

The Bethesda System (TBS)

— 자궁경부 세포진 검사의 새로운 보고양식 —

제일병원 병리과

김 희 숙

= Abstract =

The Bethesda System (TBS)

— A New Reporting System of Cervicovaginal Smear —

Hy Sook Kim, M.D.

Department of Pathology, Cheil General Hospital

In 1989, the Bethesda System(TBS) was introduced as an attempt to standardize cervical/vaginal reporting systems. TBS nomenclature was created for reporting cytologic diagnoses to replace the currently used Cervical Intraepithelial Neoplasia(CIN) and Papanicolaou Class System, which are deemed less reproducible. The name for preinvasive squamous lesions was changed to squamous intraepithelial lesion(SIL), subdivided into low-grade and high-grade types. TBS recommends a specific format for cytologic report, starting with explicit statement on the adequacy of the specimen, followed by general categorization and descriptive diagnosis.

Pathologic and epidemiologic studies performed over last 10 years have provided evidence that human papillomavirus(HPV) plays a significant role in the development of cervical neoplasia. TBS corresponds not only to currently held views of the behavior of preinvasive lesions and their HPV distribution, but also to the current guidelines for clinical management.

Key words: The Bethesda System, Reporting system, Cervicovaginal smear

서 론

자궁경부 세포진 검사의 세포학적 진단을 위한 보고양식은 기관마다 차이를 보이며, 대부

분 과거에 사용되어 오던 Pap class 분류법(1954)을 사용하거나, dysplasia/carcinoma in situ(CIS) 개념에 기초를 둔 WHO 분류법 또는 Richart(1969)에 의한 cervical intraepithelial

Table 1. 자궁경부세포진 보고양식의 비교

| Pap. classes | Dysplasia/CIS(4단계) | CIN(3단계) | TBS(2단계) |
|-------------------------|--|----------------|----------------------|
| I. Negative | Negative | | WNL |
| II. Atypical | Atypia: squamous, inflammatory, etc. Koilocytotic atypia | HPV | BCC ASCUS LSIL |
| III. Suggestive | Mild dysplasia Moderate dysplasia | CIN 1 CIN 2 | HSIL |
| IV. Strongly suggestive | Severe dysplasia Carcinoma in situ | CIN3 | |
| V. Conclusive | Cancer | | SCC |

WNL: Within normal limits
 BCC: Benign cellular changes
 ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance
 HPV: Human papillomavirus
 LSIL: Low grade squamous intraepithelial lesion
 HSIL: High grade squamous intraepithelial lesion
 SCC: Squamous cell carcinoma

neoplasia(CIN) 체계에 근거를 둔 분류법이 조직학적 진단과 동일하게 통용되고 있다^{1,2)}. 따라서 기관마다 다양한 세포진검사 보고 양식과 서로 다른 진단 및 애매한 용어 사용에 대한 혼란을 피하고 환자의 치료결정을 위한 병리의와 임상간의 적절한 의사교환을 위하여 통일된 분류법이 필요하게 되었다. 뿐만 아니라 과거 10년 동안의 연구에서 human papillomavirus (HPV)가 자궁경부암의 병인론에 중요한 인자임이 밝혀짐에 따라 이러한 생물학적 개념과 그에 따른 진단과 치료를 고려한 새로운 분류법이 제안되었다. The Bethesda System(TBS)이란 보고양식은 1988년 12월, National Cancer Institute(Bethesda, Maryland, U. S. A)에서 세포병리학자, 부인종양학자 및 보건의료정책 관계학자 등이 모여 워크숍을 개최하고 이 분류법을 채택하였고³⁾, 3년후 문제점을 보완하여 개

정된 TBS(1991)가 사용되고 있다⁴⁾. 현재 미국에서는 대부분의 병원이나 세포검사실에서 과거의 세포진 보고양식 대신 TBS를 사용하고 있고 유럽에서도 점차 TBS로 세포진 보고양식을 전환시키고 있다.

국내에서는 제일병원에서 1991년 부터 TBS를 사용해오고 있으며 현재 각 의료기관에서 점차 TBS로 전환을 시도하고 있으므로 필자는 그 동안의 경험을 토대로 TBS에 사용되는 진단과 용어 및 검체 적정성 여부(specimen adequacy) 등에 대한 개념과 그 임상적 의미를 기술함으로써 이 새로운 보고양식에 대한 이해를 돕고자 한다. 또한, 자궁경부암 조기발견을 위한 세포집단검진 및 HPV DNA 검사(HPV 유형검사)의 임상적 이용에 대한 병리의로서의 견해를 간단히 기술하고자 한다.

현재 사용되고 있는 세포진 분류법의 비교

다음과 같은 분류법들이 현재 사용되고 있고 (Table 1), 본 병원은 1991년 부터 TBS를 Dysplasia/CIS 분류법과 병행하여 사용하고 있다.

TBS의 배경

서론에서 기술한 바와 같이 서로 다른 분류법과 애매모호한 진단용어의 사용으로 인한 혼란을 피하고 환자의 치료결정을 위한 병리의와 임상간의 적절한 의사교환을 위하여 통일된 용어와 세포검사 보고양식의 필요성이 요구되었다. 또한 HPV 감염과 자궁경부암과의 병인에 대한 역학적 조사와 분자생물학적 및 병리학적 연구의 결과 전암성 병변을 이전의 3~4단계에서 2단계로 나눔으로써 효과적인 임상 적용이 가능함은 물론 병리의들간의 진단의 불일치를 줄이고 재현성(reproducibility)을 높일 수 있는 분류법이 제안되었다.

TBS 보고양식

TBS의 보고양식은 3 부분으로 구성된다(Table 2, 3).

1. 검체의 적정성 여부에 대한 판정
2. 일반적인 분류
3. 서술적 진단

1) 검체의 적정성(Adequacy of the Specimen) 여부에 대한 판정

다른 세포진 분류법과 달리 TBS에서 특히 강조되고 있는 부분으로서 우선 세포 판독시 임상가가 채취한 세포도말표본이 적절한지에 대하여 판정하도록 되어 있다. TBS에서는 세포학적 검사보고서가 일종의 의학적 자문에 해

당하므로 임상가는 적절한 검체를 채취해야 하며 충분한 환자의 임상병력을 병리의사에게 제공해야 할 책임이 있고, 또한 병리의사는 임상 의사로 부터 보내진 검체가 그 환자를 대표할 수 있는 적절한 표본인지에 대하여 평가할 책임이 있다고 명시하고 있다. 1991년 제 2차 워크숍에서 이 부분에 대한 토론과 논란이 있었고 검체의 적정성 여부의 판정에 필요한 지침이 제시되었다⁹⁾.

