

자궁경부암 선별검사에서의 ASCUS 및 AGUS의 임상적 의의

연세대학교 의과대학 부속 영동 세브란스 산부인과
박희진 · 김동규 · 김재욱 · 김정한 · 장시영

=Abstract=

The clinical significance of ASCUS and AGUS in Pap smear.

Hee Jin Park, M.D., Dong Kyu Kim, M.D., Jae Wook Kim, M.D.,
Jung Han Kim, M.D., Si Young Jang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Objective : This study was undertaken to evaluate the clinical significance of ASCUS and AGUS in routine Papanicolaou smears.

Method : A review of retrospective medical records was conducted on 267 women whose Papanicolaou smears yielded diagnoses of either ASCUS or AGUS from March, 1998 to December, 2000 at Youngdong Severance Hospital.

Result : The incidences of ASCUS and AGUS on PAP smears are 1.3%(258 cases) and 0.1%(23 cases). Of these, 89 cases with ASCUS and 9 cases with AGUS had subsequent cervical biopsies. The biopsy cases with ASCUS showed 68(74.4%) cervicitis, 2(2.2%) hyperkeratosis, 1(1.1%) condyloma, 9(9.9%) CIN 1, 5(5.5%) CIN 2, 1(1.1%) CIN 3, 2(2.2%) microinvasive squamous cell carcinoma and 1(1.1%) adenocarcinoma. Those with AGUS showed 6(6.6%) cervicitis, 1(1.1%) CIN 2, 1(1.1%) CIN 3, 1(1.1%) endometrial cancer. Women under 35 year-old($P=0.012$) or who had coital history in younger periods(before 20 years old, $P=0.014$) had much higher frequency of high grade lesion. The overall incidence of HSIL was higher in the group with ASCUS favoring SIL than in the group with unqualified ASCUS($P=0.042$). The group with AGUS also had much higher frequency of high grade lesion than the group with ASCUS($P=0.043$).

Conclusion : Immediate colposcopic evaluation should be performed for AGUS and ASCUS favoring SIL. Regarding ASCUS, high risk patients who are under 35 years old or who have early coital history(<20 years old) also should undergo colposcopic examination. With the exception of the above, we propose HPV screening and HPV DNA testing for intermediate screening test.

Key Words: ASCUS, AGUS

서 론

자궁 경부 세포진 검사(Papanicolaou smear)가 자궁 경부암의 조기 진단을 위한 선별검사로 이용되면서

세계적으로 자궁 경부암의 유병률과 사망률은 현저히 감소하였다. 그러나 수년간의 연구로 10년에서 20년동안의 자궁경부암의 무증상의 전암기(asymptomatic preinvasive stage)동안의 자궁경부 세포진 검사의 3-30%에 달하는 높은 위음성률과 세포진 검

사의 진단의 모호함이 문제점으로 대두되었다.¹

1976년 Melamed등은 자궁 경부 세포진 검사의 진단에서 정확도를 높이기 위해 염증성 변화는 아니면서 이형성증으로 진단하기에는 미흡한 세포 변화를 비정형 편평 세포라고 정의하고 소개하였지만 이후 임상 의사와 세포 병리학자간의 진단 및 해석과 치료방침에 대한 논란의 대상이 되었다.² 따라서 1988년 미국의 National cancer institute(NCI)에서는 the Bethesda system(이후 TBS로 표기)을 처음 제정하였고 1991년 문제점을 보완하여 다시 TBS를 개정하였다. TBS의 가장 큰 특징은 첫째, 진단을 위한 검체의 적합성 여부를 부각 시켰고, 둘째는 종합적 분류(general categorization)에 의해 진단 하며 마지막으로 서술적 용어(descriptive)를 사용하여 고등급 편평 상피내 병변(HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion)과 저등급 편평 상피내 병변(LSIL, low grade squamous intraepithelial lesion)로 나누었다는 것이다.¹ 또한 편평 상피내 병변을 포함하는 ASCUS(atypical squamous cell abnormalities of undetermined significance; 이후 ASCUS로 표기)와 자궁 내 경관 또는 자궁 내막의 선상피 세포의 비정형을 나타내는 AGUS(atypical glandular cell abnormalities of undetermined significance; 이후 AGUS로 표기)로 분류하고 이에 덧붙여 세포 병리학자와 임상 의사간의 의사소통을 개선 시키기 위해 ASCUS와 AGUS를 반응성 경과(favor reactive)와 종양성 경과(favor SIL; squamous intraepithelial lesion)로 나누어 표기하도록 권유하였다.³

이러한 분류법이 도입되고도 진단 및 처치에 많은 논란이 있으며 최근에는 TBS에 따른 진단으로 치료 방침을 결정하는데 부족한 면을 보충하기 위해 임상 의사들에게 고등급 편평상피내 병변(HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion)의 위험인자를 제시하고 HPV DNA(인유두종 바이러스 검사)검사 실시와 자궁 경부 세포진 검사의 새로운 채취 및 자동판독법등에 대한 효율성을 증명하고자 하는 연구들이 진행되고 있다.⁴

따라서 본원에서 실시한 자궁경부 세포진 검사상 ASCUS 및 AGUS를 진단 받은 환자를 대상으로 빈도와 재검 및 조직학적 소견들을 분석하여 임상적 의의와 처치에 관한 지침을 마련하고자 본 연구를 계획하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상 환자 및 방법

1998년 3월부터 2000년 12월까지 본원 산부인과 외래를 방문하여 자궁경부 세포진 검사를 시행한 19,400명의 환자 중 ASCUS로 진단된 258예와 AGUS로 진단된 23예에서 이들의 의무기록 및 조직 병리 검사를 토대로 후향적 연구를 시행하였다. ASCUS 환자중 과거에 자궁 경부암의 기왕력이 있고 추적 관리 중이던 14명은 배제 되었다.

