

ASCUS의 임상적 평가

대구 가톨릭 대학교 의과대학 산부인과학교실
최은주 · 김미숙 · 이태성

=Abstract=

Clinical Evaluation of ASCUS

Eun Ju Choi, M.D., Mi Sook Kim, M.D., Tae Sung Lee, M.D

Department of Obstetrics and Gynecology,
Catholic University of Taegu, School of Medicine Taegu, Korea

Objective: To evaluate the significance of atypical squamous cells of undetermined significance(ASCUS) by following-up cervical cytologic smears or histologic finding.

Methods: Two hundred fifty three cases were diagnosed as ASCUS on cervical cytologic smears from January, 3, 1997 to september, 16, 1998 at cytopathology laboratory, College of Medicine, Keimyung University. These cases were evaluated by cervical smears or subsequent biopsies.

Results: The results were as follows. On repeat cervical smears, inflammation was 19.7%, normal was 11.1% and HSIL was 1.6%. On histologic diagnosis, CIS was 13.4%, cervicitis was 12.6%, invasive cervical cancer was 4.0%, and severe dysplasia was 3.2%.

Conclusion: A diagnosis of ASCUS on smears need careful follow-up.

Key Words: ASCUS, Cervical Neoplasm

I. 서 론

Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)는 1998년 Bethesda system에서 처음 소개되었다.¹ 이는 반응성/염증성, 전암병변 또는 암으로 진단할 수 없는 편평상피의 이상에 대한 진단이다. 1994년 Bethesda system reference atlas에 그 진단기준이 기술되기까지 했지만 아직도 그 진단의 적절성 및 추적검사 방법에 대해 논쟁의 여지가 있다.^{2,3,4} ASCUS진단 후 추적검사상 SIL의 발생율이 10%에서 63%까지 다양하므로 임상적으로 중요하다.^{5,6} 이에 저자는 본원에서 진단된 ASCUS의 추적

검사결과를 분석하고 추적검사의 중요성을 강조하고자 본 연구를 실시했다.

II. 연구 대상 및 방법

1997년 1월 3일부터 1998년 9월 16일까지 계명대학교 동산의료원 산부인과학교실 외래 또는 건강검진 중 실시한 세포진 검사 11332예 중 ASCUS로 진단된 253예를 후향적 방법으로 의무기록을 조사하여 분석하였다. ASCUS의 세포학적 기준은 Bethesda II criteria committee에 의거하였으며 그 기준은 다음과 같다.⁷

1) 핵/세포질 비(N/C ratio)가 약간 증가해 있으면서 정상 중간편평세포의 핵보다 2 1/2배에서 3배 정도 핵이 커져 있다.

2) 핵의 크기와 모양이 다양하며 이핵화가 관찰된다.

3) 염색질은 비교적 균등하게 분포되어 있으며, 과립화없이 경증의 과염색화가 있다.

4) 핵경계가 비교적 규칙적이며 고르다.

5) 인유두종 감염시의 진단기준 일부를 포함한다.

자궁경부 세포진 검사의 도말검체는 cytobrush를 이용하여 외 자궁경부와 내자궁경부에서 세포를 채취하여 도말 고정 후 Papanicolaou방법으로 염색 후 The Bethesda System(1988)에 준하여 판독하였다.

이와 같은 기준으로 진단된 ASCUS 중 59에는 추적관리가 되지 못했으며 나머지는 세포진 검사를 반복 실시하거나, 착공생검(punch biopsy), 원추생검(conization), 전자궁적출술, 심지어는 광범위전자궁적출술후의 조직학적 진단을 통해 확진을 얻었다. 7.9%에 해당하는 20예는 ASCUS로 진단되기 이전에 자궁경부암으로 진단된 후 방사선치료를 시행중이거나 종료된 환자들이었다.

III. 결 과

연구 기간 중 전체 세포진 검사 11322예 중 ASCUS로 진단된 예는 253예로 2.2%였다.

