대부종콜포회지 제9권 제3호 1998
Vol. 9, No. 3, Sep., 1998

자궁경부 세포진검사에서 Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS)로 진단된 환자의 추적 관찰 방법 및 결과에 관한 연구

성균관대학교 의과대학. 삼성제일병원 산부인과학교실
김태진 · 임경택 · 정환욱 · 이기헌 · 이승호 · 박인서 · 박종택 · 심재욱

=Abstract=

Clinical Evaluation of Follow-Up Methods and Results of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS) on Cervicovaginal Pap Smears

Tae Jin Kim, M.D., Kyung Taek Lim, M.D., Hwan Wook Chung, M.D.,
Ki Heon Lee, M.D., Seung Ho Lee, M.D., In Sou Park, M.D.,
Chong Taik Park, M.D., Jae Uk Shim, M.D.
Dpartment of Obstetrics and Gynecology, Samsung Cheil Hospital and Women's Healthcare Center, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Objective: To evaluate the efficacy of the follow up methods and results of AGUS detected on cervicovaginal Pap smears.

Methods: From May 1991 to December 1996, we have performed 407,451 cervicovaginal Pap smears, of which 326 patients were identified as AGUS. Out of them, 268 patients were followed by repeated Pap smears, colposcopy, cone biopsy or endometrial curettage.

Results: The incidence of AGUS on Pap smears is approximately 0.08%. The mean patient age was 43 years (range 22 79 years). The most common complaint was abnormal vaginal bleeding. The gross findings of the cervix were normal or mild erosion. The past histories of patients that could effect the AGUS results on Pap smears were as follows: 30 had cone biopsy, 21 had Pap smear on pregnancy or within 8 weeks after delivery, 3 had hormone replacement therapy, 2 had intrauterine device for contraception, and 5 were in the process of a follow up after a treatment of cervical cancer. The benign lesions detected during follow up periods were 6 microglandular hyperplasia of the cervix, 5 atypical squamous metaplasia of the cervix, 2 cervical endometriosis, 2 tubal metaplasia, 10 cervical myoma, 11 cervical polyp, 9 endometrial polyp, 3 uterine myoma, 1 pelvic endometriosis, 1 ovarian endometriosis, and 4 uterine adenomyosis. The premalignant or malignant lesions of the cervix were 4 low grade squamous intraepithelial lesion, 24 high grade squamous intraepithelial lesion, 8 glandular atypia/dysplasia, 5 adenocarcinoma in situ, 3 microinvasive adenocarcinoma, and 4 invasive adenocarcinoma. The neoplastic lesions of the uterus were 6 endometrial hyperplasia, 11 endometrial adenocarcinoma, 1 malignant mixed Müllerian tumor, and 1 metastatic endometrial adenocarcinoma. Sixty seven (25%) among 268 patients followed up were identified to have clinically significant lesions of the cervix or uterus. The detection rates of abnormal lesions were 3.1% with repeated Pap smears (3/98), 28.4% with colposcopy-directed biopsy (31/109), 63.6% with cone biopsy (35/55), and 29.7% with endometrial curettage (19/64).

Conclusion: AGUS on Pap smears showed various benign and malignant lesions of the cervix or uterus. The clinicians must communicate with the pathologists regarding the clinical informations of the patient as well as the origin of atypical glandular cells in Pap smears. We recommend that the patients with AGUS on Pap smear should undergo immediate intensive diagnostic studies, including colposcopy with endocervical curettage or cone biopsy in order to detect the lesion of the cervix and endometrial curettage in order to detect the endometrial lesions.

Keywords: AGUS, Clinical informations, Origin of AGUS, Colposcopy, Cone biopsy, Endometrial curettage

Ⅰ. 서 론

자궁경부암은 여성 생식기의 악성 종양 중에서 그 발생 빈도가 높으며, 국내 여성암 발병에서도 수위를 차지하고 있다.

이런 자궁경부암의 조기 진단을 위한 선별검사로서 자궁경부 세포진검사(Pap smear)를 이용하는데, 이것은 1941년에 처음으로 Papanicolaou에 의해 소개되어 자궁경부 편평상피암의 유병률을 의미 있게 감소시켰으나,[1] 자궁경부 선암의 발생 빈도는 상대적으로 증가되어 전체 자궁경부암의 10 20%를 차지하고 있다.[2,3] Melamed 등[4]이 비정형 편평세포의 세포학적 개념을 소개한 이후 자궁경부 세포진검사에서 비정형 세포의 출현은 세포 병리학자나 임상의사들에게 많은 논란의 대상이 되어왔으며, 이의 개선을 위해 1988년 The Bethesda System(TBS)이 제정되었고,[5] 1991년에는 개정된 TBS에서[6] 비정형 세포의 진단을 ASCUS(atypical squamous cells of undetermined significance)와 AGUS로 분류하였는데, ASCUS가 편평상피 세포(squamous cell)의 병변을 내포하고 있는 것과는 다르게, AGUS는 자궁 내경관(endocervical canal) 또는 자궁내막(endometrial)의 선상피세포(glandular epithelial cell)의 비정형성을 나타내는 것으로, 자궁내막 또는 자궁경관의 선상피세포가 반응성 또는 수복성 변화를 능가하는 핵의 이상 소견을 보이거나 선암이 의심은 되지만 결정적이지 못한 경우에 해당한다고 하였다. 또한 과거와는 달리 현재의 AGUS에는 과거의 자궁내경관 이형증(endocervical glandular atypia)과 자궁내막의 선상피세포의 비정형성(atypical endometrial cell)을 모두 포함하고 있다. AGUS는 발생 빈도가 낮고 관련 문헌들이 적어서, 아직까지 AGUS 환자의 추적 및 치료 방법이 정립 되어있지 않기 때문에, 세포진검사에서 AGUS 결과를 받은 임상 의사들은 이런 환자들의 처치에 많은 어려움을 느끼게 된다.