검체의 적정성 판정에 필요한 4가지 요소

- ① 환자 및 검사물에 대한 확인
- ② 환자의 임상정보 제공 여부
- ③ 검체의 기술적인 면에 대한 평가
- ④ 이행대(transformation zone)에서의 검체 채취 여부의 평가

자궁경관세포가 검체의 적정성의 평가기준에 필수적인지에 대하여는 논란의 여지가 있다. 자궁경부의 전암성 병변 및 침윤암은 대부분 편평원주상피접합부(squamo-columnar junction, SCJ)에서 발생하므로 이 부위의 세포성분(자궁경관세포 또는 화생편평상피세포)이 포함되어 있으면 적절한 검체라고 할 수 있지만 이 세포성분의 기여가 이행대에서의 불충분한 검체채취의 증거라고 단언 할 수는 없다. 따라서 임상가는 환자의 나이, 병력, 자궁경부 진찰 소견, 세포진 판독 보고서들을 종합하여 환자 개인에 대하여 적절한 검체채취 여부의 판정을 해야만 할 것이다.

Modified Ayre spatula와 cytobrush 또는 Cervex-Brush(Broom)를 사용하면 대부분의 검체가 이행대의 세포성분을 포함하고 있어 별 문제가 없으나 간혹 이행대 세포성분이 포함되지 않은 경우 보고서에 명시하되 판독은 주어진 표본에 기초하여 적절한 진단을 주며 임상가가 세포진검사 결과를 판정하는데 이러한 사실을 참고하도록 한다. 특히 검체가 정상으로 진단

Table 2. The 1991 Bethesda System

ADEQUACY OF THE SPECIMEN

- Satisfactory for evaluation
- Satisfactory for evaluation but limited by...(specify reason)
- Unsatisfactory for evaluation...(specify reason)

GENERAL CATEGORIZATION(optional)

- Within normal limits
- Benign cellular changes: See descriptive diagnosis
- Epithelial cell abnormality: See descriptive diagnosis

DESCRIPTIVE DIAGNOSES

BENIGN CELLULAR CHANGES

INFECTION

- Trichomonas vaginalis
- Fungal organisms morphologically consistent with Candida spp
- Predominance of coccobacilli consistent with shift in vaginal flora
- Bacteria morphologically consistent with Actinomyces spp
- Cellular changes associated with herpes simplex virus
- Other

REACTIVE CHANGES

- Reactive cellular changes associated with:
 - Inflammation(includes typical repair)
 - Atrophy with inflammation("atrophic vaginitis")
 - Radiation
 - Intrauterine contraceptive device(IUD)
 - Other

EPITHELIAL CELL ABNORMALITIES

SQUAMOUS CELL

- Atypical squamous cells of undetermined significance: Qualify**
- Low grade squamous intraepithelial lesion encompassing: HPV* mild dysplasia/CIN 1
- High grade squamous intraepithelial lesion encompassing:
 - Moderate and severe dysplasia, CIS/CIN 2 and 3
- Squamous cell carcinoma

GLANDULAR CELL

- Endometrial cells, cytologically benign, in a postmenopausal woman
- Atypical glandular cells of undetermined significance: Qualify**
- Endocervical adenocarcinoma
- Endometrial adenocarcinoma
- Extrauterine adenocarcinoma
- Adenocarcinoma, NOS

OTHER MALIGNANT NEOPLASMS: Specify

HORMONAL EVALUATION(applyes to vaginal smears only)

- Hormonal pattern compatible with age and history
 - Hormonal pattern incompatible with age and history: Specify
 - Hormonal evaluation not possible due to: Specify
-

*Cellular changes of human papillomavirus(HPV)-previously termed koilocytosis, koilocytotic atypia or condylomatous atypia-are included in the category of low squamous intraepithelial lesion.

**Atypical squamous or glandular cells of undetermined significance should be further qualified as to whether a reactive or premalignant/malignant process is favored.

Table 3. TBS 세포진 보고서의 예

| | |
|---------------------------|--|
| Statement of Adequacy: | Satisfactory for evaluation |
| General Categorization: | Epithelial cell abnormality: See descriptive diagnosis |
| Descriptive Diagnosis: | HSIL(optional: mderate dysplasia/CIN II) |
| Comment(optional): | The majority of the abnormal cells represent an LSIL, however, a few high grade cells are also present |
| Recommendation(optional): | Follow up studies, as clinically indicated |

되는 경우 SCJ의 세포성분을 포함한 충분한 양의 세포가 도달되어 있지 않으면 위음성의 가능성이 있기 때문에 임상자들은 이 사실에 충분한 주의를 기울일 필요가 있다.

검체의 적정성 여부의 판정 기준

검체의 적정성 여부의 판정은 다음 3가지로 한다.

- ① 검체가 판독에 만족스러운 경우(satisfactory for evaluation)
- ② 검체가 판독은 가능하나 제한되어 있는 경우(satisfactory for evaluation, but limited by)
- ③ 검체가 판독에 부적절한 경우(unsatisfactory for evaluation)

SATISFACTORY FOR EVALUATION

다음의 4가지 사항을 모두 만족했을때 해당되며 대부분의 검체가 이에 속해야 한다.

- ㉓ 검체의 확인을 위한 정확한 labeling-이름, 병록번호 등
- ㉔ 충분한 임상 병력-최소한 나이와 최종 월경일이 기재되어야 하며, 그 외의 임상 소견, 즉 부인과 질환의 병력, 자궁내 피임장치, 수술, 항암요법 및 방사선 조사등의 치료 여부 등
- ㉕ 관찰 가능한 충분한 수의 편평상피세포의 도말-슬라이드 표면의 10% 이상이 도달되어야 함.
- ㉖ 충분한 수의 자궁경관/이행대 세포성분

의 도말-자궁경관세포나 화생편평상피세포가 적어도 2군집 이상이 도달되어야 하고 각 군집은 적어도 5개의 세포로 구성되어야 함.

단 폐경기 여성의 심한 위축성 검체인 경우는 이행대 세포성분이 결여될 뿐 아니라 편평화생세포 및 자궁경관세포가 방기저세포와의 감별이 어려운 경우가 있어 참고되어야 하며 특히 이 여성들에서 얻은 건조된 표본은 판독이 어렵고 위음성 또는 위양성의 오류를 범하는 요인이 된다.

