

“Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance”의 질적 분류와 조직 소견과의 비교

원자력병원 해부병리과

고재수·정진행·이승숙·조경자

= Abstract =

Comparison of Qualified Diagnosis of “Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance” with Subsequent Biopsy

Jae Soo Koh, M.D., Jin Haeng Chung, M.D., Seung Sook Lee, M.D., and
Kyung-Ja Cho, M.D.

Department of Anatomic Pathology, Korea Cancer Center Hospital

To evaluate whether different qualifications of a cytologic diagnosis of “atypical squamous cells of undetermined significance(ASCUS)” predict a greater or lesser likelihood of tissue diagnosis of uterine cervix, we compared different cytologic qualifications of ASCUS with the tissue diagnosis. One hundred twenty-two consecutive Papanicolaou smears showing ASCUS in women who had undergone cervical biopsy within nearest 30 days were collected. The 122 smears were qualified as “favor reactive”(25%), “favor low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)”(24%), “favor squamous intraepithelial lesion(SIL)”(16%), “favor high grade squamous intraepithelial lesion(HSIL)”(16%), and “not otherwise specified”(19%). Squamous intraepithelial or invasive lesion was pathologically confirmed by cervical biopsy in 13% of the “favor reactive”, 27% in “favor LSIL”, 70% in “favor SIL”, 75% in “favor HSIL”, and 35% in “not otherwise specified” smears. There were significant associations between the favor reactive smear and the benign biopsy finding and between the favor SIL smear and the biopsy showing a squamous intraepithelial or more severe lesion. Nevertheless, most of favor LSIL smears exhibit reactive process in tissue biopsy. Conclusively, qualified ASCUS stratifies women into different risk groups for SIL. The cytopathologist should make the cytologic diagnosis of “ASCUS, favor LSIL” circumspectly.

Key words: Cervicovaginal smear, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance(ASCUS), Qualified diagnosis

서 론

1988년 The Bethesda System(TBS)의 도입 이전의 자궁경부 세포진 검사에 대한 보고에서 ‘비정형 편평세포’는 그 개념이나 임상적 중요도에 있어서 공감대가 거의 이루어지지 않았다. 따라서 TBS에서는 이러한 비정형 편평세포에 대한 개념의 모호성을 보완하기 위하여 “atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)”의 개념을 도입했다. ASCUS는 ‘세포의 비정형성이 반응성 변화의 범주에 포함시키기에는 그 정도가 심하나 양적, 질적으로 편평상피내병변(SIL)으로 진단하기에는 결정적이지 못한 경우’로서 염증, 감염, 방사선 조사, 화학요법, 자궁내장치 등에 의한 세포의 반응성 혹은 수복성 변화와는 분명히 구분되는 비정형 편평세포로 정의하였으며, 진단기준도 마련하여 그 용어의 남발을 막고자 하였다. 또한 ASCUS는 그 세포학적 이상을 가능한 질적으로 분류하여 그것이 반응성 병변에 더 가까운지 또는 종양성 병변을 더 시사하는지를 구분하여야 한다고 하였다¹⁾.

최근에 이러한 ASCUS의 질적 분류에 따른 임상적 의의와 환자관리의 지표를 제시한 연구가 있다^{2, 3)}. 그러나 이러한 개념의 정립 및 진단 기준의 제시나 임상적 의의에 대한 연구에도 불구하고 ASCUS라는 진단에는 두 가지 문제점이 있다. 하나는 ASCUS의 진단이 현실적으로 주관적이며, 부정확하고, 관찰자간에 재현성이 그다지 높지 않다는 것이며⁴⁾, 다른 하나는 환자 관리에 관한 공인된 일반적인 지침이 없다는 것이다²⁾. ASCUS의 진단 빈도는 약 1%이하에서 10%내외까지 검사실에 따라 비교적 다양하며⁵⁻⁸⁾ 비교적 흔히 접하는 진단 중의 하나이다. 따라서 환자 관리에 어려움을 겪는 비율이 적지 않음을 의미한다. ASCUS의 세포학적 진단 후에 조직학적으로 확인하는 경우에서 SIL로 진단하는 경우는 22%에서 46%까지

