를 알아보고 ASCUS로 진단된 예들을 세포학적 그리고 조직학적으로 추적 관찰하여 이것의 중요성 평가에 도움이 되고자 이 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1994년 4월부터 1996년 12월까지 2년 9개월

동안 서울 적십자 병원 산부인과에 내원한 여성의 자궁경부 세포진 5,730예를 대상으로 하였다. 도말 검체는 cytobrush 를 이용하여 채취한 후 95% 알콜로 즉시 고정하였고 Papanicolaou 염색 후 세포병리사가 예비 검색하고 병리의사가 판독하였다. 각각의 슬라이드는 개정된 TBS에 따라 분류하였다. ASCUS로 분류한 세포들은 핵의 크기가 정상 중간 편평상피세포 핵의 2~3배 크기로 핵과 세포질의 비율은 약간의 증가가 있고 핵의 크기와 모양에 변화가 있으며 매우 제한된 불규칙성의 매끄럽고 규칙적인 핵막과 고르게 분포된 과립상으로 약간 과색소성인 염색질을 갖고 있는 것으로 정하였고 두 개의 핵과 핵소체는 존재할 수도 있으며, human papilloma virus(HPV)의 비전형적인 징후가 있는 경우나 미숙하거나 비전형적인 화생성 편평상피세포들, 위축적인 세포의 비정형성 그리고 염증에 의한 세포학적 변화가 아니면서 진단적이지 않은 세포의 변화들도 포함시켰다^{8,10}. 광학 현미경 검사를 위한 조직 표본은 10% 중성 formalin에 고정시켜 파라핀에 포매하였고 4- μ m 두께로 박절하여 hematoxylin-eosin 염색을 하였다.

결 과

환자는 20대에서 70대까지 다양한 연령 분포를 보였으며 추적 관찰한 ASCUS 21예에서 보면 20대가 1예, 30대가 4예, 40대가 2예, 50대가 7예, 60대가 6예, 70대가 1예로서 50대 이상이 14예로 66.6%를 차지하고 있었다. 5,730예중 5,578예(97.2%)가 정상범주 또는 양성세포변화를 보였으며 ASCUS가 67예(1.17%), AGUS(atypical glandular cells of undetermined significance)가 1예(0.02%), 저등급 편평상피내 병변이 12예(0.22%), 상피내암이 포함되지 않은 고등급 편평상피내 병변이 21예(0.37%), 편평상피

내암종이 5예(0.09%), 침윤성 편평상피암종이 45예(0.71%), 선암종이 1예(0.02%)이었다(Table 1). ASCUS 67예 중에서 21예만이 추적 관찰되었으며 21예 중 2예는 조직검사만 하였고 2예는 조직검사와 세포 검사를 같이 하였으며 나머지 17예는 세포검사만 하였다(Table 2). 조직 검사한 4예 중에서 2예는 양성 자궁경관염이 있으며 2예는 상피내암종이었다. 세포검사만 시행했던 17예에서는 14예(82.4%)가 양성이었고 3예(17.6%)가 ASCUS이었다(Table 3). 조직 검사로 확인된 4예 중에서 양성 병변으로 진단된 2예는 각각 만성 자궁경관염과 편평 상피화를 보이는 만성 자궁경관염이었다. 사용

한 ASCUS의 진단적인 범주들은 비전형적인 편평상피화생(Fig. 1), HPV 감염을 의심케하는 세포변화(Fig. 2), 그리고 진단적이지 못한 세포 변화(Fig. 3)이었다. 세포검사만을 시행하였던 17예의 추적관찰 결과는 Table 4와 같다. ASCUS의 진단적인 범주들은 Table 2와 유사하고 위축성 세포변화(Fig. 4)가 추가되었다.