통계처리는 chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하였다.

2. 진단 기준

① ASCUS(qualified)

반응성 병변 보다는 심하나 편평 상피내 병변(SIL)이라 부르기에는 부족한 세포 이상으로서 특징으로 핵은 정상 중간 세포핵(intermediate cell nuclei)의 2.5-3배이고 핵과 세포질의 비(N/C ratio)가 약간 증가하였고 핵의 크기와 모양이 다양하고 이핵 세포가 보일수 있다. 또한 핵은 약한 과염색성을 보일수 있으며 염색질은 과립질 없이 고루 분포되어 있으며 핵막은 부드럽고 규칙적이다. 반응성 경과(favoring reactive; 이후 ASCUS-R로 표기)나 종양성 경과(favoring SIL; 이후 ASCUS-S로 표기)로 분류할수 없는 경우이다.⁵

② ASCUS, favor reactive

ASCUS의 특징과 함께 핵막이 부드럽고 재생성 변화의 특징인 핵인(nucleoli)이 뚜렷하며 미세 과립상의 염색질은 저염색성에서 정상 염색성까지의 염색성을 보인다.³

③ ASCUS, favor SIL

과립상의 고루 분포된 과염색성의 염색질과 부드럽거나 혹은 납양(waxy)의 핵형을 보이거나, 핵의 다른 비정형성 변화없이 공동 세포화 변화(koilocytotic cytoplasm changes)만으로 HPV(인 유두종 바이러스) 감염의 징후를 보이는 경우도 이에 해당한다.³

④ AGUS

자궁 경관(cervical canal) 또는 자궁 내막의 선상 피 세포(glandular cell)의 이상을 규정한 것 인데 ASCUS와 마찬가지로 반응성(reactive) 또는 재생성(reparative) 변화 보다는 비정상적이지만 침윤성 선암(Adenocarcinoma)의 진단 기준을 만족하지 못하는 경우에 진단하였다.⁶

결 과

1. 대상환자의 특징

전체 267명의 환자들의 평균 연령은 44.37세 (range 21-84세)이었으며 ASCUS군의 평균 연령은 44.7세, AGUS군은 40.9세 이었다. 244예가 ASCUS, 23예가 AGUS로 진단되었다.

평균추적 관리기간은 3.31개월(range 1-30months)이었으며 미산부(nulliparous)가 9명, 경산부(parous)가 245명에 평균 산과력은 임신력(gravidity)은 4이었고 분만력(parity)은 2이었다.

20세 미만에 성생활을 시작한 경우는 6예가 있었고, 성병의 과거력이 있는 경우는 5예이었다. 유방암의 과거력이 있는 예가 ASCUS가 6예였고, AGUS군이 4예이었다. 난소암을 진단받은 예가 ASCUS군에서 2예가 있었다. 골반강 외의 부위에 악성 종양을 진단 받은 병력이 있는 경우가 ASCUS가 7예이었고, AGUS가 1예이었다. ASCUS 중 92예와 AGUS 중 4예에서 폐경이 된 후였다. 의무 기록상 호르몬 치료를 받는 것이 확인된 경우가 ASCUS가 8예이었고, AGUS가 1예가 있었다.

대상 환자중 과거에 세포 조직학적 이상이 있던 경우는 모두 27예(10.1%)이었으며 자궁 경부염(cervicitis)이 3예, 양성 세포변화(benign cellular changes)가 6예, ASCUS가 1예, 저등급 상피 세포내 병변(LSIL)이 4예, Condyloma가 1예, CIN 1이 1예, CIN 2가 3예이었고 CIN 3가 8예 이었다. 이중 양성 세포변화(benign cellular changes)의 1예와 CIN 3의 1예는 AGUS 군의 환자이였으며, 나머지는 모두 ASCUS 군의 환자이었다.

2. 세포진 검사 결과

전체 19,400명중 정상(within normal limits)은 17538예(90.4%), 양성 세포 변화(benign cellular change)는 1385예(7.1%)이었으며, 상피세포 이상(epithelial cell abnormalities)는 477예(2.5%)이었다. 상피 세포 이상 477예 중 편평 상피세포 이상은 ASCUS는 258예(1.3%), LSIL이 111예(0.5%), HSIL은 64예(0.3%), 편평 상피세포암(Squamous cell carcinoma)이 33예(0.1%)이었다. 선 상피세포 이상은 AGUS가 23예(0.1%)이고 자궁 경관 선암(endocervical adenocarcinoma)은 2예(0.01%) 이었다.(Table 1)

3. 추적 관리

ASCUS로 진단된 244예중 78예(32.0%)는 추적 관리가 되지 않았으며 76예(31.1%)는 재검진만 시행하였고 43예(17.6%)는 질 확대경하 생검(colposcopic biopsy)을 47예(19.3%)는 자궁 경부 원추형 절제술(cone biopsy)을 시행하였다.

AGUS로 진단된 23예중 10예(43.5%)는 추적 관리가 이루어지지 않았으며 4예(17.4%)는 재검진만 시행하였고 1예(13.0%)는 질 확대경하 생검(colposcopic biopsy)을 8예(34.7%)는 자궁 경부 원추형 절제술(cone biopsy)을 시행하였다.