따라서 저자 등은 1991년 5월부터 1996년 12월까지 만 5년 8개월 동안, 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과 외래에서 자궁경부 세포진검사를 시행했던 407,451예 중 AGUS로 진단된 326예에서 추적 관찰이 가능하였던 268예를 대상으로, 자궁경부 세포진 재검사, 질확대경검사, 원추생검 또는 자궁내막 소파술 시행 후 추적 조사 방법에 따른 효율성의 판정과 자궁경부 세포진검사에서 AGUS 결과를 보인 환자들의 처치에 관한 지침을 제시하고자 본 연구를 시행하였다.

Ⅱ. 연구 대상 및 방법

1. 대상 환자 및 방법

1991년 5월부터 1996년 12월까지 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과에서 자궁경부 세포진검사를 시행했던 407,451예 중 AGUS로 진단된 326예에서 추적 관찰이 가능하였던 268예를 대상으로, 이들의 의무기록 및 병리검사 결과를 토대로 임상적 특성 및 병리학적 성상, 추적 조사 방법의 효율성 분석을 통한 후향적 연구를 시행하였다. 본 연구에서는 자궁경부의 세포를 채취하기 위해서 Cytobrush, Cervex-Brush, Ayre spatula 기구 등을 사용하였으며, 추적 검사 방법은 세포진검사에서 AGUS로 진단된 환자들에게 전화통화를 하여 병원

에 재방문토록 하였으며, 재진시 검사는 무작위로 자궁경부 세포진 재검사를 하였거나 질확대경검사, 자궁내막소파술, 또는 원추생검 등으로 추적 검사하였고, 그 조직 결과 및 추적 방법에 따른 병변의 발견율을 비교해 보았다. 통계 처리는 $x2$ test를 이용하였으며 P값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

2. 진단기준

AGUS의 판정기준은 1991년 TBS에서 지정한 자궁내막 또는 자궁경관의 선상피세포가 반응성 또는 수복성 변화를 능가하는 핵의 이상 소견을 보이거나(Fig. 1), 선 암이 의심은 되지만 결정적이지 못한 경우로 정의하였다(Fig. 2).

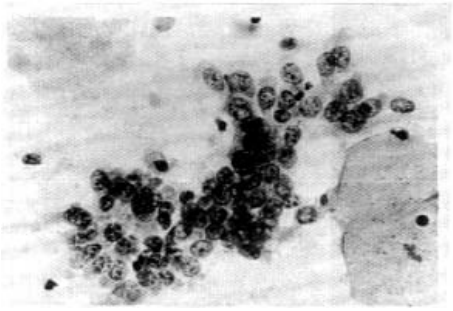

Fig. 1. AGUS, favor reactive ; small groupings of atypical endometrial cells showing slightly enlarged hyperchromatic round nuclei with micronucleoli, histologically verified as polyp in lower uterine segment (400×).

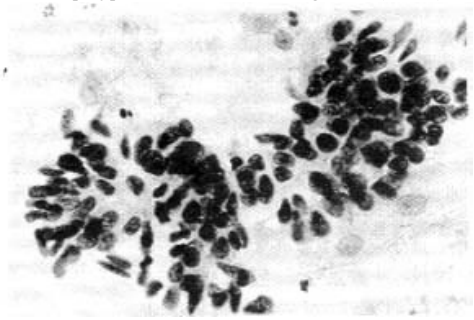

Fig. 2. AGUS, favor neoplastic (adenocarcinoma in situ); sheet and acini with nuclear overlapping and palisading of atypical endocervical cells having hyperchromatic elongated nuclei (400×).

III. 결 과

1. 발생 빈도

본원 외래에서 자궁경부 세포진검사를 시행했던 전체 407,451예 중에서 326예가 AGUS로 진단되었으며, 그 발생 빈도는 0.08%였다.

2. 연령 분포

진단 시 환자들의 연령 분포는 22세부터 79세까지로 다양하였으며, 이들 중 30대 및 40대 연령층의 환자가 68.1%로 대다수를 차지하고 있었으며, 평균 연령은 43세였다(Fig. 3).

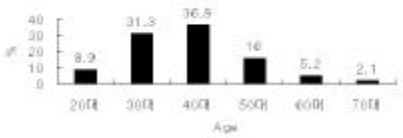

Fig. 3. Age distribution of AGUS patients.

3. 환자의 임신력 및 분만력

환자의 임신력은 0회부터 16회로 평균 임신력은 4.4회였고, 대부분 환자들은 임신을 경험하였지만 전혀 임신을 경험하지 않은 경우도 8예가 있었다. 분만력은 0회부터 9회로 평균 분만력은 2.5회였으며, 1 2회가 147예(45.1%), 3 4회가 87예(26.7%)로 대부분 경산부였으며, 미산부인 경우는 27예(8.3%)였다.

4. 내원시 환자의 주증상

내원시 환자의 주 증상으로는 부정 질출혈이 81예(24.8%)로 가장 많았으며, 하복통 또는 요통을 호소하는 경우는 21예(6.4%)였으며, 불임이 19예(5.8%), 자궁 근종이 18예(5.5%)였다. 또한 개인의원에서 시행한 자궁경부 세포진검사에서 이상 소견이 있다고 통보 받은 경우는 11예(3.4%)였으며, 대하증이 8예(2.5%), 폐경기 증상이 6예(1.8%), 그 외 자궁외임신, 외음부의 소양증, 무월경 및 난소종양이 11예(3.4%)였으며, 특이 소견이 없었던 경우도 151예(46.3%)였다(Table 1).