Table 1. Distribution of cytologic diagnosis of 5,730 cervical smears

Cytologic Diagnosis	No. of Cases(%)
Within Normal Limit	3,868(67.5)
Benign Cellular Changes	1,710(27.7)
Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance(ASCUS)	67(1.17)
Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance(AGUS)	1(0.02)
Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion	12(0.22)
High Grade Squamous Intraepithelial Lesion	21(0.37)
Squamous Cell Carcinoma In-situ	5(0.09)
Invasive Squamous Cell Carcinoma	45(0.71)
Adenocarcinoma	1(0.02)
Total	5,730(100)

Table 2. Follow-up data on the 21 cases of ASCUS

Follow-up Diagnosis	Cervical Tissue	Cervical smear
Negative	2(50%)	14(82%)
ASCUS	-	3(18%)
Squamous cell Carcinoma in-situ	2(50%)	-
Total	4(100%)	17(100%)

Table 3. Histologic diagnoses of follow up biopsies of 4 ASCUS cases

Cytologic findings of ASCUS	Histologic diagnosis	
	Cervicitis	Squamous cell carcinoma in-situ
Atypical squamous metaplasia vs. SIL*	-	1
Cellular changes suggestive of HPV †	1	-
Nondiagnostic cellular changes	1	1

SIL* : Squamous intraepithelial lesion

HPV †: Human papilloma virus

Table 4. Cytologic diagnoses of follow up cervical smears of 17 ASCUS cases

The original cytologic findings of ASCUS	Repeat smear diagnoses	
	Negative	ASCUS
Atypical squamous metaplasia vs. SIL*	6	2
Cellular changes suggestive of HPV † effect	2	-
Nondiagnostic cellular changes	2	-
Inflammatory cell changes vs. LSIL †	1	-
Atrophic cellular changes vs. SIL*	3	1
Total	14	3

SIL* : Squamous intraepithelial lesion

HPV †: Human papilloma virus

LSIL †: Low grade squamous intraepithelial lesion

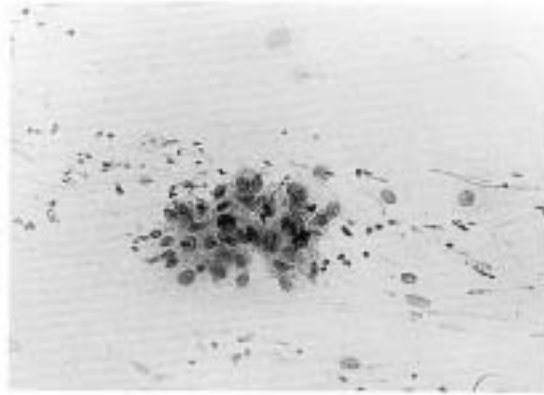


Fig. 1. ASCUS cells: Atypical squamous metaplasia.

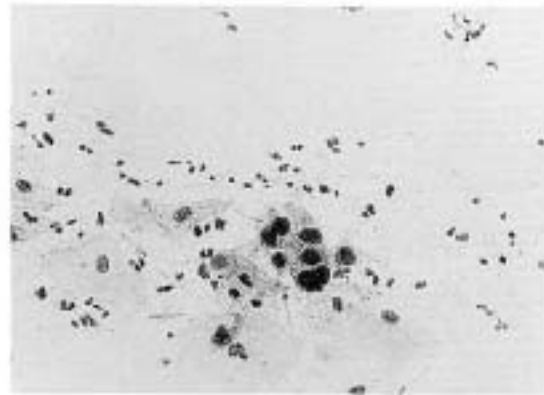


Fig. 3. ASCUS cells: Nondiagnostic cellular changes.

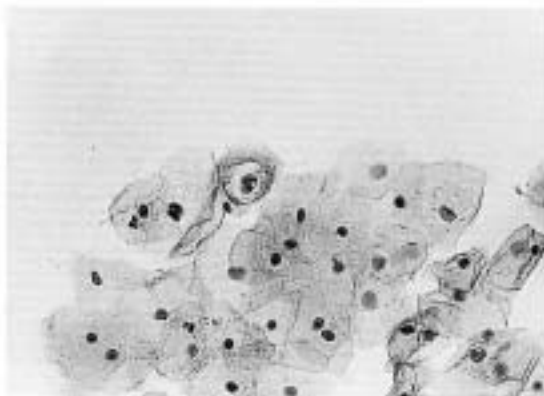


Fig. 2. ASCUS cells: Cellular changes suggestive of HPV effect.