SATISFACTORY FOR EVALUATION, BUT LIMITED BY.

이것은 도말이 부적절하다는 것이 아니라 더 좋은 검체를 얻을 필요가 있다고 말하는 것이다. 다음 사항의 어느 한 가지라도 해당되는 경우이며, 그 이유를 명시해 준다.

- ㉗ 임상병력 기재 결여(적어도 나이, 최종월경일이 기재되어 있어야 함)
- ㉘ 부분적으로 혈액, 염증, 두꺼운 도말, 고정불량, 건조, contamination 등으로 인해 약 50~75%의 상피세포의 판독이 부적당한 경우
- ㉙ 자궁경관/이행대 성분(점액, 자궁경관세포, 화생편평상피세포)결여

이 경우 재검사가 꼭 필요하지는 않다. 왜냐하면 각 환자의 소견에 따라 좌우되기 때문이다. 즉, 이행대의 위치, 나이, 임신여부, 과거 치료 여부 등에 따라 자궁경관부 채취에 한계가

있어 재검사에서도 같은 소견을 보이는 경우가 많기 때문이다.

UNSATISFACTORY FOR EVALUATION

다음 사항 중 어느 한 가지라도 해당되는 경우이며 그 이유를 명시해 준다.

- ㉔ 검사물 또는 의뢰서 확인 불가능한 경우
- ㉕ 슬라이드가 깨져서 복구가 불가능한 경우
- ㉖ 편평상피세포 도말이 슬라이드 표면의 10% 이하인 경우
- ㉗ 혈액, 염증, 두꺼운 도말, 고정 불량, 건조, contamination 등으로 인하여 상피세포의 75% 이상이 판독 불가능한 경우. 적어도 이상세포들이 관찰되면 unsatisfactory의 범주에 넣지 말아야 한다.

결국 최종적인 검체 적정성 여부의 판정은 임상 의에게 있고 임상 의는 세포 판독결과를 각 환자의 임상소견과 종합하여 재검사를 할 것인지 등의 차후 임상적 조치를 결정해야만 한다.

1992년에 발표된 미국내 CAP PAP survey에 의하면 “unsatisfactory”의 빈도는 평균 0.5~1%이하이나 “satisfactory but limited” category에서는 1.0~4.9%까지의 다양한 빈도를 나타냈다⁶⁾. TBS에서 제한한 검체적정성 여부에 대한 판정기준은 대체로 재현성이 있다고 평가되고 있으나 “satisfactory”나 “unsatisfactory” category에 비해 “satisfactory but limited” category에서는 아직 판독자간의 일치도가 높지 못한 실정이다. 따라서 “satisfactory but limited” category에 대한 좀 더 구체적이고 객관적인 형태학적 판정기준이 필요하다는 지적이 있다⁶⁾.

2) 일반적인 분류(General Categorization)

정상(within normal limits), 양성 세포변화(benign cellular changes) 및 상피세포 이상(epithelial cell abnormalities)으로 나누고 정상이 아닌 경우 다음의 서술적 진단을 하게 된다.

3) 서술적 진단(Descriptive Diagnoses)

감염이나 반응성 변화와 같은 양성 세포변화와 상피세포 이상인 경우 서술적 진단을 하게 된다. 이것은 이전의 Pap class II 또는 비정형성 양성변화에 내재된 어떤 혼란을 없애고 반응성, 염증성, 위축성 등의 종양성 변화와 혼동되는 반응성 범주의 변화들을 양성세포변화에 넣어 치료결정을 돕기 위한 것이다.

양성세포변화(Benign Cellular Changes, BCC)

트리코모나스, 진균류, 방선균(actinomyces), 단순포진바이러스(herpes simplex virus), 박테리아 등의 감염성 질환 및 방사선 조사, 자궁내 피임장치, 위축 등에 의한 반응성 변화 등이 BCC에 포함된다. Chlamydia 염증의 경우 통상 세포진 도말표본에서 진단의 정확도가 낮기 때문에 개정된 1991 TBS에서는 포함하지 않고 있으며 배양검사나 효소면역법 등의 특수검사가 요구된다. 만약 트리코모나스나 캔디다, 방선균 등이 발견되면 임상 의는 적절한 치료를 하게 되며 어떤 종류의 수복 또는 반응성 변화인 방사선 조사효과 또는 위축에 대하여 어떤 치료가 요구되지는 않는다. 그러나 이러한 BCC에 대하여 그 원인이 무엇인지 확인해야 하며, 자궁경부 세포진검사의 진정한 목적은 물론 자궁경부암 또는 전암성 병변에 대한 선별검사(screening test)이지만 우연히 발견된 감염성 질환은 필요한 경우 치료의 적응이 된다.

상피세포이상(Epithelial Cell Abnormalities)

Dysplasia/CIS 분류 및 CIN 분류 등에서와 마찬가지로 TBS에서도 관찰되는 이상세포의 수에 관계없이 가장 고도의 이상소견을 보이는 세포에 근거하여 진단한다. HPV의 세포학적 변화의 유무는 TBS 진단에 추가될 필요가 없다.

Table 4. ASCUS 세포학적 진단의 예

| |
|--|
| Atypical squamous cells of undetermined significance |
| Atypical squamous cells, favor reactive |
| Atypical squamous cells, favor LSIL/possibly LSIL |
| Atypical reparative change of undetermined significance |
| Atypical squamous metaplastic cells of undetermined significance |

상피 세포의 이상을 나타내는 진단용어들이 여러 약자로 사용 될 수 있다.

또한 SIL의 세포학적 진단은 바로 조직학적 진단과 동일하게 쓰여질 수 있으므로⁷⁾ 필자의 병원에서는 TBS를 조직진단에도 동일하게 적용시킴으로써 임상의로 하여금 세포-조직학적 연관성을 용이하게 하고 있다.

● 편평상피세포(Squamous Cell)

TBS에서의 ASCUS는 개념의 정립은 되었으나 이전의 다른 분류법에서 혼란을 야기시켰던 비정형적 세포변화를 모두 해결할 수 있는 용어는 아니다. 따라서 아직도 많은 논란이 있고 병리의나 colposcopist 및 임상의로 모두에게 가장 어려운 부분이므로 대부분의 기술을 ASCUS에 치중하려고 한다.