5. 자궁경부의 육안적 소견

자궁경부의 육안적 소견은 임상의의 주관에 따라 다르기 때문에 객관적이지는 못하지만, 정상 소견 210예(64.4%), 경증 미란 37예(11.3%), 중등도 미란 41예(12.6%), 중증 미란 17예(5.2%), 자궁경부 용종 15예(4.6%), 자궁경부 근종 4예(1.2%), 암이 의심되는 경우가 2예(0.6%)였다(Table 2).

Table 1. Main presenting symptoms

Symptoms	No. of cases(%)
Abnormal vaginal bleeding	81(24.8)
Low abdominal pain	21(6.4)
Infertility	19(5.8)
Uterine myoma	18(5.5)
Abnormal cytology at local clinics	11(3.4)
Leukorrhea	8(2.5)
Menopausal symptoms	6(1.8)
Others	11(3.4)
Non specific symptoms	151(46.3)
Total	326(100.0)

Table 2. Gross findings of the cervix

Gross findings	No. of cases(%)
Normal	210(64.4)
Mild Erosion	37(11.3)
Moderate Erosion	41(12.6)
Severe Erosion	17(5.2)
Polyp	15(4.6)
Myoma	4(1.2)
Cancer	2(0.6)
Total	326(100.0)

6. 환자의 자궁경부 상태에 변화를 주는 병력

환자의 자궁경부 상태에 변화를 주었던 병력으로는 원추생검을 했던 30예, 임신중이거나 자연분만, 제왕절개술 또는 소파술을 시행한 후 8주 이내에 세포진검사를 시행했던 21예와 자연분만 후 14개월째 세포진검사를 시행한 1예, 폐경기 여성으로 호르몬 치료를 받았던 여성이 3예, 자궁내 삽입장치를 이용한 피임을 하고 있던 여성이 2예, 그리고 부인암 환자들로 수술적 치료나 방사선치료 후에 추적 관찰을 하고 있던 5예였다.

과거력상 원추생검을 시행한 후에 세포진검사에서 AGUS로 진단 받은 경우는 원추생검 후 1개월부터 14년까지 넓게 분포하였으며, 평균 33.8개월이었다. 추적 관찰 결과 자궁내막 선암 2예, 자궁내막 과대증식증 1예, 자궁내막 용종 1예, 자궁선근종 1예, 자궁경부 자궁내막증 2예, 자궁경부 난관화생(tubal metaplasia) 1예가 발견되었다.

자궁외임신 수술 후 1주째와 6주째 시행한 세포진검사에서 AGUS가 각각 1예씩, 임신 5주에서 25주 사이에 자궁경부 세포진검사에서 5예, 질식분만 후 세포진검사에서는 4주째 4예, 6주째 4예, 8주째 1예, 14개월째 1예에서 AGUS가 진단되었다. 제왕절개술 후 4 6주째에 시행한 세포진검사에서 3예가 AGUS로 진단되었으며, 소파 수술 후 3일째와 7일째에 시행한 세포진검사에서 각각 1예씩 AGUS로 진단되었다. 임신과 연관된 AGUS는 추적 관찰시 대부분 정상인 Arias-Stella 반응이었으나 1예에서 자궁경부 용종(endocervical polyp), 1예는 자궁경부의 미소선 증식(microglandular hyperplasia), 나머지 1예는 자궁경부 상피내암(carcinoma in situ)으로 판명되었다.

폐경기 여성으로 호르몬 치료를 받았던 여성 3예와 자궁내 삽입장치를 이용한 피임을 하고있던 여성이 2예에서는 추적 관찰시 발견된 병변은 없었다.

자궁경부암 수술 후 방사선치료를 받고 추적 관찰을 하고 있던 환자 중 3예에서 각각 3개월, 11개월, 5년째에 자궁경부 세포진검사에서 AGUS가 발견되었으나, 이들은 아직까지 재발 소견은 없었다. 자궁경부암으로 수술을 받은 후 골반강내에 재발된 1예에서 재발 후 9개월째 자궁경부 세포진검사에서 AGUS가 발견되었다. 나머지 1예는 자궁경부 선암으로 수술을 받고 추적 관찰을 하던중에 재발하기 전 11개월 째에 세포진검사에서 AGUS가 먼저 발견되었다.

7. 추적 관찰시 발견된 양성 병변

추적 관찰시 발견된 양성 병변은 자궁경부의 미소선 증식 6예, 자궁경부 비정형성 편평화생(atypical squamous metaplasia) 5예, 자궁경부 난관 화생 2예, 자궁경부의 자궁내막증 2예, 자궁경부 근종 3예, 자궁경부 용종 11예, 자궁내막 용종 9예, 자궁근종 10예, 자궁선근종 4예, 난소의 자궁내막증 1예, 골반강내 자궁내막증 1예였다(Table 3).

8. 추적 관찰시 발견된 전암성 또는 악성 병변

자궁경부나 자궁내막에 전암성 또는 악성 병변이 발견된 예는 67예로 25%였다.

9. 추적 관찰시 발견된 장기별 이상 소견

1) 자궁경부의 이상 소견

추적 관찰시 자궁경부의 이상 소견은 저등급 상

피내병변(LSIL) 4예, 고등급 상피내병변(HSIL) 24예, 선 이상/이형증(glandular atypia/dysplasia) 8예, 상피내 선암 5예, 미세침윤 선암 3예, 침윤 선암 4예였다(Table 4).

