

자궁경부 세포진검사에서 ASCUS와 LSIL로 진단된 환자의 임상적 의의와 처치

동아대학교 의과대학 산부인과학교실, *병리학교실
이광현 · 전효정 · 김지현 · 차문석 · 제구화 · 나서희*

Clinical Significance and Management of ASCUS and LSIL

Kwang Hyun Lee, M.D., Hyo Jeong Jun, M.D., Ji Hyun Kim, M.D.,
Moon Seok Cha, M.D., Goo Hwa Je, M.D., Sur Hee Rha, M.D.*

Department of Obstetrics and Gynecology,

**Department of Pathology Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea*

Objective : To evaluate the clinical significance and management of patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) and Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL).

Methods : Pathologic reports of 5752 patients who have underwent cervical Pap smear screening were reviewed at Dong-A university hospital from November 2000 to February 2002. Cytologic diagnosis was classified by the TBS.

Of these patients, 63 women with ASCUS and LSIL were followed by repeat Pap smear, colposcopy-directed punch biopsy, cone biopsy and hysterectomy.

Results : The rate of abnormal cytology was 4.2%, with 1.1% of ASCUS, 0.1% of AGUS, 1.1% of LSIL, 1.1% of HSIL, and 0.8% of SCC. The ratio of ASCUS/SIL was 1.97.

Of the 35 patients who had a cervical cytologic diagnosis of ASCUS, 9 patients (25.8%) were above dysplasia, 25 (71.4%) were normal or benign changes, and 1 (2.8%) was ASCUS.

The 62 cases had diagnosed LSIL by TBS. Of these patients, 28 cases were follow up with repeat smear and/or cervical biopsy. They showed WNL or BCC in 15 cases (53.5%), chronic cervicitis in 3 (10.7%), ASCUS in 1 (3.6%), CIN I in 1 (3.6%), koilocytic atypia in 1 (3.6%), condyloma in 1 (3.6%), and LSIL in 6 (21.4%).

Conclusion : Most of ASCUS or LSIL revealed negative for malignancy, usually conservative management such as repeat Pap smear is desirable.

But this study showed that a cytologic diagnosis of ASCUS was associated with SIL and cancer in one fourth. So further active management such as colposcopic directed biopsy is required.

Key words : TBS, Pap smear, ASCUS, LSIL

서 론

자궁경부암은 세계적으로 두 번째로 여성에게 흔한 암이며 국내에서도 위암, 유방암에 이어 10.6%를 차지하여 세 번째의 발생빈도를 보이는 여성생식기 암이다.¹

1941년 Papanicolaou가 처음으로 자궁경부의 세포

학적 검사를 위한 자궁 경부 세포진검사(Pap smear)를 발표한 이후 Pap smear가 가지는 높은 위음성률에 대한 문제점과 병리의사에 따라서 조금씩 진단에 차이가 있어 여러 차례에 걸쳐 보완이 이루어져 왔다. 이에 1988년 NCI에서는 The Bethesda System (TBS)을 제안하였는데 이것은 과거에 사용되었던 여러 가지 분류법의 문제점을 보완하기 위해 제안된 방법으로 인

두유종 바이러스(HPV)가 자궁경부암의 병인론에 중요한 역할을 한다는 점에 근거한 좀 더 엄격한 진단과 치료를 고려한 분류법이다. 이 system의 가장 큰 특징은 검체의 적합성 여부가 주요부분으로 부각되었으며 그 분류도 서술적인 용어를 사용함으로써 임상가의 조직학적 진단과 연계하기에 편리하고 자궁경부의 전암성 병변을 크게 2가지로 나누어 악성으로 전환할 잠재력이 큰 고등급 편평 상피내 병변(High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL)과 상대적으로 가능성이 적은 저등급 상피내 병변(Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL)으로 나누었으며 이 이외의 명확하지는 않으나 비정형적인 상피세포나 선상피세포의 이상을 Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)나 Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS)로 표기하도록 하였다라는 점이다.

그러나 이러한 여러 가지 노력에도 불구하고 TBS 중 특히 ASCUS가 가지는 진단기준 및 임상적 의미는 아직 모호한 상태로 남아 있어 그 처치에 많은 논란이 있으며 LSIL로 진단된 경우 또한 얼마나 적극적으로 관리하여야 하는지에 대한 이견이 있다. 본 저자는 동아대학교 병원에서 실시한 자궁경부 세포진검사에서 ASCUS와 LSIL로 진단된 환자를 대상으로 하여 그 빈도 및 재검 소견과 조직학적 소견을 분석하여 이들이 가지는 임상적 의미와 처치에 대해 고찰해 보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

연구 대상은 2000년 11월부터 2002년 2월까지 동아대학교 병원을 내원하여 자궁경부 세포진검사를 실시한 5752명 중 ASCUS로 진단된 64명과 LSIL로 진단된 62명, 총 126명을 대상으로 의무기록을 통한 후향적 연구를 시행하였으며 이중 추적관찰이 가능하였던 ASCUS 35명, LSIL 28명의 환자를 중심으로 하였다.

2. 연구 방법

자궁경부 세포진검사를 위해 질경을 삽입하여 확장시킨 후 brush를 사용하여 시행하였으며 자궁 외경부 squamous-columnar junction과 자궁경부내로 삽입하여 세포를 채취한 후 슬라이드에 도말하여 즉시 95%

ethyl alcohol액에 고정하여 병리과로 보내졌다. 통상의 Pap stain으로 염색된 슬라이드는 5명의 병리 전문의에 의하여 1988년 제정된 TBS의 기준에 의해 판독되었다.