① Atypical squamous cells of undetermined significance(ASCUS)

ASCUS의 개념은 세포의 비정형성이 반응성 변화(reactive change, RC)의 범주에 포함시키기에는 그 정도가 심하나 양적, 질적으로 편평상피내병변으로 진단하기에는 결정적이지 못한 경우로 정의된다. 따라서 1991년 개정된 TBS에서는 가능하면 반응성인지 종양성 병변 인지를 구별하여 어느 쪽을 더 시사하는지 진단에 명시하도록 되어 있다(Table 4).

ASCUS 범주에 속하는 세포변화는 그 정도

가 심하지만 양성변화일 가능성과 심각한 병변일 가능성이 모두 있으나 확실히 분류할 수 없기 때문에 undetermined significance로 판독된다. 즉 ASCUS가 종양성일 수도 있으므로 세포병리의가 종양과 관계없는 염증성 또는 RC로부터 잠재력있는 종양성 변화인지 확실하게 결정하기 어려운 병변을 구별해야 한다는 것이다. TBS에서 ASCUS는 매우 제한적으로 사용하기를 권장하고 있다.

최근⁵⁾ TBS 용어제정위원회에서 제시한 ASCUS의 형태학적인 기준은 다음과 같다.

- ① 핵의 크기가 정상 중간세포(intermediate cell) 핵 크기의 2.5~3배 정도 커져 있으면서 핵/세포질 비가 약간 증가되어 있다.
- ② 핵의 크기, 모양의 부동성 및 binucleation 이 관찰된다.
- ③ 핵의 과염색성이 관찰되지만 염색질이 고르게 분포되면서 과립성이 아니다.
- ④ 핵막이 규칙적이며 균일하다.

ASCUS의 개념은 TBS 제정 당시부터 정립되어 있었으나 형태학적 진단 기준이 없었으므로 병리의들이 진단시에 혼란을 겪게 되었으며 진단자간의 불일치와 낮은 재현성이 불가피했다. 필자의 병원에서 초기에 사용되었던 ASCUS의 형태학적 진단 기준은⁸⁾ 최근에 TBS에서 발표한 기준과 거의 일치한다.

즉 ① 핵크기의 증대(2.5~3배)가 있는 경우 (3~4배 이상이면 이형성증으로 진단된다)

② HPV의 비전형적 징후(non-classical signs)가 있는 경우

③ 이형성이 의심되나 판정하기에는 이상세포의 수가 부족한 경우

등으로 제한적으로 ASCUS를 진단하였고 그 빈도는 1.6%이었다(Table 5).

ASCUS의 진단은 세포병리의에게 있어 어떤 특정한 진단의 범주에 명확히 포함될수 없

Table 5. 자궁경부세포진 검사의 진단별 분포 (1991. 6~1992. 5. 제일병원)

| Diagnoses | No | % |
|-----------|--------|-------|
| WNL | 29,056 | 95.5 |
| ASCUS | 498 | 1.6 |
| AGUS | 98 | 0.3 |
| LSIL | 284 | 0.9 |
| HSIL | 385 | 1.3 |
| SCC | 107 | 0.4 |
| Total | 30,428 | 100.0 |

다고 판단되는 경우에 적용되는 일종의 배제에 의한 진단(exclusion diagnosis)이다. TBS 용어 제정위원회는 ASCUS의 빈도가 SIL 빈도의 2~3배를 넘지 않아야 한다고 규정하고 있다. 즉 SIL의 빈도가 2%이면 ASCUS의 빈도는 6% 이하이어야 한다. 그러나, 형태학적 진단기준을 엄격히 적용하더라도 이 용어의 사용은 주관적이어서 병리의마다 다양하여 그 빈도에 차이(1.2~10%)가 있다⁹⁻¹¹⁾. 필자의 병원의 경우도 TBS 사용 첫해인 1991년에 비해 ASCUS의 빈도가 증가하는 경향을 보이고 있는 실정이다. TBS 사용 첫해의 경우 ASCUS로 진단된 예 중 임상 기록지 검토에서 원인이 되는 방사선 조사, 폐경기 여성의 위축 변화, 생검 및 냉동치료 등의 병력이 있는 예는 세포도말 재검색후 연구대상에서 제외하였기 때문에 낮은 빈도를 보였다. 따라서 충분한 임상병력 제공과 양질의 검체 채취 및 만족스러운 도말 표본은 ASCUS의 진단의 남발을 막고 결과적으로 임상과의 혼돈을 줄일 수 있다.

ASCUS는 과거의 "atypia", "benign atypia", "inflammatory atypia", "reactive atypia"와 동일하지 않다. 즉 이런 종류의 세포의 변화를 TBS에서는 BCC의 범주에 포함시킨다. ASCUS 범주에서의 이상세포는 어떤 원인적인 요소를 내재하고 있으나 분명한 원인을 세포소

견만으로 결정하기 어려운 경우에만 해당된다. 일상의 세포도말 판독시 병리의는 비정형세포를 발견하면 항상 BCC인지 ASCUS 범주에 넣어야 할지 고민한다. 사실 BCC의 범주에 포함시키는 경우 다시 추적조사가 이루어 질 수 있다고 확신하지 못한다. 따라서 필자의 경우 ASCUS를 편의상 두 집단으로 나누고 RC를 시사하면 3~6개월후 재검사를 권유하고 종양성 변화를 시사하면 HPV 검사 또는 질확대경검사를 하도록 권장한다. 병리의로서는 가능한 BCC의 범주에 속하는 변화는 ASCUS에 포함시키지 않아야 하지만 결정적이지 못한 SIL의 변화는 ASCUS로 진단해야 한다. BCC와 ASCUS의 구분이 어려운 경우가 흔히 있는 것처럼 ASCUS와 저등급 SIL 사이에도 명확한 구분점이 없기 때문에 세포병리의의 주관에 많이 좌우되어 그 빈도에 있어서도 상대적일 수밖에 없다. 그러므로 여기에 부가적인 검사(HPV 검사 등)를 해야만 할 현실적인 문제에 부딪히게 된다.

ASCUS는 이질적 집단이며 이들의 원인적 요소는 크게 HPV감염의 경미한 세포학적 변화와 양적, 질적으로 종양성 병변에 미흡한 변화로 나눌 수 있으며 그외 비정형적 화생 및 비정형적 수복이 포함될 수 있다. 또한 임상병력 기재가 결여된 경우에는 방사선 조사, 위축성 변화, 치료후에 볼 수 있는 수복 및 폐경기 여성에서의 검체의 건조로 인한 핵중대 등이 ASCUS로 과잉진단될 수 있다. ASCUS의 진단 기준 중 하나인 핵크기의 증대는 다른 소견의 고려없이 진단된 경우 흔히 과잉진단의 빈도를 높이는 원인이 된다. ASCUS의 종양성 병변을 시사하는 경우 조직학적 확진이 가능하나 RC에 가까운 ASCUS는 조직검사상 비정형적 화생, 비정형적 수복 또는 심한 염증인 경우가 대부분이다.