ASCUS로 진단된 253예중 90예(35.6%)에서 세포진검사를 반복 시행하였다. 그 결과 자궁경부염증이 19.7%로 가장 많았으며 다음으로 정상(11.1%), HSIL(1.6%) 등의 순이었으며 침윤성경부암도 6예(0.4%) 있었다(Table 1). 이 중에는 침윤성암으로 방사선치료 후 세포진 검사로 추적관리 중인 환자도 포함되어 있었다(5예). ASCUS로 진단된 253예 중 138예(54.6%)에서 질확대경검사를 실시하였다. 비정형혈관(atypical vessel), 백색상피(white epithelium), 모자이크(mosaic), 점적반(punctuation) 등의 이상소견을 가진 경우는 88예(34.8%)였다. 질확대경검사상 이상소견을 가지거나 반복 시행한 세포진 검사결과가 비정상인 경우 조직생검 또는 생검 후 수술적 처

치를 시행하였다(Table 2). 그 결과 자궁경부상피내암이 13.4%로 자궁경부염증이 12.6%, 침윤성암이 4.0%, 중증이형성증이 3.2%로 나왔다(Table 3).

IV. 고 찰

Bethesda system의 분류체계에 의해, ASCUS가 하나의 진단명으로 현재 전 세계적으로 사용되어지고 있다. 이는 반응성/염증성, 전암병변 또는 암으로 진단할 수 없는 편평상피의 이상에 대한 진단으로서 그 진단기준은 상기한 바와 같다. 여러 연구에서

Table 1. Follow up pap smears on ASCUS

Pap	Case	%
Normal	28	11.1
Infection	50	19.7
Low-grade SIL	0	0
High-grade SIL	4	1.6
Squamous cell carcinoma	1	0.4
No follow up	163	64.4
*Others	7	2.8
Total	253	100

*Others: radiation effect, senile atrophy

Table 2. Follow up biopsy method on ASCUS

Biopsy method	Case	%
Punch biopsy	34	13.4
Conization and LEEP	57	22.6
Hysterectomy	16	6.3
Radical hysterectomy	4	1.6
Not taken	142	56.1
Total	253	100

Table 3. Follow up histologic diagnosis on ASCUS

Histologic classification	Case	%
Inflammation	4	1.6
Mild dysplasia	32	12.6
Moderate dysplasia	3	1.2
Severe dysplasia	8	3.1
Carcinoma in situ	34	13.4
Invasive carcinoma	10	4.0
Others	10	4.0
No biopsy	142	56.1
Total	253	100

ASCUS 진단후 암 또는 전암병변으로의 높은 발현을 때문에 추적검사가 중요하다. Hulka는 1년내 추적검사하여 세포진검사상 양성 또는 의심되는 병변으로의 발현율이 34%로 보고했으며 Jones 등은 진단후 바로 실시한 질확대경하 조직검사상 이형성증이 25% 나왔다고 보고하였다.^{8,9}

Lindheim 등은 역시 질확대경하 조직검사를 실시하여 20.8%만이 자궁경부 병변이 없다고 하였으며, Spitzer 등은 57%에서 HPV로 인한 병변 또는 자궁경부 상피내 종양 병변이 있는 것으로 보고하였다.^{10,11}

ASCUS는 분화도가 낮을수록 추적검사상 SIL의 발현율이 높아진다. 이에 ASCUS를 AS(atypical cells of squamous type, "mature" or pure squamous atypia), ASMT(atypical cells of squamous or metaplastic type, "metaplastic" atypia), AISMT(atypical cells of immature squamous metaplastic type or immature squamous metaplastic atypia)로 세분화하여 그 예후를 판정한 연구도 있다.¹² 그러므로 분화도가 낮을수록 즉각적인 질확대경검사 등 면밀한 추적검사가 요구된다.