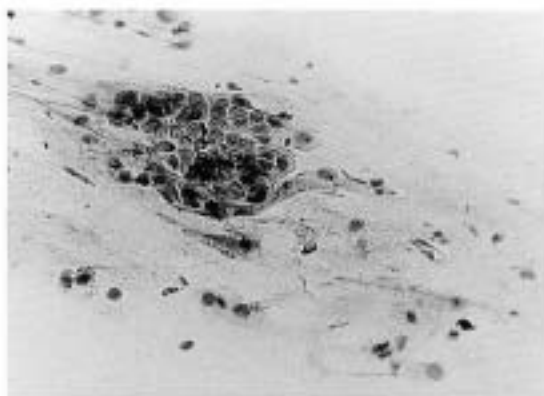


Fig. 4. ASCUS cells: Atrophic changes.

고찰

자궁 경부 세포검사에서 편평상피세포 비정형(squamous atypia)의 진단은 임상외과나 병리의에게나 종종 혼동을 주고 있다. CIN은 세포학적인 기준이 명확하게 규정되어있는데 반해 편평상피의 비정형은 반응성 혹은 염증성 변화로부터 저등급편평 상피내병변(low grade squamous intraepithelial lesions)까지의 많은 경우들에 사용되고 있다. 과거의 여러 연구들을 살펴보면 자궁경부 세포검사에서 세포 비정형

의 발견후 뒤따르는 조직검사상 13.5-37%에서 상피내 종양으로 확인되었다⁹⁾. 1988년에 제정되어 1991년에 개정된 The Bethesda System은 통일된 진단적인 용어를 제공하고져 노력하여서 진정한 비정형 세포가 발견되면 염증반응과 구분을 하며, 임상외과에게 이러한 세포변화가 좀더 적극적인 임상적 추적관찰이 필요함을 알리기 위하여 atypical squamous cells of undetermined significance(ASCUS)라는 용어를 만들었다. ASCUS의 진단기준¹⁰⁾은 반응성 혹은 염증성 변화의 범주에 포함시키기에선 정도가 심하나 양적, 질적으로 편평상피내병변으로 진

단하기에는 결정적이지 못한 경우로 정의한다^{10, 11}. ASCUS의 세포학적 진단기준에는 핵의 크기가 정상적인 중간세포 핵의 2~3배로 커져있고 핵과 세포질 비율이 약간 증가되고 핵의 크기와 모양에 변화가 있으며 핵막은 매우 제한된 불규칙성이 있을 수는 있으나 대체로 매끄럽고 규칙적이고 염색질은 미세한 과립상으로 고르게 분포되고 약간 과색소성일 경우로 정하였고 두개의 핵과 핵소체는 존재할 수도 있으며 HPV감염이 의심되거나 전형적인 소견이 아닌 경우, 미숙하거나 비전형적인 화생성 편평상피세포, 위축된 세포의 비정형성, 그리고 염증에 의한 것은 아니나 진단적이지 못한 세포 변화들도 포함시켰다⁹⁻¹⁰.

본 연구에서는 추적 관찰한 ASCUS예중에서 비전형적인 편평상피 화생이 42.9%, 진단적이지 않은 세포변화가 19.0%, 위축성 세포변화가 19.0%, HPV감염을 시사하는 세포변화들이 14.3%, 그리고 염증성 세포변화인지 저등급 편평상피내병변인지 확실치 않았던 예가 4.8%이었다. 비전형적인 편평상피 화생이었던 경우에 핵크기와 핵대 세포질 비율이 증가되어 있었고 이 경우 감별할 질환은 미성숙 화생과 편평상피내 병변이었다. 9예 중에서 1예가 조직검사를 하여 편평상피내암종으로 확인되었다. 8예는 세포검사만을 하였는데 그중 6예는 음성하였고 2예는 지속적으로 ASCUS이었다. 진단적이지 못한 세포변화가 있었던 경우 핵이 커져있었으나 성숙한 세포질을 갖고있었다. 4예 중에서 2예가 조직검사를 시행하였고 그중 1예가 자궁경부염, 1예가 편평상피내암종이었다. 세포검사만을 시행한 2예는 모두 음성이었다. 위축적인 세포의 비정형성이었던 경우는 4예이었는데 모두 세포검사만을 시행하였고 그중 3예가 음성하였고 1예는 ASCUS이었다. 염증성 세포변화인지 저등급 세포내 병변인지가 불확실했던 1예는 세포검사만을 시행하였고