4. 재검진 소견

ASCUS 환자 중 초진후 3-6개월 사이에 세포진 재검사를 시행한 환자는 137예이었고 그중 94예는

Table 1. Cytologic diagnosis by the Bethesda system

Diagnosis	No. of patients
WNL	17,538(90.4%)
Benign cellular change	1,385(7.1%)
Epithelial abnormalities	
Squamous cell abnormalities	
ASCUS	258(1.3%)
LSIL	111(0.5%)
HSIL	64(0.3%)
SCC	33(0.1%)
Glandular cell abnormalities	
AGUS	23(0.1%)
Endocervical adenocarcinoma	2(0.01%)
Total	19,400(100%)

ASCUS(unqualified), 14예는 ASCUS-R(favor reactive)을 29예는 ASCUS-S(favor SIL)를 진단 받은 경우 이었다.

재검후 79예(57.7%)는 정상(WNL)을 보였고 33예(24.1%)는 양성 세포 변화(Benign cellular change)의 소견을 보였다. ASCUS-R 군은 HSIL이 나온 1예(7.1%)를 제외하고는 10예(71.4%)가 정상(WNL)과 3예(21.4%)에서 양성 세포변화를 보였다. ASCUS(unqualified group)군은 59예(59.6%)가 정상 소견을 보였고 26예(27.6%)는 양성세포 변화를, 8예(8.5%)가 ASCUS 소견을 보였고 1예(4.3%)에서 LSIL이 진단되었다. ASCUS-S군은 13예(44.8%)가 정상이었고 4예(13.8%)가 양성 세포 변화, 5예(17.2%)가 ASCUS 이었고 5예(17.2%)가 LSIL, 1예(3.4%)에서 HSIL을 마지막으로 1예(3.4%)에서 편평 상피세포암(Squamous cell carcinoma)소견을 보였다.(Table 2)

5. 조직학적 소견

ASCUS군중 89예에서 조직 검사를 실시하였고 ASCUS(unqualified) 군이 58예, ASCUS-R 군이 5예, ASCUS-S 군이 26예가 있었다.

ASCUS(unqualified) 군 58예중 51예가 자궁 경부염(cervicitis)이었고, 1예가 과각화증(hyperkeratosis), CIN 1이 2예, CIN 2가 1예가 있었으며 원추형 생검술(Cone biopsy)로 미세 침윤성 편평 상피암

(microinvasive squamous cell carcinoma)와 침윤성 선형편평 상피암(invasive adenosquamous cell carcinoma)를 진단 받은 경우가 각각 1예씩 있었다.

ASCUS-R군중 2예가 자궁 경부염(cervicitis)이었고 1예가 과각화증(hyperkeratosis), CIN 1이 1예, CIN 3가 1예가 있었다.

ASCUS-S군 26예에서 15예가 자궁 경부염(cervicitis)이었고, CIN 1이 6예, CIN 2가 4예가 있었으며 원추형 생검술(Cone biopsy)로 미세 침윤성 편평 상피암(microinvasive squamous cell carcinoma)를 진단 받은 1예가 있었다.

AGUS군중 9예에서 조직검사를 실시했고 6예가 자궁 경부염(cervicitis)를 진단받고, CIN 2가 2예, CIN 3가 1예가 있었으며 자궁 내막암(endometrial cancer)로 진단받은 1예가 있었다.(Table 3)

한편 CIN 2이상의 병변을 기준으로 Low grade lesion과 High grade lesion으로 나누어 비교하였을 때 ASCUS(unqualified)군과 ASCUS-S군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였으며($P=0.042$, Chi-square test), 반면 ASCUS-R군과 ASCUS-S군 사이에는 통계적으로 유의한 수치를 도출하지 못했다($P=1.0$, Fisher's exact test) 전체 ASCUS군과 AGUS군 사이에 비교시 AGUS군에서 high grade lesion이 통계적으로 더욱 의미있게 많은 것으로 나타났다($P=0.043$, Chi-square test)

Table 2. Repeat Papanicolaou smears of ASCUS

Cytology	Initial PAP Smears			Total
	ASCUS	ASCUS-R	ASCUS-S	
WNL	56(59.6%)	10(71.4%)	13(44.8%)	79(57.7%)
BCC	26(27.6%)	3(21.4%)	4(13.8%)	33(24.1%)
ASCUS	5(5.3%)	0	4(13.8%)	9(6.6%)
ASCUS-R	2(2.1%)	0	1(3.4%)	3(2.2%)
ASCUS-S	1(1.1%)	0	0	1(0.7%)
LSIL	4(4.3%)	0	5(17.2%)	9(6.6%)
HSIL	0	1(7.1%)	1(3.4%)	2(1.5%)
SCC	0	0	1(3.4%)	1(0.7%)
Total	94	14	29	137

WNL: within normal limit, BCC: benign cellular changes, SCC: squamous cell carcinoma, ASCUS-R:ASCUS favoring reactive, ASCUS-S: ASCUS favoring SIL

Table 3. Confirmatory pathologic diagnosis

Diagnosis	ASCUS	ASCUS-R	ASCUS-S	Total	AGUS
Cervicitis	51	2	15	68(74.4%)	6
Hyperkeratosis	1	1	0	2(2.2%)	0
Condyloma	1	0	0	1(1.1%)	0
CIN 1	3	1	6	9(9.9%)	0
CIN 2	1	0	4	5(5.5%)	1
CIN 3	0	1	0	1(1.1%)	1
Microinvasive SCC	1	0	1	2(2.2%)	0
ACC	1	0	0	1(1.1%)	0
Endometrial carcinoma	0	0	0	0	1
Total	58	5	26	89(100%)	9

SCC : squamous cell carcinoma, ACC: Adenosquamous cell carcinoma

Table 4. Biopsy results for ASCUS (multicenter analysis)