다양하다⁵⁻⁹⁾. 최근의 연구에서 TBS가 권장하는 ASCUS의 질적분류에 따른 조직학적 소견과의 비교분석에서 ASCUS의 질적 분류가 SIL의 존재 유무를 예견하는데 효과적이라는 보고가 있다^{3, 9)}. 하지만 ASCUS의 세포학적 진단이 주관적이며 재현성이 낮다는 특성상 검사실에 따라 결과의 차이가 있을 수 있다. 또한 환자 관리라는 임상적 측면에서 볼 때, ASCUS와 같이 주관적이며 재현성이 낮은 진단이 어느 정도의 임상적 의의를 지니는가를 평가하는 것은 다른 검사실의 결과를 그대로 수용하여 적용할 수는 없다고 생각한다. 즉 해당 기관의 경우를 분석하여 그 결과를 토대로 하여 기준을 잡고 환자를 관리하는 것이 바람직하다고 생각한다. 이에 원자력병원에서 ASCUS로 진단한 경우를 그 질적 분류에 초점을 두어 조직학적 소견과 비교 분석하여 보기로 하였다.

재료 및 방법

1997년 1월부터 7월초까지 원자력병원 해부 병리과에 의뢰된 자궁경부도말 표본을 대상으로 하였다. 총 12,788예의 표본 중 ASCUS로 진단한 예는 333예(2.6%)였고, 같은 기간 중에 SIL로 진단한 예는 254예로서 ASCUS:SIL의 비율은 1.3:1이었다. ASCUS로 진단한 예에 대한 조직학적 소견은 조직검사 결과가 입력된 컴퓨터의 데이터 베이스를 바탕으로 조사하였다. 세포학적 검사와 동시에 생검을 시행하거나 세포학적 검사 후 한 달 이내에 생검을 시행한 경우로 하였고, 자궁경부암종으로 치료를 받는 환자의 추적관찰 중에 시행한 도말 표본은 생검 조직이 있더라도 제외하여 분석의 대상은 총 122예였다. 세포학적 판독은 TBS 진단기준에 따라 하였다. 즉, 세포학적 소견이 SIL이라고 하기에는 그 비정형성이 모자라고 반응성 범주에 포함하기에는 심한 정도로서

그 기준은, 핵의 크기가 정상 중간세포 핵 크기의 2.5~3배정도 커져 있으면서, 핵/세포질비가 약간 증가하며, 핵의 크기, 모양의 부동성 및 이핵이 있고, 핵의 과염색성이 있지만 염색질이 고르게 분포하면서 과립성이 아니며, 핵막이 규칙적이고 균일하거나, 아주 미약한 불규칙성만이 존재할 때 등의 TBS가 권장하는 진단 기준¹⁰⁾을 따랐으며, 이상 세포가 극히 소수 존재하거나, 분명한 이상 소견이 있는 듯이 보이지만 도말 표본의 상태가 불량하여 SIL로 진단하기에는 부족한 경우도 포함하였다.

진단 시에 ASCUS는 (1) "favor reactive", (2) "favor LSIL", (3) "favor HSIL", (4) "favor SIL", 또는 (5) 질적 분류를 시행하지 못한 경우 중 하나로 질적분류하였다. 이러한 질적 분류는 각 증례마다 다소의 차이가 있기는 하지만 반응성을 시사하는 경우는 편평세포의 비정형성이 아주 미세하며, 간혹 작은 핵소체가 있고, 염증성 배경이 있는 경우였으며, 저등급 상피내병변임을 시사한 경우는 드물게 공포세포를 닮은 세포가 있는 경우 및 비정형 이상 각화 세포가 있는 경우였고, 고등급 상피내병변임을 시사한 경우는 중등도의 비정형성 세포가 군집을 이루는 경우나 미성숙 화생형의 비정형성 편평상피세포가 나타나는 경우가 많았으며, 몇 개의 세포가 크고 과염색성의 핵을 가졌지만 그 수가 너무 적거나 표본의 상태가 좋지 않은 경우도 포함하였다.

질적으로 분류한 ASCUS를 조직학적 소견과 비교하였다. 조직학적 소견의 원래 진단은 만성자궁경부염, 콘딜롬, CIN I, CIN II, CIN III, 침윤성암종 중 하나였으나, 세포학적 소견과의 비교를 용이하게 하기 위하여, 콘딜롬 및 CIN I은 LSIL, CIN II 및 CIN III는 HSIL로 재구성하였다. ASCUS의 질적 분류의 유의성은 χ^2 검증을 시행하여 확인하였다.

결 과

ASCUS로 진단한 122예를 조직학적 소견에 따라 분류해 보면 만성염증 73예(60%), LSIL 11예(9%), HSIL 32예(26%), 침윤성암종이 6예(5%)로서 반응성 병변이 많은 부분을 차지하였고, SIL과 침윤성암종이 차지하는 비율은 40%였다(Table 1).