조직검사결과 음성이었다. 위의 결과는 자궁경부 세포검사에서 ASCUS로 보고되는 것은 의미가 있고 그 환자에 대해 더 많은 관찰이 요구된다는 것을 보여준다. 21예 중에서 16예(76.2%)가 양성 병변이었고 5예(23.8%)가 추적 조직검사나 세포검사에서 이상소견을 보여주었는데 2예(9.5%)가 편평상피내암종, 3예(14.3%)가 ASCUS이었다. 다른 연구들과 비교해보면 Suzanne등¹⁰이 62예의 ASCUS 중에서 19예가 추적검사시 병변을 보여주었고 그중 ASCUS가 3%, 저등급 편평상피내 병변(LSIL)이 19%, 고등급 편평상피내 병변(HSIL)이 8%이었다. ASCUS 124예에 관한 Lydia등⁹의 연구에서는 추적관찰시 편평상피내병변(SIL)이 29.1%, ASCUS가 12.9%, 양성변화가 58.0%이었으며 또한 Diane등¹¹이 여러 보고들을 고찰한 바에 의하면 추적 관찰한 ASCUS의 10.3~43.0%에서 SIL을 보여주었다. 김등¹²은 160예의 ASCUS를 추적검사한 결과 SIL이 23.1%이었으며 이중 LSIL이 75.7%, HSIL이 24.3%였다. 그리고 Raymond¹³은 추적검사한 ASCUS 118예 중에서 LSIL이 34%, HSIL이 9%, 그리고 상피내선암종이 0.85%, 선암종이 0.85%이어서 거의 11%가 심각한 병변을 갖고있었다.

The Bethesda System에서는 ASCUS를 가능한 반응성인지 종양성 병변인지를 구별하여 어느 쪽을 더 시사하는지 진단에 명시하도록 되어있다¹³. 이에 관한 Laura등¹⁴의 보고에 의하면 ASCUS-favor reactive, ASCUS, ASCUS-favor SIL, 그리고 LSIL의 각각 세포학적 진단을 가진 환자들에서 조직검사로 확인된 SIL의 발견율은 각각 10%, 28%, 36% 그리고 55%이었다. 또한 ASCUS-favor SIL의 세포학적 진단을 받은 환자에서는 조직검사시 15%에서 HSIL이 확인되었던 반면에 ASCUS(unqualified)나 ASCUS-favor reactive이었던 경우는 조직검사상 3%에서 HSIL이 발견되었다. 편평상피세포의

비정형성과 HPV의 관계를 연구한 Janet 등²⁰은 세포검사시 비정형성을 보였던 경우 33%에서 HPV DNA가 양성이었다는 반면 정상에서는 17%, LSIL에서는 59%에서 양성이었다.

일반적으로 SIL을 가진 환자들은 자궁경부확대경 검사와 조직검사를 시행하고 있으나 ASCUS의 관한 처리방법은 확실하지 않다. 임상 의와 병리의 사이의 충분한 의견교환이 환자의 적절한 처치에 필요하다고 본다. ASCUS 환자의 여러 가지 처치방법들이 있으며 Kurman 등¹⁵이 제시한 방법은 다음과 같다.