Reference	overall ASCUS rate	overall SIL rate	ASCUS/SIL ratio	ASCUSwith biopsy (No.)	Biopsy SIL for ASCUS	Biopsy SIL-LG	Biopsy SIL-HG
This study	1.3% (C.V.:19,400)	0.8%	1.63	90	17(19%)	9(10%)	8(9%)
황(1999)	2.77% (C.V.:21,388)	0.88%	3.3	329	109(14.9%)	17(5.17%)	32(9.78%)
남(1997)	5.7% (C.V.:10,630)	2.5%	2.28	92	36(39%)	20(22%)	16(17%)
Nikos et al(1999)	4.5% (C.V.:21,388)	1.6%	2.17	560	203(36.3%)	109(19.5%)	94(16.8%)
Ghoussoub et al(1997)	2% (C.V.: 9,000)	7%	0.3	30	20(55%)	11(31%)	9(25%)
Williams et al(1997)	4.5% (C.V.: 8,100)	NA	NA	284	58.1%	149(49%)	26(9%)
Collins et al(1996)	7%	NA	1.9	304	92(30.3%)	65(21.4%)	27(8.8%)
Selvaggi et al(1995)	0.7%	NA	1.9	38	14(36.8%)	9(24%)	5(13%)
Davey et al							
CAP data	2.9% median	2.2%median	1.3%median				
Autors'lab	1.6-9.0% (C.V.:16,000-37,000)	2.1-9.0%	0.8-2.7		1.3-43.3%		

SIL-LG : low grade squamous intraepithelial lesion, SIL-HG: high grade squamous intraepithelial lesion, NA: not applicable

Table 5. Biopsy results for AGUS (multicenter analysis)

Reference	AGUS patients	Patients reported with biopsies	SIL	AIS	adenocarcinoma of cervix	Endometrial carcinoma
Numoff(1989)	336	17(5%)	8(47%)	0	0	0
Goff et al(1992)	100	63(63%)	25(40%)	5(8%)	2(2.0%)	0
Taylor (1993)	30	30(100%)	11(37%)	0	0	0
Curie et al(1994)	539	69(13%)	42(61%)	2(3%)	0	0
Bose et al(1994)	54	44(81%)	35(80%)	0	0	0
Raab et al(1994)	346	116(34%)	50(43%)	0	5(1.4%)	11(3.2%)
김 등(1998)	326	268(82%)	36(13%)	5(1.9%)	7(2.6%)	0
황 등(1999)	187	96(51%)	20(21%)	7(7.3%)	1(1.04%)	0
This study	23	9(39%)	2(22%)	0	0	1(11%)

AIS : adenocarcinoma in situ

고 찰

1988년 미국의 National Cancer Institute(이후 NCI로 표기)에서는 세포진 검사의 결과 보고의 통일성의 기초를 확립하고 세포학적 검사와 조직학적 분류의 상호 연관성을 증대시키기 위해 The Bethesda System을 제정하고 1991년 이를 다시 보완한 이래로 ASCUS 및 AGUS의 진단시 실제 임상에서는 그 처치에 관한 논란이 아직도 많이 있다.⁷

이유인즉 ASCUS와 AGUS의 임상적 의의의 불확실성과 의료분쟁의 가능성에 대한 우려로 인한 진단의 증가 때문이다. ASCUS 등의 비정형 세포진 결과가 미국의 경우 기관별로 1.6-9%로 다양하며 이런 비정형 세포진 검사는 매년 2%씩 증가 하는 것으로 알려져 있다.⁸ 그러나 실제 이들 병변 대부분은 정상이며 극히 일부만이 자궁 경부암의 전암 단계이고 그중 대부분은 자연 소실된다. NCI에서는 ASCUS의 빈도가 5%를 넘지 않을 것을 권유하며, ASCUS/SIL ratio가 2-3배 보다 높아서는 안된다고 규정하고 있지만 ASCUS의 질확대경하 생검(colposcopic biopsy)를 실시하는 경우 실제 자궁 경부내 병변이 있는 경우는 5-10%수준이다. 이는 임상 의사에게는 과잉 처치를 유발하며 환자에게는 불필요한 불안감을 유발할 수 있다.^{9,10}

이러한 문제점을 해결하기 위해 개정된 TBS(1991)에서는 ASCUS 및 AGUS에서 반응성경과

(favor reactive)인지 혹은 종양성 경과(favor SIL)인지를 언급하도록 하였고, 그 외에도 HPV DNA 검사와 자궁 경관 촬영술등의 보조적인 방법 혹은 Thin prep Papanicolau smear와 같은 새로운 검체의 채취나 판독법에 관한 연구등이 이루어 지고 있다.

본 연구에서 ASCUS의 빈도는 1.3%이고 SIL의 빈도는 0.8%로 ASCUS가 SIL의 1.6배이었다. Taylor(1993)등은 ASCUS를 1.2%, Davey(1994)등은 미국내 평균을 2.9%로 보고하였고 국내의 연구에서 김(1993)등은 1.6%, 남(1997)등이 5.7%로 다소 높은 비율을 보고하였으며 황(1999)등이 2.7%를 보고하였다. 본 연구는 NCI의 지침에 적합한 비율을 보여준다.^{11,12,13,14,15}

AGUS는 ASCUS에 비해 빈도가 적고 연구도 많이 이루어지지 못하였기 때문에 그에 대한 이해도 부족하다. 미국에선 AGUS의 비율이 0.18-0.74%로 보고 되었고 국내에서는 김등(1993)이 0.32%, 남(1997)등이 0.12%, 김(1998)등이 0.08%의 빈도를 보고하였고 본 연구에서도 역시 0.1%로 낮게 보고되었다.^{11,16,17,18,19,34}