ASCUS를 가진 환자에서 질확대경검사가 의뢰되면 colposcopist는 세포학적 진단에서

Table 6. ASCUS 세포진 환자의 질확대경 생검 결과

| Histologic diagnoses | No. | % |
|--------------------------------------|-----|-------|
| Cervicitis | 123 | 76.9 |
| Low grade SIL (Condyloma & CIN I) | 28 | 17.6 |
| High grade SIL (CIN II & CIN III) | 9 | 5.5 |
| Total | 160 | 100.0 |

*Biopsy cases among 498 cases with ASCUS cytology

RC를 시사했는지 종양성 변화를 시사했는지를 검토하게 된다. 이때 과거의 비정상적 세포진검사 결과의 병력을 확인해야 한다. Colposcopist는 초산백색(acetowhite) 상피소견을 보이는 병변을 조준 생검하게 되며 다행히 전형적이고 분명한 병변을 보이는 경우는 subclinical papillomavirus infection(SPI)을 시사하거나 SIL로 조직학적 확진을 얻게 된다. 그러나 colposcopist가 SPI라고 생각되는 병변이 종종 조직생검에서 비전형적 화생인 경우가 많다. 그러므로 ASCUS 환자에서 세포진 보고서에 HPV의 세포학적 변화를 시사하는 명시가 되어 있으면 병변이 너무 국소적이거나 미약하여 조준생검이 정확히 되지 않았을 가능성이 있기 때문에 비록 조직학적 확진이 되지 않더라도 SPI를 의심하고 추적검사나 HPV 검사를 하는 게 바람직하다. 본 병원에서의 연구에서 보는 것 처럼 사실 세포검사서 ASCUS를 보인 환자는 많은 경우에 중요한 병변을 갖고 있지 않으며 질확대경 생검이 정상이다(Table 6).

그러나 일부의 환자에서 이상세포소견이 지속되고 이들 중 상당수(18~33%)에서 상피내 병변이 발견되므로 ASCUS의 생물학적 습성이나 치료결정은 아직 많은 임상적 연구가 요구되고 ASCUS의 진단기준도 좀 더 객관적이고 구체화할 필요가 있다^{9,10}. 필자의 연구에서

Table 7. 생검음성인 ASCUS 환자의 추적결과

| Cytologic diagnoses | No. |
|----------------------|------|
| Within normal limits | 83 |
| Low grade SIL | 7(3) |
| High grade SIL | 4(4) |
| Total | 94* |

() : Biopsy verified

* : Follow-up cases among 123 cases with negative biopsy(duration: 3~12 months)

ASCUS를 가진 환자 중 27.5%에서 조직검사상 SIL이 확진되었고 그 중 70.5%는 저등급 SIL이었고 29.5%는 고등급 SIL이었다.

이것은 처음 실시한 질확대경검사서 정상 생검소견을 보였다 해도 추적조사에서 이상생검소견을 관찰할 수 있으므로 지속적인 세포학적 추적조사가 필요하다는 사실을 증명해 준다 (Table 7, 8).

따라서 ASCUS의 진단은 각 환자의 임상소견을 검토한 후 세포학적 재검사, HPV검사, 질확대경검사 및 조직생검 등의 후속조치가 필요하다. 특히 폐경기 여성의 위축성 변화의 경우에는 에스트로겐 치료후의 재검사 평가가 판정에 큰 도움이 된다.

한편, 세포학적 검사서 ASCUS의 진단이 나오면 실제 임상의들은 어떠한 조치를 취하는가에 대하여 논란이 많다. 일부의 임상의들은 ASCUS 환자중에서 8명 중 1명이 발암성 HPV형을 갖고 있으므로 HPV DNA 검사를 하고 만일 양성이면 밀접하게 관찰하고 어떠한 병변이 있으면 치료에 대한 역가를 낮춘다. 만일 음성이면 환자는 정기적인 세포진검사로 돌아간다. 전향적인 연구에서 발암성 HPV 양성인 경우 12~15%의 고등급 SIL로의 전환을 보여준다고 한다^{9,12} 필자의 병원의 경우 ASCUS와 저등급 SIL에서의 고위험군 HPV검색을 위하여 질확대경검사시 cytobrush로 얻은 이행대 세포

Table 8. ASCUS 세포진 환자의 상피내병변 빈도 (Total 160 cases)

| Histologic diagnoses | No. | | |
|-----------------------------------|---------|-----|-----------|
| | Initial | F/U | Total |
| Low grade SIL (condyloma & CIN I) | 28 | 3 | 31* |
| High grade SIL (CIN II & CIN III) | 9 | 4 | 13** |
| Total | 37 | 7 | 44(27.5%) |

F/U: Follow up(3~12 months)
 LSIL: 31*/44(70.5%)
 HSIL: 13**/44(29.5%)

swab에서 HPV 유형검사를 하고 있다.

② 편평상피내병변(Squamous intraepithelial lesion, SIL)

TBS에서 사용되는 새로운 용어로서 SIL은 저등급(low grade)과 고등급(high grade)으로 구분한다. 저등급 상피내병변(LSIL)은 CIN I 혹은 경도 이형성증(mild dysplasia)과 HPV 감염에 의한 변화가 포함되며 고등급 상피내병변(HSIL)에는 CIN II, CIN III 즉 중등도 이형성증(moderate dysplasia)과 중증 이형성증(severe dysplasia) 및 상피내암종(carcinoma in situ, CIS)이 포함된다(Table 1). 이들 용어의 사용시 dysplasia나 CIN 용어를 그 grade와 함께 사용하는 것이 과거의 분류법에 익숙해진 임상주의 이해를 돕는다. TBS에서 제시한 형태학적 진단기준은 여기에서 생략하기로 한다.