ASCUS 및 LSIL로 진단된 환자 중 추적관찰을 위해 반복 세포진검사, 질 확대경하 조준생검, 전자궁적출술 등을 실시하여 그 결과를 초기 세포진검사와 비교하였다.

결 과

1. ASCUS와 LSIL의 판독 빈도

2000년 11월부터 2002년 2월까지 자궁경부 세포진검사를 시행하였던 환자 5752명 중 TBS에 의해 Within Normal Limit (WNL)로 진단 받은 경우는 1680명 (29.2%), Benign Cellular Change (BCC) 3828명(66.6%), Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) 64명(1.1%), Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS) 6명(0.1%), Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL) 62명 (1.1%), High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) 64명(1.1%), Squamous Cell Carcinoma (SCC) 48명(0.8%)이었다(Table 1).

Table 1. Cytologic diagnosis by TBS

Diagnosis	No. of patients (%)
Within Normal Limit (WNL)	1680 (29.2)
Benign Cellular Change (BCC)	3828 (66.6)
Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)	64 (1.1)
Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS)	6 (0.1)
Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)	62 (1.1)
High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)	64 (1.1)
Squamous Cell Carcinoma (SCC)	48 (0.8)
Total	5752 (100)

전체 진단 중 ASCUS와 LSIL의 비율은 각각 1.1%

이었으며 ASCUS/SIL ratio는 1.97이었다.

ASCUS와 LSIL로 진단된 환자의 평균연령은 49.0세와 43.3세였으며 ASCUS에서는 41-50세, LSIL은 31-40세 사이에서 가장 높은 빈도를 보였다. ASCUS로 진단된 환자 중 질적인 분류가 이루어진 경우는 53명으로 이중 27명이 반응성으로 추정되었고 26명이 중앙성으로 추정되었다.

2. ASCUS, LSIL로 진단 받은 환자의 추적 관찰 결과

1) 추적 관찰 방법

초기 세포진검사상 ASCUS나 LSIL로 진단된 환자 중 인두유종 바이러스 감염이 의심되는 경우에 부가적으로 고위험도 인두유종 바이러스에 대한 선별검사를 시행하였다.

육안적으로 특이 소견이 없는 경우에는 반복 세포진검사만을 시행하였고 이상 소견이 관찰되는 경우에는 추가적으로 질확대경을 통해 비정상 소견이 있는 경우 조준생검을 실시하여 이중 CIN II 이상의 병변에 대하여 원추절제술을 시행하였다.

원추절제술상 CIN II 이상의 병변이 있거나 자궁근종이 동반되어 수술의 적응증이 되는 경우에 전자궁적출술을 시행하였다(Table 2).

Table 2. Reevaluation method of ASCUS/LSIL

Method	ASCUS	LSIL
HPV DNA test	19	21
Repeat Pap smear only	20	21
Colposcopy	27	11
Punch Biopsy	10	5
Cone Biopsy (LEEP)	6	0
TAH	6	2
Total	82	58

2) ASCUS

ASCUS로 진단 후 추적관찰이 가능하였던 경우는 35명으로 자궁경부 세포진 검사를 다시 시행하였던 경우는 모두 24예였으며 이들 재검의 결과는 ASCUS 1예(4.2%), WNL 8예(33.3%), BCC 12예(50.0%), LSIL 1예(4.2%), HSIL 2예(8.3%)였다(Table 3).

Table 3. Repeat cytology results of ASCUS and LSIL

Diagnosis	ASCUS	LSIL
	No. of patients (%)	No. of patients (%)
WNL	8 (33.3)	9 (36.0)
BCC	12 (50.0)	8 (32.0)
ASCUS	1 (4.2)	1 (4.0)
AGUS	0 (0.0)	0 (0.0)
LSIL	1 (4.2)	7 (28.0)
HSIL	2 (8.3)	0 (0.0)
SCC	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	24 (100)	25 (100)

19예에서는 고위험도 인두유종 바이러스 DNA를 검사하였는데 이중 1예에서만 Type 16 양성의 결과를 보였다.

ASCUS 환자 중 질확대경 검사 상 이상 소견이 의심되어 조준생검을 시행하거나 원추절제술, 전자궁적출술 등을 통하여 조직검사 결과를 알 수 있었던 경우는 15예로 상피세포 화생 1예, 만성 자궁경부염 7예, CIN I 1예, CIN II 1예, CIN III 1예, CIS 3예, 자궁경부암 1예였다(Table 4).

Table 4. Histologic outcome of ASCUS and LSIL

Diagnosis	ASCUS	LSIL
	No. of Patients	No. of Patients
Squamous metaplasia	1	
Chronic cervicitis	7	3
Condyloma		1
Koilocytic Atypia		1
CIN I	1	1
CIN II	1	
CIN III	1	
CIS	3	
Cx. Ca.	1	
Total	15	6

CIN II 미만의 저등급 병변이거나 동반된 부인과

질환이 없어 원추절제술이나 전자궁적출술을 시행하지 않은 ASCUS 환자를 경과 관찰 시 정상 혹은 양성 세포변화 17예(68.0%), 여전히 ASCUS로 진단된 경우가 1예(4.0%), 만성 자궁경부염 4예(16.0%), CIN I 1예(4.0%), LSIL 2예(8.0%)였다(Table 5).