국내에서 부인암중 자궁 내막선암(endometrial adenocarcinoma)과 자궁경관 선암(endocervical adenocarcinoma of cervical cancer)가 차지하는 비율은 각각 1.5%와 4.2%로 AGUS의 비율이 낮은 것은 북미 국가에 비해 선암성 병변의 비율이 낮기 때문으로 사료된다.^{20,21}

ASCUS와 AGUS의 임상적 의의의 증거를 제공하

기 위해서는 그들의 최종적인 조직학적 결과를 확인해야 한다. ASCUS의 경우 Table 4에 나와 있듯이 ASCUS의 조직학적 검사상 편평 상피내 병변(SIL)이 확인된 경우는 10.3-55%의 비율을 보여주고 있다.^{5,8,12,11,15,22,23,24} 특히 Mary(1998) 등은 ASCUS-S의 27.3%에서, ASCUS-R은 5%에서 high grade lesion의 소견을 보였고 국내의 연구에서도 남(1997)등은 ASCUS-S에서는 29.4%에서, ASCUS-R의 13.8%에서 high grade lesion의 소견을 보였다.¹¹ 본 연구에서는 ASCUS 중 조직 검사를 실시한 90예중 67예(74.4%)는 자궁 경부염(cervicitis)였으며 1예(1.1%)는 condyloma, CIN 1이 8예(8.8%), CIN 2가 5예(5.5%), CIN 3가 1예(1.1%)이었고 미세 침윤성 자궁 경부암(microinvasive squamous cell carcinoma)가 2예(2.2%), 선 상피세포암(adenocarcinoma of cervix)이 1예(1.1%)이었다. 이중 ASCUS-R에선 CIN 1과 CIN 3가 각각 1예씩 있었고 ASCUS-S인 경우에선 CIN 2가 4예, 미세 침윤성 자궁 경부암(microinvasive squamous cell carcinoma)가 1예가 있었다. CIN 2이상을 high grade lesion으로 나누어 group간의 비교를 하였을 때 ASCUS-R 군과 ASCUS-S군간에 통계적으로 유의하지 않았다($P=1.00$). 이것은 ASCUS-R군이 5예밖에 없어 통계적으로 의미 있는 수치를 도출하는 데는 실패한 것으로 보인다. 한편 ASCUS (not statement)군과 ASCUS-S군을 비교 시 high grade lesion이 ASCUS-S군에서 의미 있게 더 많은 것으로 나타났다($P=0.042$).

자궁 경부암의 위험인자로 알려진 요인들로 과거에 비정상적인 세포진 검사나 조직검사 결과를 보인 경우, 정기적인 자궁 경부 세포진 검사를 받지 않은 경우, HPV를 비롯한 성병의 과거력이 있고 환자가 젊거나 젊은 나이(20세 이전)에 성생활을 시작한 경우, 성생활 상대가 2명 이상인 경우, 사회 경제적 수준이 낮은 경우와 흡연, vitamin C 또는 beta carotene의 결핍이 있는 경우와 경구 피임약의 복용 등이 알려져 있다.^{25,26} 그 외에도 March(1998)와 Nikos(1999)등의 연구에선 35세 이전에 ASCUS를 진단을 받은 경우에 조직 검사상 HSIL의 비율이 높아 즉각적인 질 확대경하 생검(colposcopic biopsy)를 실시해야한다고 주장하고 있다.^{3,27} 본 연구에서도 CIN 2이상의 high grade lesion의 비율이 높은지를 비교한 결과 35세 미만에서 통계적으로 의미 있게

($P=0.012$) 나왔다. 즉 젊은 나이일수록 ASCUS가 고등급의 편평 상피내 병변과 관계가 있음을 확인할 수 있었다.

한국에서 자궁 경부암의 위험인자를 의무 기록으로 확인할 수 있는 경우는 매우 제한적이었으며 본 연구에서는 성 생활의 시작연령으로 조직 검사 결과를 비교 할수 있었다. 20세 이전에 성생활을 시작한 경우 CIN 2이상의 high grade lesion이 높은 비율을 차지하였다($P=0.014$).

AGUS는 지금까지 조직학적 소견상 악성과 전암 병변이 많은 것으로 알려져 있다.⁶ Table 5에서 보듯이 상피내 병변의 소견이 42-83%에 달하며 임상적으로 40-68%는 조직 검사 결과가 high grade lesion에 준하는 병변으로 알려져 있다.^{16,18,19,28, 29,30,31,32} 본 연구에서 AGUS 중에서 조직 검사를 실시한 결과 9예 중 6예(67%)는 자궁 경부염(cervicitis)였고, CIN 2가 1예(11%), CIN 3가 1예(11%)이었으며 자궁내막암(endometrial carcinoma)가 1예(11%)에서 진단되었다. 조직검사를 실시한 경우가 9예에 불과하지만 ASCUS 군과 AGUS 군의 조직 검사결과를 비교한 경우 AGUS군에서 CIN 2이상의 병변이 의미있게 많은 것으로 나타났다($P=0.043$).