Table 3. Benign lesions of AGUS patients

Benign lesions	No. of cases(%)
Microglandular hyperplasia of the cervix	6(2.2)
Atypical squamous metaplasia of the cervix	5(1.9)
Tubal metaplasia of the cervix	2(0.7)
Cervical endometriosis	2(0.7)
Cervical myoma	3(1.1)
Cervical polyp	11(4.1)
Endometrial polyp	9(3.4)
Uterine myoma	10(3.7)
Adenomyosis of the uterus	4(1.5)
Ovarian endometrioma	1(0.4)
Pelvic endometriosis	1(0.4)
Total	54/268(20.1)

Table 4. Abnormal findings of the cervix of AGUS patients

Abnormal findings of the cervix	No. of cases(%)
LSIL	4(1.5)
HSIL	24(9.0)
Glandular atypia/dysplasia	8(3.0)
Adenocarcinoma in situ	5(1.9)
Microinvasive Adenocarcinoma	3(1.1)
Invasive adenocarcinoma	4(1.5)
Total	48/268(17.9)

2) 자궁내막의 이상 소견

추적 관찰시 자궁내막의 이상 소견은 자궁내막 증식증 6예, 자궁내막 선암 11예, Malignant Mixed Mullerian Tumor 1예, 전이성 자궁내막 선암 1예였다(Table 5).

Table 5. Abnormal findings of the endometrium of AGUS patients

Abnormal findings of the endometrium	No. of cases(%)
Endometrial hyperplasia	6(2.2)
Endometrial adenocarcinoma	11(4.1)
MMMT*	1(0.4)
Metastatic adenocarcinoma	1(0.4)

*MMMT: Malignant Mixed Mullerian Tumor

10. 추적 관찰 방법에 따른 전 암성 또는 악성 병변의 발견율

추적 관찰 방법에 따른 전암성 또는 악성 병변의 발견율은 자궁경부 세포진 재검사를 시행한 경우가 3.1%(3/98), 질확대경검사는 28.4%(31/109), 원추생검은 63.6%였고 (35/55), 자궁내막 소파술은 29.7% (19/64)였다.

Table 6. Difference of the results of repeated pap smear and tissue biopsy in AGUS patients

Repeated Pap	Tissue Biopsy
Normal	HSIL(colposcopic directed biopsy)
Normal	Microinvasive adenocarcinoma(cone biopsy)
Normal	Hyperplasia(D&C)
ASCUS	Adenocarcioma(D&C)
ASCUS	HSIL(colposcopic directed biopsy)
ASCUS	HSIL(cone biopsy)
AGUS	Adenocarcinoma(D&C)
AGUS	LSIL(colposcopic directed biopsy)

조직 결과에서 이상이 발견되었던 AGUS 환자 중에서 세포진 재검결과를 검토해 보았더니 세포진 재검에서 정상으로 진단되었던 3예는 조직 결과에서 각각 미세침윤성 자궁경부 선암, 고등급 편평상피내 병변, 자궁내막 과대증식증으로 진단되었고, ASCUS였던 3예는 조직 결과에서 침윤성 자궁내막암 1예와 고등급 편평상피내 병변 2예로 진단되었다. 세포진 재검사에서 AGUS로 진단 되었던 2예는 조직 결과에서 침윤성 자궁내막암 1예와 저등급 편평상피내 병변 1예로 진단되었다(Table 6).

자궁경부 세포진검사에서 AGUS로 진단된 환자의 추적 관찰 방법 중에서, 자궁경부의 병변을 발견하는데 사용한 세포진 재검사는 병변의 발견율이 3.1%였고, 질확대경하 조준생검시 병변의 발견율은 28.4%, 원추생검에 의한 병변의 발견율은 63.6%였다. 이 세 가지 추적 관찰 방법에 관한 병변의 발견율을 $\chi 2$ test를 이용하여 통계 처리를 하였다. 세포진 재검사와 질 확대경 검사를 비교하여 보았을 때 P=0.00으로 세포진 재검사보다 질확대경검사가 자궁경부의 병변을 발견하기 위한 검사 방법으로 통계학적인 의의가 있었으며, 질확대경검사와 원추생검을 비교하였을 때 P=0.00으로 질확대경검사보다

원추생검을 시행하는 것이 통계학적으로 의의가 있는 것으로 나타났다.

Ⅳ. 고 찰

최근 TBS를 적용하는 기관이 늘어나고 AGUS의 진단 빈도가 증가함에 따라 임상 의사들이 이런 환자의 처치에 어려움을 겪고 있다. 문제는 이들 병변의 임상적 의의에 대한 불확실성 때문에 어느 환자가 조직 검사를 필요로 하는 경우인지 또는 단순히 추적 세포진검사만으로도 안전한 경우인지를 감별할 수 있는 방법이 현재로서는 없다는 점이다. 그러므로 1991년에 개정된 TBS에서는 병리의사의 책임을 강조하여 ASCUS 및 AGUS에서 반응성 경과인지 또는 종양성 경과인지를 언급하도록 하여 임상의가 치료 방침을 결정하는 데 도움을 주도록 하였다.

AGUS는 ASCUS보다 낮은 빈도를 보이는데 문헌에 의하면[7-12] 0.18 0.74%로 보고되었으며, 본 연구에서는 0.08%로 매우 낮은 빈도를 보이고 있다. 이는 우리 나라가 북미국가에 비해서 선암성 병변의 빈도가 낮으며 특히 본원의 환자들은 정기적으로 세포진검사를 받는 군이 많기 때문에 발생 빈도가 낮은 것으로 사료된다.