Table 5. Follow Up outcome of ASCUS and LSIL

Diagnosis	ASCUS	LSIL
	No. of Patients (%)	No. of patients (%)
WNL	7 (28.0)	8 (30.7)
BCC	10 (40.0)	7 (26.8)
ASCUS	1 (4.0)	1 (3.9)
Chronic Cervicitis	4 (16.0)	1 (3.9)
CIN I	1 (4.0)	1 (3.9)
Koilocytic atypia		1 (3.9)
Condyloma		1 (3.9)
LSIL	2 (8.0)	6 (23.0)
Total	25 (100)	26 (100)

그리고 부가적으로 질적 분류가 이루어진 환자들 중 경과를 알 수 있었던 경우는 반응성으로 추정되는 경우가 12예, 종양성으로 추정되는 경우가 11예였는데 반응성으로 추정되는 경우에는 정상으로 회귀된 경우가 6예, 만성 자궁경부염 2예, CIN I 1예와 LSIL, CIN III, SCC으로 진행한 경우가 각각 1예씩이었으며 종양성으로 추정되는 경우에는 정상 4예, 여전히 ASCUS인 경우 1예, 상피세포 화생 1예, 만성 자궁경부염 3예와 LSIL, CIS로 진행한 경우가 각각 1예씩이었다.

3) LSIL

이들 68명 중 세포진검사에서 인두유종 바이러스 감염의 소견을 보인 경우는 모두 37예로 이들 중 21예에서 인두유종 바이러스 DNA검사를 시행하였는데 2예에서 type 16 양성의 결과를 보였다.

반복 세포진검사를 실시하였던 25예의 재검 결과는 WNL 9예(36.0%), BCC 8예(32.0%), ASCUS 1예(4.0%), LSIL 7예(28.0%)였다(Table 3).

조준생검 및 동반되는 부인과 질환으로 전자궁적출술을 시행하여 조직검사가 이루어진 6예에서의 결

과는 만성 자궁경부염 3예, condyloma 1예, koilocytotic atypia 1예, CIN I 1예였다(Table 4).

초기 세포진검사에서 LSIL로 진단된 환자 중 조직학적 검사 없이 추적관찰만을 시행한 26명의 결과는 정상 혹은 양성 세포변화 15예(57.5%), ASCUS 1예(3.9%), 만성 자궁경부염 1예(3.9%), CIN I 1예(3.9%), koilocytosis 1예(3.9%), condyloma 1예(3.9%)였고 여전히 LSIL인 경우가 6예(23.0%)로 HSIL 이상의 고등급 병변으로 진행이 되는 예는 없었다(Table 5).

고 찰

The Bethesda System (TBS)은 과거에 사용되었던 Pap smear의 분류가 가졌던 문제점을 보완하기 위해 1988년 12월 미국의 National Cancer Institute (NCI)에서 제정되었는데 이 분류에서는 종래의 형태학적 구분에 의한 CIN 분류법 대신 생물학적 성상에 따라 자궁경부의 상피내 병변을 LSIL과 HSIL로 나누고 그 외의 명확하지는 않지만 이상이 있다고 판단되는 비정형세포를 ASCUS로 분류하여 사용하였다. 그 이후 1991년 4월 개정된 TBS에서는 비정형 세포를 다시 ASCUS와 AGUS로 세분하여 전자에서는 편평상피세포의 비정형을, 후자에서는 자궁내 경관 내지는 자궁내막의 선상피세포의 비정형을 포함하도록 하였다. 하지만 이러한 TBS를 적용함으로써 생기는 책임소재에 대한 혼란, 인두유종 바이러스 감염에 의한 koilocytotic atypia를 상피세포이상으로 간주함으로써 생기는 과잉치료 등은 여전히 문제점이며 특히 ASCUS로 진단되는 빈도가 증가하여 이에 대한 관리에 혼선이 생길 수 있다는 것이 해결해야 할 숙제로 남아 있어 영국 등 일부 유럽국가들에서는 여전히 이 시스템을 받아들이지 않고 있다. 또한 TBS를 채택하고 있는 병리학자와 임상 의사들 사이에서도 논란이 되어 왔는데 반대의 이유 중 가장 중요한 것은 ASCUS의 빈도가 너무 높다는 것과 인두유종 바이러스 감염에 의한 세포변화와 더불어 과거 CIN I으로 분류되던 것을 LSIL로 통합하여 분류함으로써 과잉진단과 과잉치료의 가능성이 높아진다는 것이며 일부 학자들은 인두유종 바이러스 감염과 CIN I은 구별되어야 한다고 주장하였다.² 따라서 TBS에 의해서 생기는 진단과 치료, 환자의 추적관찰에 따른 여러 가지 혼란을 보완하기 위해 1994년 TBS기준위원회에서는 세포병리 의사의 책임을 강조하여 ASCUS로 진단이 되

는 경우 이를 반응성으로 추정되는 경우와 종양성으로 추정되는 경우로 나누어 기술하도록 함으로써 ASCUS의 질적인 분류를 하도록 하였지만 이러한 노력에도 불구하고 ASCUS가 가지는 의미는 아직 완전히 확립되어 있지 않아 여전히 이에 대한 대처가 임상 의사에 따라 조금씩 차이를 보이고 있다.