ASCUS 비율이 5% 이하일 때 이 진단이 과용되지 않았다고 본다.¹³ 하지만 이 비율은 집단의 성격에 따라 변이가 있을 수 있으므로 집단간의 비교를 위해서는 ASCUS/SIL의 비가 쓰여진다. ASCUS/SIL의 비가 2-3배일 때 적절하다고 한다.⁶ ASCUS/SIL의 비가 높을수록 ASCUS 추적검사상 SIL의 비율이 적다고 한다. 본 연구에서는 ASCUS비율은 2.2%였으며 ASCUS/SIL의 비는 1.17이었다. 이 결과는 본 집단이 단순한 선별(screening)집단이 아니고 자궁경부암 진단 후 방사선 치료 중인 예도 포함되었기 때문인 것으로 추정된다.

부적절한 ASCUS진단은 과잉진료와 그로 인한 의료비 낭비를 초래한다. 이러한 가능성을 최소화하기 위해 다음과 같은 주의가 요구된다.¹⁴ 첫째, 세포병리학자의 교육 및 훈련, 둘째, 적절한 가검물의 채취 및 표본, 셋째, 1인 이상의 세포병리학자의 재검, 넷째, 개인간, 병원간의 비교, 다섯째, 조직생검 및 임상적 결과 추적이 중요하다.

ASCUS의 관리를 위하여 2년동안 4-6개월마다 반복세포진검사를 할 수도 있고 ASCUS를 세분화하여 이에 따라 관리할 수도 있으며 바로 질확대경하 검사를 하던지 HPV DNA검사를 시행하여 고위험군

일 경우 질확대경검사를 할 수도 있다. 단지 반복세포진검사만 하는 경우 질확대경검사를 과도하게 하는 것을 감소시킬 수 있으며 사소한 비정형증에 대한 과도한 진단을 감소시키고 정상으로 돌아가는 일시적인 비정상을 관찰할 수도 있어 악성종양의 위험도가 가장 낮은 젊은 여성에게는 안전할 수도 있으나 추적검사횟수가 증가되어 추적검사가 잘 되지 않을 수가 있고 자궁경부암의 진단이 지연될 수도 있으며 여러 번의 추적 검사에 대한 요구가 의사에게도 부담이 될 수 있다. ASCUS를 세분화하여 이에 따라 관리하게 되면 세포진검사서 직접 단지 세포진추적검사만 할 것인지 질확대경하 검사를 할 것인지 선별할 수 있고 HPV와 관련되지 않은 백색 병변에 대한 생검과 과도한 진단 및 치료를 줄일 수 있으며 가장 비용이 적게 드는 선별방법이 될 수도 있으나 이러한 접근은 타당성을 확인하기 위한 병리학자간의 신뢰성에 대한 연구가 없이 제안되었다는 단점이 있으며 ASCUS를 세분화하려는 시도는 더욱 복잡한 문제이다. ASCUS가 나온 모든 경우에 질확대경하 검사를 실시하게 되면 자궁경부암과 HGSIL을 발견하지 못하는 위험도를 줄이고 추적검사의 탈락을 줄일 수 있으며 보다 빨리 환자에게 정상임을 확인시켜 줄 수 있게 되지만 정상인 여성에게는 개인적으로 비용이 증가되고 과도한 진단과 치료가 증가될 수 있다. 그래서 The Interim Guidelines Committee에서는 질확대경하 검사의 선별을 위해 HPV DNA검사를 하여 저위험군은 세포진검사만을 반복하고 고위험군은 질확대경하 검사를 할 것을 제안하고 있으나 이는 질확대경하 검사비용이 저렴한 우리나라의 현실과는 맞지 않는다고 생각되어진다. 현재 많이 사용하고 있는 Cervico 세포진검사와 함께 시행하는 것도 한 방법이 될 것이다.

그리하여 ASCUS가 의심되는 경우는 즉각 질확대경하 조직 생검을 실시하는 것이 권유된다.