문헌에 의하면 AGUS 환자들의 연령 분포는 19세부터 85세까지, 평균 연령은 44세이며,[7,13] 분만력은 1 5회였다고 발표하였고,[13] 환자의 24.3%는 폐경기 여성이었고 이들 중 15예는 Hormone 치료를 받았다고 보고하였다.[10] 본 연구에서는 진단 시 환자들의 연령 분포는 22세에서 79세까지였으며 평균 연령은 43세였다. 대부분의 환자는 30대 및 40대로 68.1%를 차지하고 있었다. 환자의 임신력은 0에서 16까지였으며 평균 임신력은 4.4였다. 분만력은 0에서 9까지였고 평균 분만력은 2.5회였으며, 환자의 대부분은 경산부로 71.8%를 차지하였다.

환자들의 주 증상에 관한 논문은 Ferris 등[14]이 AGUS 환자 1예에서 무증상 또는 약간의 대하증을 호소한다고 보고한 것 외에는 없었으며, 본 연구에서는 주증상으로는 부정 질출혈이 81예(24.8%)로 가장 많았으며, 하복통 또는 요통을 호소하는 경우가 21예(6.4%)였고, 불임이 19예(5.8%), 자궁근종이 18예(5.5%)였다. 또한 개인의원에서 시행한 자궁경부 세포진검사에서 이상이 있다고 통보받은 11예(3.4%), 대하 8예(2.5%), 폐경기 증상 6예(1.8%), 그 외 자궁외임신, 외음부의 가려움증, 무월경 및 난소종양 11예(3.4%)와 특이 증상이 없는 경우가 151예(46.3%)였다.

AGUS의 병변은 주로 자궁내경관이나 자궁내막에 위치하기 때문에 자궁경부에는 육안적으로 특이한 소견이 발견되지 않으며 대부분 정상적인 소견이었다고 보고하였다.[14] 본 연구에서도 자궁경부의 육안적 소견은 대부분 정상 또는 경증 미란 소견(75.7%)을 보였다.

Lee 등[15]은 자궁경부에 원추생검을 받았던 여성 중 9예에서 세포진검사에서 비정형 선세포(atypical glandular cells)들이 보였다고 발표하였으며, 이것은 원추생검 후에 자궁 내경관의 해부학적 변형에 의한 것으로 사료된다고 보고하였다. 또한 전에 CIN으로 원추생검을 시행한 여성은 CIN이 재발하거나 침윤성 암으로 진행할 수도 있으므로, 원추생검 후의 세포진검사에서 AGUS가 발견되면, 즉시 세포진 재검사나 자궁 내경관의 소파술로 조직 진단을 하도록 권유하였다. 본 연구에서는 세포진검사에서 AGUS로 진단된 환자 중에서 30예가 과거에 원추생검을 받은 병력이 있었으며, 자궁경부 원추생검 후에 세포진검사에서 AGUS로 진단되기까지는 1개월부터 14년까지로 넓게 분포하였으며 평균 33.8개월이 걸렸다. 이들을 추적 관찰한 결과 자궁내막 선암 2예, 자궁내막 과대증식증 1예, 자궁내막 용종 1예, 자궁선근종 1예, 자궁경부 자궁내막증 2예, 자궁경부 난관화생 1예가 발견되었다. 특히 이들 중 3예(10%)에서는 원추생검 부위와는 관계가 없는 자궁내막의 악성 병변이 발견되었으므로 Lee 등이 주장한 것과 마찬가지로 원추생검 후에 세포진검사에서 AGUS가 발견되면 간과하지 말고 AGUS의 기원이 자궁경부인지 자궁내막인지를 재확인하고 철저한 추적 관찰을 통해 병변을 발견하여야만 할 것으로 사료된다.

Arias-Stella[16]와 Schneider[17]에의하면 임산모의 자궁내경관에서도 자궁내막의 임신성 변화와 유사한 변화(Arias-Stella reaction)가 있음을 발견하였고, Rhatigan 등[18]은 세포진검사에서 Arias-Stella 변화를 보이는 비정상 선상 세포가 보이면 임신과의 연관성 여부와 다른 자궁경부의 병변들(Microglandular hyperplasia, Tubal metaplasia, Hyperplastic mesonephric

rests, reactive glandular atypia, glandular dysplasia, AIS, Adenoma Malignum, clear cell adenocarcinoma)과 감별진단이 필요하다고 보고하였다. 본 연구에서는 임신과 연관된 AGUS의 진단은 보통 임신 종료 후 8주 이내에 세포진검사에서 발견되었으며, 추적 관찰시 1예에서 자궁경부 상피내암으로 진단된 것을 제외하고는 대부분 Arias-Stella 변화였다. 이것은 Ueki 등[19]이 laser conization을 시행한 후에 자궁경부의 tissue repair(TR) 세포들을 관찰한 결과와 마찬가지로, 8주 이후에는 TR 세포들이 현저히 감소한다는 보고와도 일치하므로 임신을 종료한 후에 세포진검사의 시기는 8주 이후가 적절하다고 사료된다.

Kennedy 등[10]은 부인암 환자들을 치료한 후 추적관찰을 하고있던 4명 중 3명에서 세포진검사에서 AGUS가 발견됨과 동시에 또는 그 후로 짧은 기간이 경과한 뒤에 암이 재발하였다고 보고하였다. 본 연구에서도 자궁경부암 수술 후 방사선치료를 받고 추적관찰을 하고 있던 환자들 중 3예에서 각각 3개월, 11개월, 5년째에 자궁경부 세포진검사에서 AGUS가 발견되었으나, 이들은 아직까지 재발 소견은 없었다. 그러나 자궁경부암으로 수술을 받은 후 골반 강내에 재발된 1예에서 재발 후 9개월째 자궁경부 세포진검사에서 AGUS가 발견되었으며 나머지 1예는 자궁경부 선암으로 수술을 받고 추적 관찰을 하던중에 재발하기 전 11개월째에 세포진검사에서 AGUS가 먼저 발견되었다. 그러므로 부인암 환자들을 수술이나 방사선치료 후에 세포진검사에서 AGUS가 발견되면 비정형성 수복세포 또는 방사선 조사 효과 등을 배제해야 하지만 암의 재발 가능성도 생각하고 철저한 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