이러한 TBS의 약점을 보완하기 위하여 최근 TBS 2001이 제시되었는데 종래의 분류법과의 가장 큰 차이점은 이전에 'Within Normal Limit'나 'Benign Cellular Change'로 진단되었던 것이 하나의 진단범주인 'Negative for malignancy'로 통합되었으며 그 이외의 상피세포 이상을 편평상피세포와 선상피세포 이상으로 나누어 기술하도록 하였고 ASCUS에 대해서는 주관적인 해석, 낮은 재현성, 방어적 진단으로 인한 일관성 없는 치료방침 등의 문제로 인해 삭제하여야 한다는 의견도 있었으나 아직 이 항목을 삭제할 수 있을 만큼의 충분한 경험이나 뒷받침할 만한 자료가 축적되지 않았다는데 의견이 모아져 조금 더 단순화된 분류를 하여 과거의 ASCUS 대신에 'Atypical Squamous Cell (ASC)'의 용어를 사용하여 SIL을 의심할 만한 세포학적 변화가 있지만 양적으로나 질적으로 결정적인 해석을 하기에는 불충분한 경우로 정의하고 있다. 또 ASC는 이분화 하여 ASC-US와 ASC-H로 사용하도록 하였는데 ASC-US는 세포학적 검사로는 SIL을 시사하나 SIL로 진단을 내리기에는 미흡한 상태로 과거 TBS II에서 사용하였던 ASCUS-FR (ASCUS favor reactive) 포함되었던 일부와 favor SIL로 진단된 대부분의 경우를 포함하며, ASC-H (Atypical Squamous Cells, cannot exclude HSIL)는 HSIL의 소견이 시사되나 HSIL로 결정적인 진단을 내리기 위한 소견이 미흡한 상태로 HSIL보다는 CIN II, III와의 연관성이 떨어지나 ASC-US에 비해서는 상대적으로 매우 높은 빈도로 CIN II, III와 연관될 수 있다고 하였으며 전체 ASC의 5-10% 미만으로 이루어지도록 권고하였다. 또한 자궁경부 선상피내암을 의심하는 경우에 종전의 AGUS에서 독립하여 Endocervical adenocarcinoma in situ로 진단하도록 하였다.^{3,4}

일반적으로 ASCUS라 함은 관찰되는 비정상세포가 반응성(reactive) 또는 재생성(reparative) 변화보다는 나쁘고 편평상피내 병변(squamous intraepithelial lesion, SIL)의 기준에는 양적, 질적으로 만족하지 못하는 경우로 1994년의 질적 분류에 따르면 정상 중간 편평세포(intermediate squamous cell)핵 크기의 2-3배의 핵 크

기와 더불어 핵 모양의 경미한 변화, 경미한 과색소성(hyperchromasia), 세포핵막의 경미한 불규칙성 등의 ASCUS 정의에 덧붙여 염색질이 번지거나 작은 핵소체가 존재하면 반응성경과로, 상대적으로 염색질이 깨지기 쉬운 상태 등으로 좋지 않거나 nuclear halo, multi-nucleation등의 인두유종 바이러스의 변화가 관찰되는 경우는 종양성경과로 나누도록 하였으나^{5,6} 전술한 바와 같이 개정된 TBS 2001에서는 ASC-US와 ASC-H로 구분하여 사용하도록 권고하고 있다.^{3,4}

과거의 Papanicolaou system에서의 class II에 해당되었던 condylomatous 또는 koilocytotic atypia는 TBS에서는 LSIL로 분류되며 atypia, benign atypia, inflammatory atypia, reactive atypia등은 benign cellular change로 지칭되어 ASCUS와 구분되어 사용한다.⁷

1992년 College of American Pathologist Inter-laboratory PAP Program에 따르면 각 실험실에서 ASCUS가 차지하는 비율은 평균 2.8%였으며 SIL로 진단되는 경우는 평균 2.0%, 그리고 ASCUS : SIL ratio는 1.3이었으며⁸ 이 중 10%에서는 ASCUS의 비율이 추천되는 기준을 초과한 9.0% 이상으로 높은 비율을 차지하였고 ASCUS로 진단되었던 경우를 추적 관찰하였을 때 10.3%에서 43%까지 상피세포의 이상이 있는 것으로 관찰되었으며 이중 6%는 HSIL이었다. Davey 등은 이 연구에서 각 실험실에 따라 ASCUS의 진단 기준이 다름을 지적하였으며 이 점을 보완하기 위해서는 ASCUS와 SIL의 비를 비교하는 것이 의미가 있다고 하여 이 비가 낮은 경우에는 ASCUS로 진단된 환자 중 추적관찰 상 SIL로 나올 확률이 상대적으로 낮는데 반해 이 비가 높을수록 더욱 높은 비율로 SIL이 나올 가능성을 예측할 수 있다고 하였다.²

NCI에서는 이러한 ASCUS의 빈도가 높아져 정확한 진단이 이루어지는 것을 예방하기 위하여 ASCUS의 진단은 전체 세포진 환자의 3-5% 이내로 할 것과 SIL의 2-3배가 넘지 않도록 권고하고 있는데 본 연구에서는 ASCUS의 비율이 1.1%에 불과하였고 ASCUS/SIL ratio도 1.97로 만족할 만한 수준이었다.

ASCUS의 자연경과에 대해서는 보고자에 따라 차이는 있으나 질확대경으로 추적 관찰한 결과 Taylor 등은 정상 세포진으로 회귀된 경우가 71%, 계속 ASCUS로 남아 있는 경우가 9%, LSIL로 진행이 14%, HSIL로 진행이 6%로 보고하였으며 Selvaggi 등은 각각 70%, 3%, 19%와 8% 등으로 보고하였고⁹ Alanen¹⁰ 등도 231명의 ASCUS환자를 대상으로 추적 관찰 결

과를 비교한 연구에서 정상 또는 양성 세포변화가 78.4%, 여전히 ASCUS로 진단된 경우가 11.3%, LSIL 6.5%, HSIL 9.3% 등으로 보고하여 본 연구의 ASCUS로 남아있는 경우가 2.8%, 정상 세포진으로의 회귀 71.4%, SIL 이상의 병변으로 진행 25.8%인 것과 비교하였을 때 이들 보고들과 비슷한 결과를 보였다. 하지만 육안적으로 침윤암이 관찰되는 1예에서 ASCUS로 진단되었는데 이 경우 과사가 심한 중양을 가진 환자였음을 감안 할 때 이는 검체의 적합성에 문제가 있었던 것으로 생각된다.