세포학적으로 반응성을 시사한 30예(25%)의 경우 조직학적으로 만성염증이 26예(87%), LSIL 1예(3%), HSIL이 3예(10%)였다. 세포학적으로 LSIL을 시사한 29예(24%)의 경우 조직학적으로 만성염증이 21예(72%), LSIL이 3예(10%), HSIL이 5예(17%)였고, 세포학적으로 HSIL을 시사한 20예(16%)의 경우 조직학적으로 만성염증이 5예(25%), LSIL이 0예, HSIL이 14예(70%)였고, 침윤성암종이 1예(5%)였으며, 세포학적으로 등급을 나누지 않고 SIL을 시사한 20예(16%)의 경우 조직학적으로 만성염증이 6예(30%), LSIL이 3예(15%), HSIL이 7예(35%)였고, 침윤성암종이 4예(20%)였다. 세포학적으로 질적 분류를 하지 못한 23예(19%)의 경우는 만성염증이 15예(65%), LSIL이 4예(17%), HSIL이 3예(13%), 침윤성암종이 1예(4%)였다(Table 1). 세포학적으로 반응성을 시사한 경우와 SIL(LSIL, HSIL과 등급이 없이 SIL을 시사한 경우)을 시사한 경우를 비교하여 보면 세포학적으로 SIL을 시사한 경우에 통계적으로 유의하게 조직학적으로 SIL이상의 병변이 있음을 확인하였다(Table 2, p=0.0002).

고 찰

ASCUS의 질적 분류의 효용성에 대한 박 등³⁾의 연구에서는 반응성을 시사한 경우 7.1%

Table 1. Relationship between cytologic and histologic diagnosis of qualified ASCUS*

| Histologic diagnosis | Cytologic diagnosis | | | | | Total(%) |
|----------------------|---------------------|--------|--------|-------------------|---------------|----------|
| | Reactive | LSIL † | HSIL ‡ | SIL §, not graded | Not qualified | |
| Cervicitis | 26 | 21 | 5 | 6 | 15 | 73(60) |
| LSIL | 1 | 3 | 0 | 3 | 4 | 11(9) |
| HSIL | 3 | 5 | 14 | 7 | 3 | 32(26) |
| Inv. SCC¶ | 0 | 0 | 1 | 4 | 1 | 6(5) |
| Total(%) | 30(25) | 29(24) | 20(16) | 20(16) | 23(19) | 122(100) |

*: atypical squamous cells of undetermined significance

†: low grade squamous intraepithelial lesion

‡: high grade squamous intraepithelial lesion

§: squamous intraepithelial lesion

¶: invasive squamous cell carcinoma

Table 2. Statistical comparison of qualified ASCUS and histologic diagnosis

| Histologic diagnosis | Qualified ASCUS | |
|---------------------------|-----------------------|-------------------|
| | Favor reactive (n=30) | Favor SIL* (n=69) |
| Chronic cervicitis (n=58) | 26 | 32 |
| SIL or above SIL (n=41) | 4 | 37 |

p value = 0.0002

*: squamous intraepithelial lesion

에서 SIL이상의 상피세포이상을 보였고, SIL을 시사한 경우에는 60.3%에서 SIL이상의 상피세포이상을 보였다. Genest 등⁹⁾은 반응성을 시사한 경우 7%에서 SIL이상의 상피세포이상을 보였고, 등급을 나누지 않고 단지 SIL을 시사한 경우에는 33%에서, HSIL을 시사한 경우에는 55%에서 SIL이상의 상피세포이상을 보였다. 본 연구에서는 반응성을 시사한 경우 13%에서 조직학적으로 SIL병변이 있었으며, 등급을 나누지 않고 SIL을 시사한 경우에는 70%에서, HSIL을 시사한 경우에 있어서는 75%가 SIL 또는 그 이상의 병변이 존재하였다. 이들

연구결과와 일관된 공통점은 ASCUS를 질적으로 분류하는 것의 효용성을 인정한 것으로, 반응성을 시사한 경우에 비하여 SIL을 시사한 경우, 특히 HSIL을 시사한 경우 조직학적으로 HSIL 또는 침윤성암종과 같이 적극적 치료의 대상이 되는 경우가 75%임을 볼 때 HSIL을 시사한다고 판독한 ASCUS의 경우는 자궁경하 생검 등의 적극적인 처치가 필수적이라고 생각한다. 그러나 반응성을 시사한 경우에도 4예가 조직학적으로 SIL 이상의 병변을 확인하여, 조직학적으로 확인한 SIL 이상 병변 49예의 8%를 차지했다. 즉 세포학적 ASCUS에서 SIL을 시사하지 않거나 심지어 반응성을 시사한 경우에 있어서도 SIL 이상의 병변이 존재한다는 사실을 명심할 필요가 있다.