세포진검사에서 AGUS로 진단된 경우 감별해야 할 양성 병변으로는 자궁경부의 미소선 증식, 자궁경부 난관화생, 자궁내막 화생, 그리고 Arias-Stella 변화 등이 있으며,[3,16-18,20-25] 특히 자궁경부의 미소선

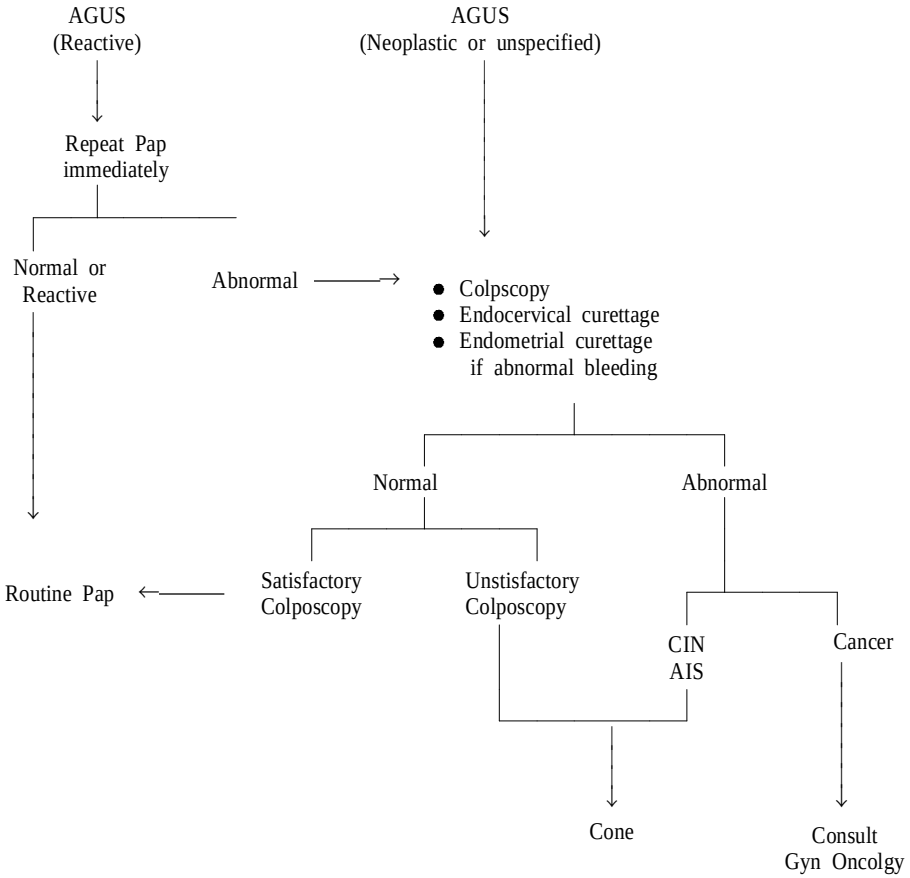

Fig. 4. Algorithm For Management of AGUS.

증식은 자궁내경부 상피의 증식성 반응으로 경구피임약의 사용이나 임신 중에 주로 발견되며 세포학적 소견으로 핵이 중첩되고 군집을 형성하며 핵의 과염색성과 크기가 증가하여 자궁경부 상피내 선암이나 침윤성 선암으로 오진되기도 한다고 보고하였다.[20-24,26] 본 연구에서는 추적 관찰시 발견된 양성 병변으로 자궁경부의 미소선 증식 6예, 자궁경부 난관화생 2예, 비정형 편평화생 5예, 자궁경부의 자궁내막증 2예, 자궁경부 근종 3예, 자궁경부 용종 11예, 자궁내막 용종 9예, 자궁 근종 10예, 자궁 선근종 4예, 난소의 자궁내막증 1예, 골반강내 자궁내막증 1예가 있었다.

AGUS로 진단된 환자의 조직학적 소견은 ASCUS의 경우보다 악성 또는 전암성 병변으로 진단되는 경우가 많아서, 문헌 보고에 의하면[7,8,13,27-33] AGUS 환자의 20 98.4%에서 임상적으로 의미있는 병변, 즉 LSIL, HSIL, 자궁경관 선암, 또는 자궁내막 선암 및 자궁내막 증식증으로 확인된다. 주목할 점은 AGUS 자체는 선 상피세포의 이상이지만 임상적으로 유의한 병변의 12 46% 만이 선 상피세포 기원의 이상으로 보고되므로 AGUS도 기본적으로는 편평 상피세포 기원의 이상을 나타낸다는 것이다. 실제로 임상적으로 유의한 AGUS 진단 환자의 40 68%는 조직검사 결과 HSIL에 준하는 병변임이 확인되고 있다. 본 연구에서는 AGUS 환자의 추적 관찰시 자궁경부의 이상 소견은 LSIL 4예, HSIL 24예, 선이상/이형증 8예, 상피내 선암 5예, 미세침윤성 선암 3예, 침윤성 선암 4예가 있었다. 자궁내막의 이상 소견은 자궁내막 증식증 6예, 자궁내막 선암 11예, Malignant Mixed Mullerian Tumor 1예, 전이성 자궁내막 선암 1예가 있었다. 그러므로 세포진검사에서 AGUS를 보인 환자 268예를 추적 관찰하였을 때 자궁경부나 자궁내막에 전암성 또는 악성병변이 발견된 예는 67예로 25%로 문헌 보고와 유사하였다.