편평상피내병변은 과거의 편평 condyloma, dysplasia/CIS 또는 CIN 으로 분류되어왔던 비침윤성 상피내병변으로서 일련의 연속적인 전암성 변화이다. Dysplasia/CIS 및 상피내종양(CIN) 대신 SIL이란 새로운 용어를 도입한 것은 대부분의 mild dysplasia/CIN I 은 병변이 소실되며 CIN II의 약 반 정도는 진행하지 않고 심지어 severe dysplasia-CIS/CIN III도 모두

침윤암으로 진행하지 않는 관찰결과에 근거를 둔다. 고등급 병변이 저등급에 비하여 좀더 지속적인 병변을 보이거나 진행하는 경향은 있으나 각 환자에서의 생물학적 습성은 예측하기 어렵다. 따라서 종양 대신 병소란 용어는 각 환자에서의 불확실한 생물학적 습성을 의미하는 뜻으로 사용된다.

세포학적 변화를 3~4단계로 나누기보다 2 단계로 구분하는 것은 몇가지 이유가 있다. 첫째 기존의 3~4단계의 분류법은 관찰자간 또는 관찰자의 재현성이 낮다는 것, 둘째 고등급병변을 치료하는데 있어 병변의 세분화된 등급이 크게 좌우되지 않는다는 점, 셋째 상피내병변의 자연사(natural history)에 관한 축적된 연구 결과에 의하면 비록 각 병변에서의 생물학적 습성을 예견할 수는 없다 해도 형태학적인 저등급과 고등급 병변사이에 차이가 있다는 사실이다^{9,12)}.

분자생물학적으로도 저등급병변과 고등급병변은 차이를 보이는데 저등급에는 이질성이 있어 다양한 바이러스형이 20% 이상인데 비해 고등급에서는 4% 이하로 현저한 동질성이 있다. 고등급은 단일한 질환으로 자궁경부암과 근본적으로 같고 침윤의 기초가 되는 몇가지 세포학적 단계가 빠져 있다. 발암성 바이러스인 HPV 유형 16, 18, 31, 33, 35 등이 저등급과 고등급 상피내병변 모두 연관되어 있지만 고등급병변에서 훨씬 많이 관찰된다. 한편, 저등급은 이질적인 집단이며 이들 병변의 대부분은 염색체 변화가 없고 잠재적 전구체(potential precursors)로서 인정되는 분자학적 변화가 없다. 또한 약 3예 중 1예가 발암성 바이러스가 관계되어 있고 2예는 아니다.

TBS에서 저등급 병변은 CIN I과 HPV의 세포학적 변화를 모두 포함한다. 최근의 연구들에서^{9,12)} 'koilocytosis'를 CIN I과 구별하는 형태학적 기준은 연구자들간에 차이가 있고 재현성이 없다는 결과가 나왔다. 더구나 두 병변은

비슷한 HPV 유형을 공유하며 그들의 임상적 습성도 유사하기 때문에 이들을 동일한 범주에 포함시키는 것이 타당하다는 근거가 된다.

HPV의 세포학적 변화는 핵크기의 증대, 변성과 농축 및 핵막의 불규칙성, 핵주위의 분명한 공동, 세포질 변연부의 응축(condensation) 등의 변화를 특징으로 하는 공동세포(koilocyte)의 출현과 드물게 이상각화세포(dyskeratocyte)들이 3차원적 군집을 이루는 도말소견을 보이며 이 특징적인 소견들은 진단적이다. 그러나 진단적인 세포학적 변화가 보이는 경우에도 질확대경검사서 병변이 국소적이거나 미약한 경우에는 조직생검에서 진단이 안된다. 이러한 경우 임상적으로는 추적검사와 HPV 유형검사를 할 필요를 느낀다.

HPV의 세포학적 변화를 저등급병변으로 진단할 때 엄격한 기준을 적용함으로써 과잉진단과 불필요한 치료를 피하여야 한다. 실제로 HPV 세포변화의 과잉진단은 심각한 문제를 야기시키는데, 대부분의 경우 핵의 이상소견 없이 단지 세포질내 공동현상만을 판독함으로써 생긴다. 분명한 SIL로 진단이 어려운 미약한 변화 또는 양적으로 너무 수가 적은 경우는 ASCUS의 범주에 포함되어야 한다.

한편, 고등급병변에서 간혹 HPV의 세포학적 변화가 관찰되지만 분자생물학적 방법에 의하면 HPV의 세포학적 변화가 관찰되지 않는 상피내병변에서도 대부분에서 HPV DNA가 검출되기 때문에 개정된 1991년 TBS에서는 이러한 형태학적 변화의 유무가 진단에 추가될 필요가 없다고 명시하고 있다.

TBS에서 또 하나의 진단적인 문제는 저등급과 고등급사이의 중간병변을 어떤 범주에 포함시키나 하는 것이다. 이러한 경우 이상세포의 수가 많고, 높은 핵/세포질 비를 가지며 아주 심한 핵막의 불규칙성과 핵 염색질의 과립성 등이 고등급의 범주에 포함시키는데 진단적인 기준이 된다. 또한 세포질이 성숙되어 있으며

중간세포 또는 표재세포의 세포질 형태이면 저등급에 가깝고 좀 더 미성숙된 형태의 세포질이면 고등급에 가깝다. 그러나 SIL의 등급을 정하기 어려운 경우는 SIL, 'grade cannot be determined'로 진단하는게 타당하다. 이러한 경우 HPV 유형검사가 진단 및 환자의 추적관리에 도움을 줄 수 있다. 또한 TBS에서 CIN II를 고등급 SIL의 범주에 포함시키는데 대한 문제점도 야기되는데¹³⁾ 이러한 경우에 HPV 유형검사로 치료결정에 대한 도움을 받을 수 있다.

TBS의 SIL에 대한 2단계 개념은 환자 치료결정의 지침을 제공하는데 있다. 세포학적 진단이 저등급이면 세포진검사나 HPV검사, 또는 질확대경 및 조직생검으로 추적관찰이 요구되며 고등급의 경우에는 질확대경과 조직생검 후 환자를 적극적으로 치료해야만 한다. 특히 세포학적으로 고등급 SIL 진단을 받은 폐경기 이후의 여성에서 질확대경검사상 병변을 관찰할 수 없는 경우를 종종 본다. 이러한 경우 cytobrush로 재검사를 의뢰하고 고등급 SIL의 세포학적 진단이 나오면 바로 원추생검을 시행하여 조직학적 확진을 얻어야만 한다. 이때 HPV 검사가 보조적으로 이용될 수 있다. 치료 방침은 가능한 한 가장 보존적인 방법으로 침윤성 암을 방지하는데 초점을 맞추어야 한다.