Lambert¹¹ 등은 종래에 Atypia로 진단되었던 경우와 TBS에 의해 ASCUS로 진단된 경우의 조직학적 결과를 비교하여 보고하였는데 이 보고에서 Atypia가 72.8%에서 정상 혹은 화생, 21.0%에서 LSIL, 6.2%에서 HSIL로 진행된 데 비해 ASCUS에서는 각각 81.3%, 14.3%, 4.4% 등이라고 하여 ASCUS가 과거 Atypia에 비해 SIL로 진행할 가능성은 더욱 낮다고 하였다.

그리고 ASCUS를 반응성과 중양성으로 추정되는 두 군으로 질적 분류를 하였을 때 그 자연경과에 있어서 차이를 보이고 있는데 Eltabbakh¹² 등은 반응성으로 추정되는 경우 8.6%에서 LSIL 이상의 병변으로 진행된 반면에 중양성으로 추정되는 경우에는 15%에서 LSIL 이상의 병변으로 진행되어 상대적인 위험도가 높으므로 좀 더 적극적인 처치가 필요하다고 하였으며 박¹³ 등의 연구에서도 반응성에서는 7.1%, 중양성에서는 60.3%에서 LSIL 이상의 조직학적 결과를 보여 중양성으로 추정되는 경우에는 즉각적인 조직 생검이 필요하다고 제시하였다. 하지만 본 연구에서는 대상 환자군의 수가 적어 유의한 차이를 보이지는 않았다.

ASCUS의 추적 관찰은 아직 확실하게 정립된 방법이 없지만 환자의 순응도나 검사의 민감도와 특이도, 검사의 비용, 효율성을 고려하여 여러 가지 방법이 사용되고 있다.¹⁴

1994년 NCI workshop에서 제시된 interim guideline에서는 크게 6가지의 원칙에 준하여 환자를 관리하도록 권유하고 있다.^{15,16}

첫째, 질확대경을 시행하지 않고 세포진검사만 반복적으로 시행하지는 것으로 첫 2년 동안 매 4-6달 간격으로 세포진검사를 실시하여 정상소견이 연속적으로 3회가 나오면 그 이후로는 매 1년마다 1회의 검사로 충분하고 만약 첫 2년의 검사에서 다시 ASCUS로 진단이 되는 경우에는 질확대경을 고려하는 것이다. 둘째, 심한 염증소견을 동반한 ASCUS

로 진단이 된 경우에는 2, 3개월 후에 재검을 해야 하는데 만약 chlamydia나 gonorrheal cervicitis나 Candida나 Trichomonas vaginitis 등과 같이 특징적인 감염소견이 있다면 이러한 감염에 대한 치료를 완료한 후에 재검사를 실시하는 것을 원칙으로 하되 진단이 내려지지 않은 감염에 대한 경험적 광범위 항생제 치료는 피하도록 하고 있다. 셋째, 호르몬 보충치료를 받지 않은 폐경기 여성일 경우에는 이들의 위축된 세포가 high nuclear-cytoplasmic ratio를 가진 parabasal cells의 양상을 보여 중양성 결과를 시사하는 것으로 생각될 수 있기 때문에¹⁷ 국소적인 estrogen 치료를 한 이후에 재검사를 실시하되 여기에서도 같은 소견을 보인다면 질확대경을 고려해야 하며 estrogen 치료는 재검을 하기 1주일 전에는 종료한다. 넷째, 중양성으로 추정되는 ASCUS로 진단이 된 경우에는 LSIL에 준하여 관리하도록 한다. 다섯째, ASCUS로 진단된 환자가 이전의 세포진검사서 비정상적인 소견이 있었거나 추적관찰에 있어서 순응도가 낮을 것으로 예상되는 경우는 고위험군으로 분류하여 바로 질확대경을 고려할 수 있다. 마지막으로 최근에는 세포진검사나 질확대경과 더불어 인두유종 바이러스검사와 cervicography 등의 보조검사를 활용하도록 한다는 것이다.

특히 인두유종 바이러스에 의한 감염이 있는 경우에 암 병변으로 진행할 가능성이 높다는 것은 여러 연구에 의해 입증된 바 HSIL 이상의 병변을 예측하는데 있어서 인두유종 바이러스 선별검사만을 단독으로 사용하였을 경우는 그 민감도가 74-93%에 이르고 자궁경부 세포진검사를 같이 병행할 경우는 91%에서 거의 100%까지 민감도가 높아진다고 한다.¹⁸ 특히 최근 NCI의 ASCUS/LSIL Triage Study에 따르면 인두유종 바이러스 선별검사는 LSIL보다는 ASCUS에서 보다 효과적인 보조검사로써의 가치가 있다고 하였다.^{16,19} 하지만 질확대경 검사의 경우 외국에 비해 훨씬 낮은 국내 의료수가를 감안한다면 ASCUS 환자의 관리나 치료방향을 결정하는데 보다 적극적으로 활용할 수 있을 것으로 여겨진다.