또한 본 연구에서 AGUS의 4예에서 자궁 경부 세포진 재검상 정상(WNL) 판정을 받고 조직 검사를 실시하지 않았다. 그러나 김(1998)등의 연구에서도 보듯이 재검상 정상이 나온 경우에도 조직검사에서도 고등급의 편평 상피내 병변(HSIL)과 미세 침윤성 선 상피 세포암(microinvasive adenocarcinoma), 자궁 내막의 과증식(endometrial hyperplasia)의 소견을 확인하였으며 AGUS의 재검진 소견이 정상이어도 결코 선 세포 이상이나, 편평 상피내 병변이 없다고 말할 수 없음을 보여주었다.¹⁹

AGUS로 진단된 경우 상당수가 편평 상피 세포(squamous cell) 이상을 동반하고 있는 것으로 알려져 있으며 Gary(1997)등의 연구에서도 AGUS의 조직 검사상 악성변화의 26%만이 선 상피세포 병변(glandular lesion)이었으며 상피세포 병변(squamous lesion)이 74%이었다. 또한 Christian(2001)등은 AGUS로 진단된 환자 중 35세 이하일 때 50세 이상인 환자보다 조직학적 검사상 상피세포 병변(squamous lesion)이 많았으며($P<0.00001$), 50세 이상이때는 선 상피세포의 이상(glandular histologic abnormalities)의

비율이 훨씬 많은 것으로 나타났다.($P<0.00001$)^{6,33} 여러 연구에서 AGUS의 위험인자로 공통적으로 나타나는 것은 나이이며, Christian (2001) 등은 35세를 Koonings(2001)등은 45세 이상인 경우를 Anthony (2000)등은 35세 이상이고 질 출혈의 증상이 있는 경우를 AGUS의 고 위험군으로 보고 자궁 내막 조직 생검(endometrial biopsy)이 반드시 필요하다고 하였다.^{33,34,35}

ASCUS와 AGUS의 처치에 관해서는 아직도 논란이 많지만 지금까지 일반적으로 통용되는 치료 지침은 다음과 같다. American College of Obstetricians and Gynecologist(ACOG)에선 ASCUS의 경우 특별한 위험인자가 없고 추적 조사가 제대로 이루어질 경우 6개월 마다 재검을 시행하고 재검시 2회의 재검에서 연속해서 정상 소견일 경우 정규 선별 검사를 실시하고 만약 ASCUS 이상의 결과가 나오면 질 확대경 검사를 실시한다. 악성 변화의 ASCUS이거나 위험 인자를 가지고 있는 경우엔 즉시 질 확대경 검사를 실시하도록 하였다. 그러나 추적 관리 기간이 기어질수록 환자들이 병원에 오지 않기 때문에 6개월보다 더 짧은 기간에 추적 관리해야 하는 것이 현실이다.^{7,36}

AGUS의 경우는 American Society of Colposcopy and Cervical Pathology(ASCC)에서는 질 확대경 검사(colposcopy)와 자궁 경관 및 자궁 내막 소파술(endocervical curettage)을 시행할 것을 추천하고 있다.³⁷

최근에는 세포진 검사 외에 보조적인 선별검사로 HPV DNA검사(인 유두종 바이러스 검사)의 효율성에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. The World Health Organization(WHO)와 the International Agency for Research on Cancer에서도 HPVs 16번과 18번을 자궁경부암의 발암물질(carcinogen)로 공식적으로 인정하였으며 자궁 경부암의 95%이상에서, 또한 high grade CIN lesion의 75-95%가 HPV DNA검사 양성인 것으로 알려져 있다.³⁸ HPV 감염은 일생동안 지속되는 감염(lifelong infection)이 아니며 Hildesheim(1994)등이 608명의 HPV 양성인 여성을 대상으로 한 연구에선 12개월후 70%의 여성이 HPV PCR상 음성이 되었고 24개월후에는 91%의 여성이 음성이 되었다. 또한 감염의 지속되는 비율이 24세 이하에서의 32%보다 30세 이상에서 65%로 더 높았

음을 보여주었다.^{7,39} 남(1997)등은 ASCUS가 반응성 경과(favoring reactive)인지 종양성 경과(favoring CIN)인지에 따라 전자이면 3개월마다 2회의 재검을 시행하고 후자이면 HPV DNA 검사를 실시하여 결과가 음성이면 3개월마다 재검하고 양성이면 질 확대경을 실시하도록 권유하고 있다.¹¹ 반면 Raymond (1999)등의 연구에선 HPV DNA검사가 HPV의 유병율이 높은 지역에선 검출율(detection rate)을 10-15% 정도밖에 높이지 못하면서, 비용은 2배 이상 증가시키며 특이도(specificity)는 오히려 감소시키기 때문에 선별 검사로서의 효율성이 떨어지며 HPV 검사는 제한되어야 한다고 이야기 하고있다.⁹

이렇게 HPV DNA검사는 아직도 논란이 많은 분야이며 이에 대한 최근의 경향은 다음과 같다.

첫째, HPV DNA 감염 검사는 경계성의 혹은 정도의 이핵 세포진(borderline/midly dyskaryotic smears)의 소견을 보이는 경우 가장 유용하며 특히 이때 high risk type이 양성일 경우 30세 이상은 즉시 질확대경 검사를 실시한다

둘째, HPV DNA PCR 방법과 Hybrid Capture II는 high grade CIN에 대해 자궁경부 세포진 검사보다도 더 높은 예민도를 가진다.

셋째, HPV 검사는 자궁경부 세포진 검사보다 더 낮은 특이도(specificity)를 가진다. 위양성율(False positive rate)이 35세이상의 여성에선 3-10%이며 더욱 젊은 여성일수록 위양성율은 더욱 증가한다.

넷째, HPV 검사를 일차적인 선별 검사로 하고자 하는 것에 대해서는 아직 더욱 많은 연구가 필요하다.

다섯째, HPV 검사가 고등급 편평 상피내 병변(high grade CIN)이나 국소적인 암병변의 완전 절제 시술을 받은 환자에서 추적관리시 그 역할이 유용할수 있다. 즉 치료후 1년 뒤 HPV 검사가 음성이 된 여성은 일반적인 정규 선별검사로 추적 관리할 수 있다.³⁸

그 외에도 비용-효율적인 면이나 자궁 경부 세포진 검사의 새로운 검체조작과 자동 판독법의 정확도를 높이는 보조 수단으로의 활용, 평소 정기 검진을 받지않는 여성에서의 자가 진단법으로의 활용등 앞으로 더 많은 연구가 필요한 부분들이 있다. 본 연구에서는 ASCUS를 진단받은 환자에서 HPV DNA검사가 활발히 이루어지지 못했기 때문에 통계

적으로 의미있는 수치를 도출하지 못하였다.