③ 편평상피세포암(Squamous cell carcinoma)

TBS에서는 편평상피세포암을 세분화하지는 않으나 현재 사용되고 있는 비각화성과 각화성으로 구분한다. 미분화성 소견을 보이거나 신경내분비성 분화를 보이는 암은 기타 암종에 포함시킨다. 미소침윤성 암종은 검사실에 따라 진단이 가능하면 사용해도 된다. 필자의 병원의 경우 미소침윤성 암의 진단이 74.2%의 predictive value를 보여 미소침윤성 암이 세포학적으로 진단이 가능함을 알 수 있으며 이는 조직학적 확진 및 침윤 깊이 등의 병리학적 평가를

Table 9. 자궁내막암 환자의 자궁경부세포진 진단 분포

| Diagnoses | No(%) |
|-----------|---------|
| WNL | 11(23) |
| AGUS | 8(16) |
| CA | 30(16) |
| Total | 49(100) |

WNL: Within normal limits

AGUS: Atypical glandular cells of undetermined significance

CA: Carcinoma

위한 원추생검을 권유하는 지침이 된다¹⁴⁾.

● 선상피세포(Glandular Cell)

자궁경부-질 세포진에서의 자궁내막 상피세포 또는 간질세포(stromal cell)의 출현은 임상적인 의미가 있으므로 검사 보고서에 언급되어야 한다. 만일 폐경전 여성에서 월경주기 12일 이후에 자궁내막세포가 발견되거나 또는 폐경기 여성에서 자궁내막세포가 관찰되면 비정상적 소견이기 때문이다. 따라서 이런 소견이 보고서에 언급되어 있으면 임상 의는 부정출혈 유무 및 홀몬치료, 자궁내 피임장치 등의 병력을 조사하고 자궁내막 폴립, 자궁내막 증식증 또는 자궁내막암의 가능성을 의심해야 한다. 필자의 병원에서 조사한 바에 의하면¹⁵⁾ 자궁내막암 환자의 경우에 자궁경부 세포진에서 정상적인 자궁내막세포만을 보였던 경우가 23%였고 자궁내막암을 의심하거나 진단할 수 있는 소견을 보인 경우는 77% 였다(Table 9).

① Atypical glandular cells of undetermined significance(AGUS)

자궁내막 또는 자궁경관상 선상피세포가 반응성 또는 수복성 변화를 증가하는 핵의 이상 소견을 보이거나 선암을 의심하지만 결정적이지 못한 경우에 해당한다. AGUS 는 ASCUS에 비해 종양성 병변을 의심하는 경우에 더 흔히

사용되며 이것은 세포병리의들에게 부적절하다고 받아들여지고 있다. 고등급 SIL에서 흔히 선상피세포의 이형성증이 동반되므로 병리의 는 세포도말표본에서 고등급 SIL을 진단할 때 AGUS의 소견이 없는지 유의해서 볼 필요가 있다. AGUS로 진단된 환자의 41%에서 SIL이 존재함이 발견되고 그 중 19%가 고등급 SIL이므로 AGUS의 경우 좀더 적극적인 조치가 필요하다¹²⁾. 특히 AGUS 소견을 보이는 경우 바 이러스 유형검사에서 만일 HPV 유형 18이 양성이면 선암종의 가능성을 강력히 시사한다. ASCUS에서와 마찬가지로 AGUS에서도 이상 세포소견이 반응성에 가까운지 종양성 병변에 가까운지 가능하면 명시해야 한다. 또한 AGUS의 세포의 기원이 자궁경관인지 자궁내막인지도 가능한 한 명시한다.

AGUS로 진단하기전 자궁내 피임장치, 생검 또는 냉동치료, 방사선 조사 등의 병력을 확인 하는게 좋다.

② 자궁경관선암증/자궁내막선암증(Endocervical/endometrial adenocarcinoma)

편평세포와 혼동하지 않는다면 자궁경관 선암증, 자궁경관 상피내선암증, AGUS를 비교적 쉽게 진단할 수 있다. 임상 의에게는 자궁경관을 볼 수 있는 방법은 질확대경 밖에 없고 심지어는 그것을 보아도 잘 알지 못하므로 AGUS를 정확하게 평가하려면 원추생검을 해야 한다. 세포진검사서 AGUS가 진단되면 임상 의는 질확대경검사, 자궁경관 소파(endocervical curettage, ECC), 자궁내막 생검(endometrial biopsy, EMB)을 하며 비정상적인 소견이 있으면 원추생검과 자궁내막소파술을 시행한다. 필자의 병원에서는 질확대경검사시 생검과 함께 ECC 또는 cytobrush로 재검사를 하고 EMB는 주로 Pipelle로 간단하게 외래에서 검체를 얻는다. Pipelle는 미래의 자궁내막암의 집단검진에 이용이 시도되고 있는 방법으로 일

부 국가에서 실제 시행되고 있다. 능숙한 세포병리의가 선암종 또는 상피내선암종을 의심하는 비정상적 선상피세포가 있는 환자군에서 원추생검을 하면 약 30%에서 선암종 또는 상피내선암종을 발견한다.

전세계적으로 자궁경관 선암종이 증가 추세에 있으며 자궁경부 세포진검사가 유일한 조기 발견의 방법이므로 이에 대한 많은 관심이 필요하다. 필자의 병원에서도 자궁선상피세포의 이상소견의 발견이 증가되며 자궁경관 선암종 및 자궁내막 선암종이 자궁경부 세포진에서 세포학적으로 진단이 가능하고 조직학적으로도 확진된다. 따라서 자궁경부 세포진에서의 선상피세포에 대한 특별한 관심과 경험을 통하여 정기 세포검진에서의 자궁선암종의 발견의 가능성을 예상할 수 있다. 자궁경부 세포진검사에서 자궁내막암이 진단되는 경우는 대개 분화도가 낮고(high grade), 높은 병기(high stage)일 가능성이 높다¹⁵⁾.

③ 자궁외 선암종(Extruterine adenocarcinoma)

선암종을 의심하는 세포집단 또는 단일세포가 비교적 깨끗한 도말 배경에서 드물게 관찰되는 경우 그 세포들이 자궁내막이나 자궁경관 기원세포와 잘 맞지 않으면 자궁외 기원의 가능성을 고려해야 한다.

④ 기타 암종(Other malignant neoplasm)

자궁에서 관찰되는 미분화암 또는 소세포암종이 해당된다.