ASCUS로 진단이 된 환자에 있어서 그 진행경과를 예측할 수 있는 몇 가지 인자에 대한 연구가 이루어졌는데 Isabelle²⁰ 등은 ASCUS로 진단이 된 360명의 환자를 대상으로 한 연구에서 여러 가지 요인 중 나이, 교육정도, 흡연력, 결혼상태, 산과력, 첫 성교 시의 나이, 성교상대자의 수, condyloma의 과거력, 피임약의

복용력과 인두유종 바이러스 감염의 유무 등으로 나누어 후향적 연구를 시행한 결과, CIN I 이상의 병변으로 진단이 된 경우에 있어서 35세 이하의 연령군에서 2.3배, 최근의 흡연군에서 2.7배, 인두유종 바이러스 감염군에서 4.0배로 상대적 위험도가 높았으므로 이를 고위험군이라 하여 좀 더 세밀한 관찰이 요구된다고 하였고 Becker²¹ 등은 ASCUS로 진단된 환자의 역학 연구에서 세포내에서 인두유종 바이러스 DNA가 존재하거나 인두유종 바이러스 감염의 과거력이 있거나 또는 18세 이전에 성경험을 하는 경우에 있어서 ASCUS로 진단되는 상대적 위험도가 각각 1.57, 3.12, 1.70으로 이들 환자군에서는 보다 적극적인 주의가 필요하다고 하였다.

LSIL은 과거의 경증의 자궁경부 이형증 또는 CIN I과 koilocytotic atypia, condylomatous atypia로 진단되었던 여러 가지 병변을 포함하는 명칭으로 조직학적 소견 상 세포는 단독, 또는 판상으로 분포하며 주로 성숙된 표층세포에서 핵의 이상이 관찰되고 핵이 정상 중간세포 핵의 3배 이상의 크기이며 모양이 다양해지고 핵의 과염색상이 보이나 염색질은 균등히 분포하거나 섬세한 그물모양으로 보일 수 있고 핵소체는 뚜렷하지 않고 핵막은 약간 불규칙하며 핵주위 세포질의 공포(perinuclear halo)가 관찰되지만 세포질의 가장자리는 오히려 진하게 염색되는 특징을 보인다. 하지만 LSIL로 진단하기 위해서 가장 특징적인 세포 소견은 multinucleation, nuclear atypia with enlargement, koilocytosis의 셋 중 최소한 2가지 이상은 만족하여야 한다. 또 TBS에서는 인두유종 바이러스 감염에 의한 세포의 변화를 LSIL의 범주에 포함하고 있는데 인두유종 바이러스 감염을 진단하기 위한 조직학적 소견은 뚜렷하지 않은 염색질에 크고 과염색상을 보이며 판상의 핵을 가진 koilocytosis, 균등하고 치밀하며 orangophylic한 세포질을 가진 성숙된 상피세포를 보이는 dyskeratosis, parakeratotic cells과 binucleation이 존재할 때이다. 하지만 Schneider 등은 이러한 전형적인 koilocytosis와 dyskeratosis의 소견으로 인두유종 바이러스 감염을 진단하였을 경우 실제 hybridization을 이용하여 인두유종 바이러스 DNA를 확인하였을 때 양성으로 나오는 경우는 불과 15%에 지나지 않는다고 하였으며 본 연구의 결과 또한 세포진검사상 인두유종 바이러스 감염의 소견이 보여 인두유종 바이러스 DNA에 대한 검사를 실시한 21명 중 고위험도 HPV type 양성이 나온 경우는 2예에 불과하여 이러한 보고

와 일치하고 있으며 오히려 5가지의 비 전형적 진단 기준인 경미한 koilocytosis나 dyskeratosis, 과염색상의 핵인, binucleation이나 multinucleation과 뚜렷한 세포질로써 진단하였을 때 84%의 민감도를 보임으로서 인두유종 바이러스 감염에 대한 진단가치가 더욱 높다고 하였다.²

LSIL의 자연경과에 있어서는 암으로 진행할 가능성은 낮지만 CIN II나 CIN III로 진행되는 경우가 5%에서 40%까지 이르는 것으로 알려져 있고 반복 세포진검사와 질확대경 검사로 추적한 Nguyen²² 등의 연구에 의하면 9개월 뒤 78.3%에서는 자연 치유되었으며 18.2%에서는 변화가 없었으나 3.4%에서는 HSIL 이상의 병변으로 진행하였다고 보고하였으나 Saw²³ 등은 5년간의 추적관찰 결과 정상으로 회귀된 경우가 34%, LSIL로 지속된 경우가 55%이며 11%에서는 진행의 양상을 보였다고 하였고 남²⁴ 등도 LSIL환자의 조직학적 결과를 비교한 보고에서 CIN 이하의 저등급 병변으로의 회귀가 69.7%, CIN II 9.1%, CIN III 16.7%, 침윤성암 4.5%로 LSIL에서도 적극적인 처치가 요구된다고 하였다. 하지만 본 연구에서는 HSIL 이상의 고등급 병변으로 진행되는 예는 볼 수 없었는데 이는 대상 환자의 수가 작은 관계로 차이를 보이는 것으로 생각된다. 따라서 이들 보고들에서 LSIL의 대부분은 자연적으로 사라지는 양상을 보이지만 10% 이상에서는 진행경과를 보일 수 있으므로 이에 대한 주의가 요구된다고 할 수 있다. LSIL의 경우 추적관찰의 방법으로 Wright²⁵ 등은 ASCUS 혹은 LSIL로 진단된 398명의 환자를 대상으로 반복 세포진검사만으로 추적관찰을 했을 경우 조직검사 상 이형성증인 경우를 알아내는데 민감도 74%, 특이도 67%에 불과하여 CIN II나 III의 3분의 1은 발견하지 못하므로 반복 세포진검사만으로는 불충분하다고 하였으며 Boardman²⁶ 등은 LSIL로 진단받아 질확대경을 시행하였던 1064명을 대상으로 한 후향적 연구에서 CIN II나 III의 결과를 보였던 경우가 14.3%에 이르므로 LSIL의 모든 경우에 질확대경을 시행하는 것이 바람직하다고 하였다.