본 연구에서 반응성을 시사하였으나 조직학적으로 HSIL인 경우의 3예 중 1예는 표본 채집의 결함이었고, 2예는 본 연구를 위한 재검에서 반응성을 시사하는 소견으로 진단하기에는 세포학적 비정형성이 심하였으므로 진단 오류로 생각한다. 그러나 이러한 결과는 세포학적 진단, 특히 ASCUS처럼 재현성이 낮은 검체를 진단하는 데에는 생길 수 있는 오류로 본다. 임상위가 환자를 치료하면서 육안으로는

참 고 문 헌

인식하기 어려운 상피내 또는 그 이상의 병변에 대하여 세포학적 진단에 많은 부분을 의존하기는 하나, 현실적으로 임상 의는 여러 가지 다른 요소들 즉, 환자의 성관계력, 사회경제적 수준, 진찰시 소견, 과거 검사력, 또는 의사의 환자를 보는 성향 등을 고려하여 환자 치료에 대한 결정을 내릴 것이다. 본 연구에서도 반응성을 시사한 30예에서도 임상 의는 생검을 시행하였고, 그 경우에 4명의 환자에서 SIL이 있음을 확인하여 환자에 대한 적절한 처치가 이루어질 수 있었다.

본 연구에서 ASCUS의 질적 분류의 효용성에도 불구하고 대두된 큰 문제점은 저등급 상피내병변을 시사한 ASCUS 29예 중 21예(72%)가 조직학적으로 상피세포의 이상이 없었으며 단지 8예에서만 조직학적으로 SIL을 확인할 수 있었다는 점이다(predictive value; 27%). 도말표본에는 분명한 이상세포가 있으나 임상적으로는 그에 대응하는 병변을 찾을 수 없는 경우로 이의 원인으로서는 생검시 병변을 포함하지 않았거나 병변의 크기가 매우 작아서 조직 절편에서 드러나지 않는 경우도 있겠으나(2예), 반응성 비정형성을 LSIL을 시사하는 병변으로 해석한 경우가 많아서(19예), LSIL을 닮을 수 있는 반응성 변화에 대한 다양한 세포학적 소견을 인지하는 것이 필요하다.

결 론

ASCUS를 질적으로 분류하여 반응성을 시사하는 소견인지 또는 SIL을 시사하는 소견인지를 구분했을 때 조직학적 일치율이 높았고, 이러한 질적 분류는 임상 의가 환자를 치료하는데 도움이 된다고 생각한다. 반면 LSIL을 시사한 ASCUS의 대부분은 반응성 병변이었으므로, 비정형 반응성 변화의 다양한 세포학적 소견을 잘 알고있는 것이 필요하다.

1. Broder S: Rapid communication -the Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses-report of the 1991 Bethesda Workshop. *JAMA* 267:1892, 1992
2. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH: Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 271:1866-1869, 1994
3. 박창수, 노정수, 황종대 등: Atypical squamous cells of undetermined significance -질적 분류의 임상적 의의에 대한 연구-. 대한산부인과학회지 41:987-994, 1998
4. Young NA, Naryshkin S, Atkinson BF, et al.: Interobserver variability of cervical smears with squamous-cell abnormalities: a Philadelphia study. *Diagn Cytopathol* 11:352-357, 1994
5. 김의정, 홍성란, 김희숙 등: Bethesda system에 의한 "atypical squamous cells of undetermined significance"의 평가. 대한세포병리학회지 4:81-86, 1993
6. Auger M, Charbonneau M, Arseneau J: Atypical squamous cells of undetermined significance -a cytohistologic study of 52 cases-. *Acta Cytol* 41: 1671-1675, 1997
7. Davey DD, Naryshkin S, Nielsen ML, Kline TS: Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. *Diagn Cytopathol* 11:390-396, 1994
8. Selvaggi SM, Haefner HK: Reporting of atypical squamous cells of undetermined significance on cervical smears: is it significant? *Diagn Cytopathol* 13:352-356, 1995
9. Genest DR, Dean B, Lee KP, Sheets E, Crum CP, Cibas ES: Qualifying the cytologic diagnosis of "atypical squamous cells of undetermined significance" affects the predictive value of a squamous intraepithelial lesion on subsequent biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 122:338-341, 1998
10. Kurman RJ, Solomon D: The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses: Definitions, Criteria and Explanatory Notes for Terminology and Specimen Adequacy, New York, Springer-Verlag NY Inc. 1994, pp 30-43