Ferris 등[14]은 세포진검사에서 AGUS로 진단된 환자를 추적 관찰하는 경우 질확대경검사는 도움은 되지만 한계가 있다고 발표하였다. 왜냐하면 전형적인 질확대경 소견이 없으며 병변이 자궁내경부 또는 자궁내막에 위치하는 경우가 많아서 병변을 볼 수 없는 경우가 많기 때문이다. 그러나 AGUS 환자에서 질확대경하 조준생검은 AIS를 발견하는데 도움을 주며 특히 AGUS 환자의 약 50%에서 CIN이 동반되기 때문에 이들 병변을 발견하기 위해서는 반드시 필요하다고 보고하였다. Luesley 등[34]도 질확대경하 조준생검으로는 원추생검이나 자궁적출술로 발견된 glandular dysplasia의 1/3밖에 발견할 수 없었다고 보고하였다. Kennedy 등[10]은 AGUS를 보인 환자는 고위험군으로서 초기에 추적 관찰시 병변이 발견되지 않았더라도 세심하고 자주 추적 관찰을 해야한다고 주장하였다. 초기의 추적 관찰시 정상이었던 4예 중 2예에서 자궁경부에 AIS, 1예는 침윤성 선암, 나머지 1예는 전이성 췌장암이 4개월 이내에 발견되었다고 보고하였다. 본 연구에서 AGUS 환자의 추적 관찰 방법에 따른 자궁경부의 전암성 또는 악성 병변의 발견율은 세포진 재검사를 시행한 경우는 3.1%, 질확대경검사는 28.4%, 원추생검은 63.6%로 병변의 발견율이 가장 높았으며, 자궁내막의 병변을 발견하기 위해 시행한 자궁내막 소파술에서는 29.7%의 병변이 발견되었다. 추적 관찰 방법에 따른 병변의 발견율을 χ^2test를 이용하여 통계 처리를 하였다. 세포진 재검사와 질확대경검사를 비교하여 보았을 때 P=0.000으로 세포진 재검사보다 질확대경검사가 자궁경부의 병변을 발견하기 위한 검사 방법으로 통계학적인 의의가 있었으며, 질 확대경 검사와 원추생검을 비교하였을 때 P=0.000으로 질 확대경 검사보다 원추생검을 시행하는 것이 통계학적으로 의의가 있는 것으로 나타났다.

이상의 자료 및 본 연구의 결과를 종합해보면, 세포진검사에서 AGUS가 진단된 경우 단순히 자궁경부 세포진 재검사로 추적 관찰하는 경우는 병변이 없는 환자들을 필요 이상으로 재검하는 숫자를 증가 시킬 뿐만 아니라, 숨어 있거나 혹은 진행된 병변을 지닌 환자들을 발견하지 못하는 경우가 있어 비효율적이다. 특히 Adenocarcinoma in situ는 자궁내경관에 깊숙히 위치하고 다발성이며 병변이 작기 때문에, 숨어있는 침윤 암을 찾아내기 위해서는 질확대경검사와 원추생검이 필요하다고 사료된다. 본 연구의 결과를 바탕으로 본원에서는 다음과 같은 기준을 마련하여 AGUS 환자를 추적 관찰하고 있기에 소개하는 바이다(Fig. 4). Reactive AGUS인 경우는 즉시 세포진 재검사를 시행하여 정상 소견인 경우에 6개월 간격으로 2년간 추적 관찰을 한다. 만약 비정상 소견인 경우에는 질확대경검사와 자궁내경관의 소파술을 시행한다. 또한 비정상 질출혈의 증상이 있으면 자궁내막 생검이나 소파술을 시행한

다. 질확대경 소견이 unsatisfactory인 경우는 원추생검을 시행하고 satisfactory인 경우에 조직 결과가 정상이면 6개월 간격으로 세포진검사를 시행하며, CIN 또는 AIS인 경우는 원추생검을 시행한다. Neoplastic 또는 unspecified AGUS인 경우는 즉시 질확대경검사와 자궁내경관의 소파술을 시행한다. 또한 부정 질출혈의 증상이 있으면 자궁내막 생검이나 소파술을 시행한다. 질확대경 소견이 unsatisfactory인 경우는 원추생검을 시행하고 satisfactory인 경우에 조직 결과가 정상이면 6개월 간격으로 세포진검사를 시행하며, CIN 또는 AIS인 경우는 원추생검을 시행하고 있다.

V. 결 론

이상의 결과로부터 AGUS는 자궁경부 및 자궁내막의 다양한 양성 및 악성병변을 보임을 알 수 있다. 따라서 세포진검사 의뢰시 임상의사는 환자의 자궁경부나 자궁내막에 변화를 줄 수 있는 병력을 병리의사에게 알려주는 것이 중요하며, 병리의사는 AGUS의 경우 세포진검사 보고서에 비정형성 선 세포의 기원이 자궁경부인지 자궁내막인지를 가능하면 명시하는 것이 임상의사가 환자들을 추적 관리하는 데 도움이 될 것으로 생각된다. 또한 자궁경부 세포진검사에서 AGUS를 보인 여성을 단순히 자궁경부 세포진 재검사로 추적 관찰하는 것은 비효율적이며, 자궁경부의 병변을 발견하기 위해서는 질확대경검사와 자궁내경관 소파술 또는 원추생검 등을 시행하고, 자궁내막의 병변을 발견하기 위해서는 자궁내막 소파술 등의 적극적인 추적 관리가 필요하다고 생각된다.