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)의 guideline²⁷에 따르면 LSIL환자의 관리는 ASCUS와 크게 다르지는 않는데 첫째, 반복 세포진검사만을 시행하는 것으로 그 방법은 ASCUS에서와 동일한데 후향적 연구에 의하면 침윤성 자궁경부암으로 진단 받은 환자 중 과거에 LSIL로 진단받은 경우가 매우 드물다는 것에 기초하고 있으며

Robertson²⁸ 등의 보고에 따르면 자궁경부암으로 진단 받은 68명의 환자 중 과거에 LSIL로 진단받은 경험에 있는 경우는 1경우에 불과 했다고 하여 이러한 사실을 뒷받침하고 있다. 그리고 최근 Agency for Health Care Policy Research는 세포진검사의 민감도가 51%에 불과하여 검사의 민감도가 높다고 할 수는 없지만 검사를 반복할수록 지속적 병변이나 고등급 병변을 발견하지 못할 위험도는 감소되어 3회 검사시에는 4%, 4회 검사시에는 1%까지 감소되는 것으로 생각된다.²⁹

두 번째는 LSIL로 진단된 모든 경우에 질확대경을 시행하여야 한다는 것인데 이 경우에는 병변의 정도에 대한 정확한 정보제공과 신속하게 치료방향을 결정할 수 있다는 장점이 있어 우리나라의 경우 권장할 만한 방법으로 생각되나 colposcopist에 따라 과잉진단으로 인한 불필요한 치료의 빈도가 증가할 가능성과 대부분의 LSIL이 자연치유의 경과를 따르기 때문에 불필요하게 질확대경을 시행하게 된다는 단점이 있다. 세 번째로는 인두유종 바이러스를 이용하는 것인데 고등급 병변의 85%에서 oncogenic HPV가 양성으로 나타나기 때문에 비교적 객관적이고 안전해 반복 세포진검사와 병행할 경우 민감도를 질확대경을 시행하는 경우만큼 향상시킬 수 있다. 하지만 젊은 연령 군에서는 인두유종 바이러스 양성의 빈도가 너무 높아 ASCCP에서는 30세 이하의 연령 군에서는 도움이 되지 않는다고 하였다. 네 번째는 'see and treat'의 개념으로 LSIL로 진단된 경우에는 즉각적인 LEEP (Loop electrosurgical excision procedure)를 시행하지는 것인데 환자의 순응도가 떨어지거나 추적관찰이 용이하지 않을 경우에 유효하기는 하지만 이러한 경우에 있어서도 질확대경상 CIN II, III나 명백히 암으로 의심이 되는 병변이 있다면 시행하여서는 안 된다.

결론적으로 대부분의 ASCUS/LSIL 병변이 자연적으로 치유되는 경과를 가지지만 소수에 있어서는 진행성 병변으로 발전할 수 있으므로 우리나라의 높은 유병률을 감안한다면 보다 적극적인 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Cancer Registration & Biostatistics Branch. National Cancer Center. Cancer Statistics in Korea 2000.
2. Kaufman RH. Atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: Diagnostic criteria and management. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1120-8.
3. Richart RM, Cox JT, Davey DD, Wright TC. Bethesda 2001: How the new Pap terminology will impact clinical practice. Contemporary Obstet Gynecol 2001; 10: 15-42.
4. Smith JH. Review Bethesda 2001. Cytopathology 2002; 13: 4-10.
5. Gatscha RM, Abadi M, Babore S, Chhieng D, Miller MJ, Saigo PE. Smears Diagnosed as ASCUS: Interobserver Variation and Follow-Up. Diagn Cytopathol 2001; 25: 138-40.
6. Anton RC, Ramzy I, Schwartz MR, Younes P, Chakraborty S, Mody DR. Should the Cytologic Diagnosis of "Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance" Be Qualified? Cancer (Cancer Cytopathol) 2001; 93: 93-9.
7. Syrjänen KJ. Management of Abnormal Pap Smears (MAPS): Implications of Terminology Used in Cytopathology. Journal of Lower Genital Tract Disease 2000; 4: 217-23.
8. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology Correlation with ASCUS and LSIL Cytology Diagnosis: An Argument to Ensure ASCUS Follow-Up That is as Aggressive as That for LSIL. Diagn Cytopathol 1999; 21: 292-5.
9. Gerber S, Grandi P, Petignat P, Mihaescu A, Delaloye JF. Colposcopic evaluation after a repeat atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) smear. Int J Gynecol Obstet 2001; 75: 251-5.
10. Alanen KW, Elite LM, Moliaro PA, McLachlin CM. Assessment of Cytologic Follow-Up as the Recommended Management for Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance or Low Grade Squamous intraepithelial Lesions. Cancer (Cancer Cytopathol) 1998; 84: 5-10.
11. Lambert B, Boivin Y, Lepage Y. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): clinical-cytological significance. Int J Gynecol Cancer 1999; 9: 329-32.
12. Eltabbakh GH, Lipman JN, Mount SL, Morgan A. Significance of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance on ThinPrep Papanicolaou Smears. Gynecol Oncol 2000; 79: 44-9.
13. 박창수, 노정수, 황종대, 주인숙, 송상용, 배덕수, 이 제호. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance 질적 분류의 임상적 의의에 대한 연구. 대한산부회지 1998; 41: 987-94.
14. Cox JT, Wilkinson EJ, Lonky N, Waxman A, Tosh R, Tedeschi C. ASCCP Practice Guidelines: Management Guidelines for the Follow-up of Atypical Squamous