지금까지 사용되고있는 HPV 검사법 중에서 가장 최적의 검사법은 Southern blot이지만 많은 기관에서 Polymerase Chain Reaction(PCR)이 사용되고 있다. HPV PCR을 사용시 우선 HPV 선별 검사를 한 뒤 양성이면, 고 위험군 16, 18번을 감별하기 위해 HPV DNA testing을 실시하도록 한다. HPV PCR은 매우 예민하며 간단하고 신속한 검사이지만 가양성(false positive)율이 높다는 단점이 있다. 따라서 2세대 염색체 혼성 검사(second generation hybridization)인 Hybrid capture system은 PCR만큼 예민하면서도 가양성율을 낮추어 사용이 증가되고 있다. Hybrid capture system은 5개의 저위험군 HPVs와 9개의 고 위험군 HPVs를 탐지할수 있다.

결론적으로 말하면 ASCUS를 진단받은 여성중 종양성 경향(favoring SIL)이거나, 환자의 나이가 35 세이하인 경우, 20세 이전에 성생활을 시작하고 혹은 추적관리가 어려울 경우 등의 위험인자를 가진 환자는 즉시 질확대경검사를 시행한다. 그 외의 반응성 경과의 ASCUS(favoring reactive)의 경우 HPV 선별검사를 하여 양성이면 HPV DNA testing을 실시하여 고위험군 HPV가 양성이면 질 확대경 검사를 실시하고 음성이면 반복 세포진 검사를 실시하여 다시 ASCUS 이상의 소견을 보이면 질확대경 검사를 실시하고 2회이상 정상이면 그 후에는 정규 선별 검사를 시행하여야 할 것이다. AGUS의 경우는 진단 후 바로 질 확대경 검사(colposcopy)와 자궁 경관 및 자궁 내막 소파술(endocervical curettage)을 실시하여야 한다.

- 참고 문헌 -

- Kristine MZ, Alexander WK. Screening for gynecologic cancer. Medical clinics of North America 1999;83: 1467-1487
- Melamed MR, Fleihnger BJ. Non-diagnostic squamous atypia in cervico-vaginal cytology as a risk factor early neoplasm. Acta Cytol 1976;20:108-110
- Nikos PV, Katherine GD, Edward EW, et al. Clinical significance of the qualification of atypical squamous cells of undetermined significance: An analysis on the basis of histologic diagnosis. Am J Obstet Gynecol 2000;182:885-890
- 김찬주 · 최은아 · 노덕영 · 신진웅 · 박종섭 · 배석년 등. 자궁경부 비정상 세포진(ASCU-LSIL)의 임상적 의의와 그평가. 대한 산부회지 1997;40:349-359
- Marsha LW, David LR, Mary AP, William JF: Atypical Squamous Cells of undetermined Significance : Correlative Histologic and Follow-up Studies From an Academic Medical Center. Cytopathol 1997;16:1-7
- Gary LE, Kenneth BS, Martha AW, Pamela SP, CT, Michael TM. Biopsy findings in five hundred thirty-one patients with atypical glandular cells of uncertain significance as defined by the Bethesda system. AM J Obstet Gynecol 1997;177:1188-1195
- William JL, Jan J, Steven SW. Testing for high risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. AM J Obstet Gynecol 2000;182:860-865
- Davey DD, Nashkin S, Nielsen ML, Kline TS. Atypical squamous cells of undetermined significance: inter-laboratory comparison and quality assurance monitors. Diagn Cytopathol 1994;11:390-395
- Raymond H, Eruvin A. Is human papillomavirus testing of value in clinical practice? Am J Obstet Gynecol 1999;180:1049-1053
- Kaufman RH. Atypical Squamous Cells of undetermined Significance and low grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic criteria and management. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1120-1128
- 남주현 · 김중혁 · 공경엽 · 허주령 · 김용만 · 김영탁 등. ASCUS, AGUS 및 LSIL의 처치에관한 연구. 대한 산부회지 1997;40:1436-1449
- Taylor RR, Guerrieri JP, Nash JD, et al. Atypical cervical cytology: Colposcopic follow-up using the Bethesda system. J Reprod Med 1993;38:443-447
- Davey DD, Nielsen ML, Rosenstock W, et al. Terminology and specimen adequacy in cervicovaginal cytology. The college of American pathologists intralaboratory comparison program experience. Arch Pathol Lab Med 1992;116:903-909
- 김의정 · 홍성란 · 김의정 · 박종숙 · 김계현 · 임경호등. Bethesda system에 의한 atypical cells of undetermined significance의 평가. 대한 세포병리 학회지 1993;4: 81-89
- 황연희 · 양정미 · 김현주 · 김미란 · 김정혜 · 이은희. ASCUS 및 AGUS의 임상적 평가 대한 산부회지 1999;42:1502-1507
- Goff BA, Atanasoff P, Brown E, Muntz, HG, Bell DA, et al. Endocervical glandular atypia in Papanioliou smears. Obstet Gynecol 1992;79:101-104
- Kenndy Aw, Sulmieri SS, Wirth SL, Tuason LJ. Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervical

- cytology screening. *Gynecol Oncol* 1996;63:14-18
18. Rabb SS, Isacson C, Layfield LJ, Lenel C, Slagel DD, Thomas PA. Atypical glandular cell of undetermined significance: Cytologic criteria to separate clinically significant from benign lesions. *Am J Clin Pathol* 1995;104:574-582
19. 김태진 · 김희숙 · 박종택 · 박인수 · 홍성란 · 박종숙 등. Clinical Evaluation of Follow-up Methods and Results of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance Detected on Cervicovaginal Pap Smears. *Gynecol Oncol* 1999;73:292-298
20. 이영호 · 나창수 · 이봉구. 자궁내막선암의 임상병리학적 고찰. 대한 산부회지 1988;31:805-816
21. 박찬규. 한국 여성의 침윤성 자궁경부암. 대한 산부회지 1986;29:617-641
22. Mary FL, Christina C. Qualification of atypical squamous cells of undetermined significance in an independent laboratory: Is it useful or significant? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:421-429
23. Selvaggi SM, Haefner HK. Reporting of atypical squamous cells of undetermined significance on cervical smears: is it significant? *Diagno Cytopathol* 1995;13:352-356
24. Ghoussoub RA, Rimm RL. Degree of dysplasia following diagnosis of atypical squamous cell of undetermined significance is influenced by patient history and type of follow-up. *Diagno Cytopathol* 1993;9:423-429
25. Gamal HE, Jennifer NL, Sharon LM, Ann M. Significance of atypical squamous cells of undetermined significance on Thinprep Papanicolaou Smears. *Gynecol Oncol* 2000;79:44-49
26. Shephred JC, Fried RA. Preventing cervical cancer: The role of the Bethesda system. *Am Fam Physician* 1995;51:434-439
27. March HK, Cindy GK, Louis B, Philip L, Jonathan MN, Kim YB. Incidence and predictors of Cervical Dysplasia in Patients with Minimally Abnormal Papanicolaou Smears. *Obstet Gynecol* 1998;92:356-359
28. Bose S, Kannan V, Klines TS. Abnormal endocervical cells: Really abnormal? Really endocervical? *Am J Clin Pathol* 1994;101:708-713
29. Curie MM, Cason Z, Baliga M, Lemos LB. The significance of atypical glandular cells on Papanicolaou smears; on 8 year follow-up study. *Acta Cytol* 1994;38:810-816
30. Noumoff JS. Atypia in cervical cytology as a risk factor for intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:628-631
31. Van Aspert-van Erp AJM, Vant Hof-Grooteboer AB, Brugal G, Vooijs GP. Endothelial columnar cell intraepithelia neoplasia II Grades of expression of cytomorphologic criteria. *Acta Cytol* 1995;39:1199-1215
32. Lee KR, Manna EA, John TS. Atypical endocervical glandular cells: accuracy of cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol* 1995;13:202-208
33. Christian SG, Mary W, William C. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:64-69
34. Anthony BC, Robert EB, Lisa MK, Ann W, Leo DL. The significance of atypical glandular cells on routine cervical cytologic testing in a community-based population. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1278-1282
35. Koonings, Paul P, James H. Evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance: Is age important? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1457-1461
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cytology evaluation and management of abnormalities. Washington; The college;1993:p1-8
37. Cox JT. ASCCP Practice guidelines: management of glandular abnormalities in the cervical cancer. *J Lower Genital Tract Dis* 1997;1:41-45
38. J Cuzick, P Sasieri, P Davies, J Adams, C Normand, A Frater, et al. A systematic review of the role of human papilloma virus(HPV) testing within a cervical screening programme: Summary and Conclusions. *Br J Cancer* 2000;83:561-565
39. Hildesheim A, Schiffman MF, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T et al. Persistence of type -specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994;169:235-240

= 국문 초록 =

목 적 : 본 연구는 ASCUS와 AGUS의 임상적 의의를 평가하고자 실시하였다.

연구방법 : 1998년 3월 1일부터 2000년 12월 31일까지 영동 세브란스 병원 산부인과 교실에서 실시한 세포진 검사상 ASCUS로 진단된 244예와 AGUS로 진단된 23예에 대한 의무기록 및 병리검사 결과를 중심으로 후향적인 연구를 실시 하였다.

결 과 : 본원에서 2년간 시행한 세포진 검사상 그 비율이 ASCUS는 1.3%(258예)이고 AGUS는 0.1%(23예) 이었다. ASCUS를 진단후 89예에서 조직검사를 시행하였고 그중 68예(74.4%)가 자궁 경부염증, 2예(2.2%)의 과각화증(hyperkeratosis), 1예(1.1%)의 condyloma, 9예(9.9%)의 CIN 1, 5예(5.5%)의 CIN2, 1예(1.1%)의 CIN 3, 2예(2.2%)의 미세 침윤성 자궁경부암, 1예(1.1%)의 자궁 경부 선암이 진단되었다. AGUS를 진단후 9예에서 조직검사를 시행하였고 그중 6예(66%)가 자궁 경부염증, 1예(11%)의 CIN2, 1예(11%)의 CIN 3, 1예(11%)의 자궁 내막암이 진단되었다.

결 론 : AGUS와 ASCUS로 진단된 환자 중 종양성 경과의 ASCUS(favoring SIL)로 진단된 경우가거나 35세 이하의 젊은 환자인 경우와 20세 이전에 성 생활을 시작한 과거력이 있는 고위험군의 경우, 질 확대경 검사를 실시해야 하며 그 외의 반응성 경과의 ASCUS(favoring reactive)의 경우 HPV 선별검사를 하여 양성이면 HPV DNA testing을 실시하여 고위험군 HPV가 양성이면 질 확대경 검사를 실시하고 음성이면 반복 세포진 검사를 실시한다.

중심 단어 : ASCUS, AGUS