HPV 고위험군 양성인면서 질확대경하 검사 음성인 ASCUS는 소멸될 수도, 진전될 수도 있는데 반복되는 ASCUS의 추적검사에는 HPV검사가 도움이 될 수 있다. 중한 염증과 동반된 경우 특별한 감염은 치료하고 재검사는 약 3개월 후에 하는 것이 이상적이다. 심한 염증은 때때로 자궁경부암에 선행되어 나타날 수 있으므로 진단이 늦어지지 않게 3개월이상 넘어 가지 않도록 검사해야 한다.

상기한 바와 같이 ASCUS는 전암병변 및 침윤암에서도 나타나는 경우가 많으므로 면밀한 추적관리가 요구된다.

- 참고문헌 -

1. National Cancer Institute Workshop: the 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal diagnoses. JAMA. 1989; 262: 931-4.
2. Austin RM. Trying to drain the "ASCUS" swamp(lett). Diagn Cytopathol 1995; 13: 280-1.
3. Selvaggi, SM, Haefner HK. Reporting of atypical squamous cells of undetermined significance on cervical smears: Is it significant? Diagn Cytopathol 1995; 13: 352-6.
4. Sidawy MK, Tabbara SO. Reactive change and atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears: A cytohistologic correlation. Diagn Cytopathol 1993; 9: 423-9.
5. Davey DD, Naryshkin S, Nielsen ML, Kline TS. Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. Diagn Cytopathol 1994; 11: 390-6.
6. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. JAMA 1994; 271: 1866-9.
7. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal diagnosis. JAMA 1989; 262: 931-4.
8. Hulka BS. Cytologic and histologic outcome following an atypical cervical smear. Am J Obstet Gynecol 1968; 101: 190-8.
9. Jones DED, Creasman WT, Dombroski RA, Lentz SS, Waeltz JL. Evaluation of the atypical Pap smear. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 544-9.
10. Lindheim SR, Smith-Nguyen G: Aggressive evaluation for atypical squamous cells in Papanicolaou smears. J Reprod Med 1990; 35: 971-3.
11. Spitzer M, Krumholz BA, Chernys AE, Seltzer V, Lightman AR. Comparative utility of repeat Papanicolaou smears, cervicography, and colposcopy in the evaluation of atypical Papanicolaou smears. Obstet Gynecol 1987; 69: 731-5.
12. Sheils LA, Wilbur DC. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. Acta Cytologica 1997; 41: 1065-72.
13. Kurman RJ, Slomon D. The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses: Definitions, Criteria and Explanatory Notes for Terminology and Specimen Adequacy. New York, Springer-Verlag; 1994. p.81.
14. Solomon D, Frable WJ, Vooijs GP, Wilbur DC, Amma NS, Davey DD, et al. ASCUS and AGUS Criteria :IAC Task Force Summary. Acta Cytologica 1998; 42: 16-24.

= 국문 초록 =

목적: 본 연구는 atypical squamous cells of undetermined significance(ASCUS)의 중요성을 평가하고자 ASCUS로 진단후 추적관찰한 결과를 분석한 것이다.

연구방법: 1997년 1월 3일부터 1998년 9월 16일까지 계명대학교 동산의료원 산부인과학 교실에서 실시한 세포진검사상 ASCUS로 진단된 253예에 대해 세포진검사를 반복하거나 조직검사를 실시하여 그 결과를 분석한 것이다.

결과: ASCUS 진단 후 반복시행한 자궁경부 세포진 결과에서 자궁경부염증이 19.7%로 가장 많았으며, 정상(11.1%), HSIL(1.6%) 등의 순이었다. 조직검사결과로는 자궁경부상피내암이 13.4%로 가장 많았으며 자궁경부염증(12.6%), 침윤성암(4.0%), 중증 이형성증(3.2%) 등의 순이었다.

결론: 세포진검사상 ASCUS로 진단된 환자는 추적관찰 결과상 정상부터 SIL 또는 침윤성암까지 범위가 다양하므로 신중한 추적관리가 요구된다.

중심단어: 자궁경부암, ASCUS