- References -

1. Clarke EA, Anderson TW: Does screening for Pap smears help prevent cevical cancer, A case study, Lancet 1972;2:1.
2. Jaworski RC: Endocervical glandular dysplasia, adenocarcinoma in situ, and early invasive (microinvasive) adenocarcinoma of the uterine cervix. Semin Diagn Pathol 1990;7:190-204.
3. Novotny DB, Maygarden SJ, Johnson DE et al: Tubal metaplasia: A frequent potential pitfall in the cytologic diagnosis of endocervical glandular dysplasia in cervical smears. Acta Cytol 1992;36:1-10.
4. Melamed MR, Flehinger BJ: Non-diagnostic squamous atypia in cervico-vaginal cytology as a risk factorfor early neoplasm, Acta Cytol 1976;20:108-10.
5. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses, National Cancer Institute Workshop, JAMA 1989;262:931-4.
6. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses, Report of the 1991 Bethesda workshop, Am J Surg Pathol 1992;16:914-6.
7. Goff BA, Atanasoff P, Brown E et al: Endocervical glandular atypia in Papanicolaou smears, Obstet. Gynecol. 1992;79:101-4.
8. Taylor RR, Guerrieri JP, Nash JD et al: Atypical cervical cytology. Acta Cytol 1993;38:443-7.
9. Raab SS, Isacson C, Layfield LJ et al: Atypical glandular cells of undetermined significance: Cytologic criteria to separate clinically significant from benign lesions. Am J Clin Pathol 1995;104:574-82.
10. Kennedy AW, Salmieri SS, Wirth SL et al: Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervical cytology screening . Gynecol Oncol 1996;63:14-8.
11. 김의정, 홍성란, 김희숙, 박종숙, 김계현, 임경호, 심재욱, 박종택, 전종수. Bethesda system에 의한 atypical cells of undetermined significance의 평가. 대한세포병리학회지 1993;4:81-6.
12. 남주현, 김종혁, 공경엽, 목정은. ASCUS, AGUS 및 LSIL의 처치에 관한 연구. 대한산부회지 1997;40:1436-9.
13. Bose S, Kannan V, Kline TS: Abnormal endocervical cells: Really abnormal? Really endocervical? Am J Clin Path 1994;101:708-13.
14. Ferris DG, Krumholz BA, Jester DM et al: Atypical glandular cells of undetermined significance and adenocarcinoma in situ: Summoning colposcopic expertise? J Fam Pract 1996;43:181-7.
15. Lee KR: Atypical glandular cells in cervical smears from women who have undergone cone biopsy: A potential diagnostic pitfall. Acta cytol 1993;37:705-9.
16. Arias-Stella J: A Topographic study of uterine epithelial atypia associated with chorionic tissue: demonstration of alternation in the endocervix. Cancer 1959; 12:782-90.
17. Schneider V: Arias-Stella reaction of the endocervix (frequency and location). Acta Cytol 1981;25:224-8.
18. Rhatigan RM: Endocervical gland atypia secondary to Arias-Stella change. Arch Pathol Lab Med 1992;116:943-6.
19. Ueki M, Ueda M, Kurokawa A et al: Cytologic study

of the tissue repair cells of the uterine cervix. Acta Cytol 1992;36:310-8.
20. Govan ADT, Black WP, Sharp JL: Aberrant glandular polyp of the uterine cervix associated with contraceptive pills: Pathology and pathogenesis. J Clin Pathol 1969;22:84-9.
21. Kyriakos M, Kempson RL, Konikov NF: A clinical and pathologic study of endocervical lesions associated with oral contraceptives. Cancer 1968;22:99-110.
22. Nichols TM, Fidler HK: Microglandular hyperplasia in cervical cone biopsies taken for suspicious and positive cytology. Am J Clin Pathol 1971;56:424-9.
23. Taylor HB, Irey NS, Norris HJ: Atypical endocervical hyperplasia in women taking oral contraceptives. JAMA 1967;207:185-7.
24. Chumas JC, Nelson B, Mann WJ et al: Microglandular hyperplasia of the uterine cervix. Obstet Gynecol 1985;66:406-9.
25. Hendrickson MR, Kempson RL: Endometrial epithelial metaplasia: Proliferations frequently misdiagnosed as adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1980;4:525-42.
26. Valente PT, Schantz HD, Schultz M: Cytologic atypia associated with microglandular hyperplasia. Diagn Cytopathol 1994;10;326-31.
27. Van Aspert-van Erp AJM, van't hof-Grootenboer AB, Brugal G et al: Endothelial columnar cell intraepithelial neoplasia. II. Grades of expression of cytomorphologic criteria. Acta Cytol 1995;39:1199-215.
28. Currie MM, Cason Z, Baliga M: The significance of atypical glandular cells on Papanicolaou smears: An 8-year follow-up study. Acta Cytol 1994;38:810.
29. Noumoff JS: Atypia in cervical cytology as a risk factor for intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1987;156:628-31.
30. Brown LJR, Wells M: Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: A premalignant lesion? J Clin Pathol 1986;39:22-8.
31. Nasu I, Meurer W, Fu YS: Endocervical glandular atypia and adenocarcinoma: A correlation of cytology and histology. Int J Gyn Pathol 1993;12:208-18.
32. Laverty CR, Farnsworth A, Thurloe J et al: The reliability of cytologic prediction of cervical adenocarcinoma in situ. Aust NZ J Obstet Gynecol 1988; 28:307-12.
33. Johnson TL, Kini SR: Endometrial metaplasia as a source of atypical glandular cells in cervicovaginal smears. Diag Cytopathol 1996;14:25-31.
34. Luesley DM, Jordan JA, Woodman CBJ: A retrospective review of adenocarcinoma in situ and glandular atypia of the uterine cervix. Br J Obstet gynecol 1987;94:699-703.