1. ASCUS(unqualified)나 ASCUS-favor reactive인 경우는 4-6개월 간격으로 세포검사만을 3번 연속 양성이 나올 때까지 2년 동안 하고 만약 그 2년 동안 또 ASCUS가 나오면 자궁경부 확대경 검사가 필요하다.
2. ASCUS(unqualified) 환자가 만약 심한 염증 소견이 있다면 2-3개월 후에 다시 평가를 하여야 하며, 만약 클라미디아, 임질균, 칸디다, 트리코모나스 등이 발견되면 재평가 전에 적절한 처치가 되어야 한다.
3. 폐경이 된 환자에서는 국소적인 에스트로겐 치료를 재검 전에 할 수 있다.
4. ASCUS-favor SIL인 경우는 LSIL의 경우와 똑같이 처치되어야 한다.
5. 고위험성인 경우는(전에 비정상적인 세포학적인 소견이 있었거나 혹은 비협조적이거나) 자궁경부확대경을 권장한다.

그러나 이와같은 제시에도 불구하고 여전히 ASCUS의 진단과 처치에는 논란이 많다¹⁶.

이번 연구의 결과도 ASCUS 진단이 SIL을 발견하는데 중요함을 보여주시는 하였으나 좀 더 많은 예들을 가지고 연구하였다면 하는 생각이 있다. 앞으로 이에 관한 더 많은 연구가 이루어져 ASCUS의 일정한 진단적인 기준과 적절한 처치방법이 세워져야 할 것이다.

결 론

1994년 4월부터 1996년 12월까지 2년 9개월 동안 서울 적십자 병원에서 시행된 자궁경부 세포진 5,730예를 TBS에 따라 분류하였을 때 ASCUS는 67예(1.17%)이었다. 이중 21예가 추적관찰되었고 그중 4예는 조직검사를 시행하였으며 17예는 세포검사만을 하였다. 조직검사를 시행했던 4예 중 2예(50%)는 양성 병변이었으며 2예(50%)는 편평상피내암이었다. 세포검사만을 시행하였던 17예는 14예(82.4%)가 음성이었으며 3예(17.6%)가 지속적으로 ASCUS이었다. 따라서 ASCUS의 진단시 적절한 추적관찰이 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Solomon D: The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 33:567-574, 1989
2. 김희경, 홍성만, 김희숙: Bethesda System에 의한 "atypical squamous cells of undetermined significance"의 평가. *대한세포병리학회지* 4:81-86, 1993
3. Jones HW III: Impact of The Bethesda System. *Cancer* 76:1914-1918, 1995
4. Melamed MR, Flehinger BJ: Non-diagnostic squamous atypia in cervico-vaginal cytology as a risk factor for early neoplasia. *Acta Cytol* 20:108-110, 1976
5. Howell LP, Davis RL: Follow-up of Papanicolaou smears diagnosed as Atypical Squamous cells of Undetermined Significance. *Diagn Cytopathol* 14: 20-24, 1996
6. Kline MJ, Davey DD: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Qualified: A follow-up study. *Diagn Cytopathol* 14:380-384, 1996
7. Taylor RR, Guerrieri JP, Nash JP, Henry MR, O'Connor DM: Atypical cervical cytology: colposcopic follow-up using The Bethesda System. *J Reprod Med* 38:443-447, 1993

8. Sidawy MK, Tabbara SO : Reactive change and Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance in Papanicolaou smears: A cytohistologic correlation. *Diagn Cytopathol* 9:423-427, 1993
9. Kurman RJ, Solomon D.: The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. New York: Springer-Verlag Inc., 1994
10. Selvaggi SM, Haetner HK : Reporting of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance on cervical smears: Is it significant? *Diagn Cytopathol* 13:352-356, 1995
11. Davey D, Nielsen M, Naryshkin S, Robb J, Cohen T, Kline T: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. *Arch Pathol Lab Med* 120:440-444, 1996
12. Kaufman RH: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: Diagnostic criteria and management. *Am J Obstet Gynecol* 175:1120-1128, 1996
13. 김희숙: The Bethesda System(TBS): 자궁경부 세포진 검사의 새로운 보고 양식. *대한세포병리학회지* 6:85-98, 1995
14. Collins LC, Wang HH, Abu-Jawdeh GM: Qualifiers of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance help in patient management. *Mod Pathol* 9:677-681, 1996
15. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH: Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 271:1866-1869, 1994
16. Wilbur DC: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Is help on the way? *Am J Clin Pathol* 105:661-664, 1996