- Cells of Undetermined Significance (ASCUS). *J Lower Genital Tract Dis* 2000; 4: 99-105.
15. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim Guidelines for Management of Abnormal Cervical Cytology. *JAMA* 1994; 271: 1866-9.
16. Walsh JM. Cervical Cancer: Developments in Screening and Evaluation of the Abnormal Pap Smear. *West J Med* 1998; 169: 304-10.
17. Flynn K, Rimm DL. Diagnosis of "ASCUS" in Women Over Age 50 Is Less Likely to Be Associated With Dysplasia. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 132-6.
18. Monsonego J. Role of HPV Testing in Secondary and Primary Screening of Cervical Neoplasia. *J Lower Genital Tract Dis* 2000; 4: 108-13.
19. Herbst AL, Pickett KE, Follen M, Noller KL. The Management of ASCUS Cervical Cytologic Abnormalities and HPV Testing: A Cautionary Note. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 849-51.
20. Bairati I, Morin C, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, Meisels A. Predictors of Concomitant Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with Newly Diagnosed Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. *J Lower Genital Tract Dis* 1999; 3: 239-44.
21. Becker E Jr, Edelweiss MI, Nonnenmacher B, Bozzetti MC. Prevalence and Epidemiologic Correlates of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance in Women at Low Risk for Cervical Cancer. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 276-82.
22. Nguyen HN, Nordquist SR. The Bethesda System and Evaluation of Abnormal Pap Smears. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 217-21.
23. Saw HS, Lee JK, Lee HL, Jee HJ, Hyun JJ. Natural History of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *J Lower Genital Tract Dis* 2001; 5: 153-8.
24. 남주현, 김종혁, 공경엽, 허주령, 김용만, 김영탁 등. ASCUS, AGUS 및 LSIL의 처치에 관한 연구. *대한산부회지* 1997; 40: 1436-49.
25. Wright TC, Sun XW, Koulos J. Comparison of Management Algorithms for the Evaluation of Women With Low-grade Cytologic Abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 202-10.
26. Boardman LA, Cooper AS, Peipert JF. Prevalence of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3 in Patients with ASCUS or LSIL. *J Lower Genital Tract Dis* 1996; 3: 196-200.
27. Cox JT, Massad S, Lonky N, Tosh R, Waxman A, Wilkinson EJ. ASCCP Practice Guidelines: Management Guidelines for the Follow-up of Cytology Read as Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *J Lower Genital Tract Dis* 2000; 4: 83-92.
28. Robertson AJ, Anderson JM, Beck JS, Burnett RA, Howatson SR. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1989; 42: 231-8.
29. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy Correlates of Abnormal Cervical Cytology Classified Using the Bethesda System. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 516-22.

국문초록

목적 : The Bethesda System에 따른 자궁경부 세포진검사에서 Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) 또는 Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)으로 진단된 환자를 대상으로 그 빈도 및 재검 소견과 조직학적 소견을 분석하여 이들이 가지는 임상적 의의와 처치에 관해 고찰해 보고자 하였다.

연구 방법 : 2000년 11월부터 2002년 2월까지 동아대학교병원을 내원하여 자궁경부 세포진검사를 실시한 5752명의 환자 중 ASCUS로 진단된 64명과 LSIL로 진단된 62명을 대상으로 하였으며 판독은 The Bethesda System (TBS)의 진단기준에 따랐고 이들 중 추적관찰이 가능한 ASCUS 35명, LSIL 28명을 중심으로 연구하였다.

결과 : 조사기간 동안 자궁경부 세포진검사를 받았던 5752명중 Within Normal Limit (WNL)로 진단받은 경우는 1680명, Benign Cellular Change (BCC) 3828명, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) 64명, Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS) 6명, Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL) 62명, High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) 64명, Squamous Cell Carcinoma (SCC) 48명 등이었으며 ASCUS와 LSIL의 비율은 각각 1.1%, ASCUS/SIL ratio는 1.97이었다.

ASCUS에서 추적관찰이 가능하였던 35명 중 반복세포진 검사나 조직학적 검사로 확인 시 다시 ASCUS인 경우는 1예(2.8%), 양성변화의 소견이 25예(71.4%), 이형성증 이상의 소견을 보인 경우는 9예(25.8%)였다.

추적관찰이 이루어진 28명의 LSIL환자의 추가적인 검사에서는 정상소견 15예(53.5%), ASCUS 1예(3.6%), 만성 자궁경부염 3예(10.7%), CIN I 1예(3.6%), koilocytosis 1예(3.6%), condyloma 1예(3.6%), LSIL 6예(21.4%)로 고등급 병변은 관찰되지 않았다.

결론 : 자궁경부 세포진검사에서 TBS 진단기준에 따른 ASCUS시 이형성증 이상의 소견으로 진행될 가능성이 25.8%에 달해 보다 적극적인 추적관찰과 검사가 필요하다고 생각한다.

중심단어 : TBS, 자궁경부 세포진검사, ASCUS, LSIL