자궁암 세포집단검진과 HPV 검사의 임상적 이용은 구미각국에서 비교적 성공적으로 이루어지고 있고 그 경험을 통하여 자궁경부암은 정복될 수 있다고 확신하고 있다. 따라서 앞으로의 자궁경부 세포집단검진의 목적은 자궁암 조기발견이 아니라 전암성 병변의 조기발견 및 치료에 있다고 주장하고 있다. 그러나 지속적인 효과적 세포학적 집단검진은 어렵기 때

문에 개발도상국에서의 대단위 집단검진은 여러가지 면에서 문제점으로 부각되고 있으며 여기에 다른 방법이 제시되고 있다^{11,16)}. 즉 위음성을 줄이기 위한 방법으로 automated cytologic screening system(ACSS)의 도입과 민감도가 높고 경제적 관점에서 세포진 검사보다 효과적인 HPV 유형검사의 검토가 그것이다. 대부분의 집단검진에서의 비정상집단은 ASCUS와 저등급 SIL로서 이 경미한 병변은 세포진검사에서 놓칠 수 있으므로 바이러스 유형검사로 발견이 가능하며 나아가서 고위험군을 선별함으로써 이들에 대한 집중적이면서 효과적인 검진을 할 수 있다는 장점이 있다. HPV 검사는 세포검사에서 발견되지 않는 심각한 병변을 가진 환자를 선별해냄으로써 자궁암검사의 예민도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 잘 훈련된 세포진요원의 확보가 어렵고 절대적인 인력이 부족한 현 국내실정으로는 ACSS의 도입이 국가적 집단검진의 차원에서 이루어져야 하고 또 미래의 집단검진의 한 방법으로 35세 이후의 여성에서 단독검사로서의 고위험 HPV에 대한 바이러스 유형검사의 가능성의 검토는 경제적인 관점에서도 고려되어야 한다고 생각된다. 그러나 기회적 검진(opportunistic screening)이 가능한 집단에서는 자궁경부 세포진과 더불어 HPV 유형검사가 추가적으로 이루어져야 한다.

집단검진의 차원이 아닌 기회적 정기검진이 이루어지는 의료기관에서의 HPV 유형검사의 이용은 첫째, 세포검사실의 정도관리이다. 세포병리의는 세포학적 진단, 나아가서 조직학적 진단과 바이러스와의 관계를 관찰함으로써 형태학적 진단기준을 재정립할 필요가 있고 검사실 자체내의 세포학적 진단의 정확도를 평가할 수 있는 지표로 사용할 수 있다¹¹⁾. 둘째, ASCUS와 저등급 SIL 또는 등급을 결정하기 어려운 경우의 HPV 유형검사는 이들 이질적 집단에서의 고위험군을 선별함으로써 그들에

대한 추적조사 또는 적극적인 치료를 하게 하고 나머지 집단에서는 불필요한 치료를 막게할 수 있다. 셋째, 폐경기 여성의 세포진검사는 이행대 위치로 인한 위음성 및 에스트로겐 결핍으로 오는 위양성의 가능성이 높기 때문에 정확도가 떨어진다. 따라서 세포진검사에 HPV 유형검사를 추가하는 것은 자궁암의 고위험군에 해당하는 폐경기 여성의 선별검사의 보조수단으로 이용될 수 있다. 그 외에도 전암성병변 또는 자궁암 치료후의 추적검사에 이용될 수 있다.

HPV 검사는 세포진검사 및 질확대경검사와 함께 상호보완적이라야 하며 이들을 대치할 수 있는 검사는 아니다.

결 론

TBS는 다른 분류법에 비하여 간결하며 재현성이 높고 자궁경부암의 발생기전에 대한 현재의 지식을 잘 반영하며 검사실간, 국내 및 국제간의 통계학적 분석과 비교에 신뢰성을 줄 수 있는 새로운 자궁경부 세포진 보고 양식이다.

TBS의 역할은 효과적인 전암성 병변의 조기 발견과 이에 대한 치료지침을 제공하는데 있다. 그러나 임상자에게 확고한 치료지침을 제공하기 위하여 HPV의 연구와 더불어 ASCUS 및 AGUS에 대한 좀더 객관적이고 명확한 형태학적 확립과 임상적 연구가 앞으로 필요하다.

참 고 문 헌

1. 김희숙: Squamous cell lesions of the uterine cervix: Nomenclature and cytopathology. 대한세포병리학회 춘계학술대회 단기과정. 1991
2. 김희숙: Squamous cell lesions of the uterine cervix: The Bethesda System and cytopathology. 대한세포병리학회 춘계학술대회 워크숍, 1993
3. National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda System for reporting cervical/ vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 33:567-574, 1989
4. National Cancer Institute Workshop: The Revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 37:115-124, 1993
5. Kurman RJ, Solomon D: The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. Springer-Verlag, New York, 1994
6. Nielsen ML, Davey DD, and Kline TS: Specimen adequacy evaluation in gynecologic cytopathology : Current laboratory practice in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program and tentative guidelines for future practice. *Diagn Cytopathol* 9:394-403, 1993
7. Ambros RA, Kurman RJ: Current concepts in the relationship of human papillomavirus infection to the pathogenesis and classification of precancerous squamous lesions of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 7:158-172, 1990
8. 김의정, 홍성란, 김희숙 등: Bethesda System에 의한 atypical squamous cells of undetermined significance의 평가. 대한세포병리학회지 4:81-86, 1993
9. Richart RM, Jones III HW, Reid R: Classification and interpretation of Pap smears. *ACOG Update* 18:1-9, 1993
10. Sidawy MK, Tabbara SO: Reactive change and atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears: A cytohistologic correlation. *Diagn Cytopathol* 9:423-429, 1993
11. Schiffman MH: Latest HPV findings: Some clinical implications. *Contemp Obstet Gynecol* 38:27-40, 1993
12. Jones III H, Noller K, Reid R, Richart RM: Treating patients who have low-grade Pap smears. *Contemp Obstet Gynecol* 39:99-114, 1994
13. Bottles K, Reiter RC, Steiner AL, et al: Problems encountered with the Bethesda System: The University of Iowa experience. *Obstet Gynecol* 78:410-414, 1991
14. 김은경, 김의정, 박종숙, 김희숙: 자궁경부 미소침윤성 편평세포암종의 세포학적 분석. 대한세포병리학회지 5:99-105, 1994
15. 홍성란, 김희숙, 박종숙: Papanicolaou smear에서 자궁내막암의 세포학적 진단의 의의: 조직유형, 분화도 및 병기와의 관련성. 대한세포병리학회지 4:93-99, 1993
16. Richart RM: Screening. The next century. *Cancer* 76:1919-1927, 1995