

The Bethesda System에 의한 새로운 세포진 검사의 분류법 (The Bethesda system, the new classification system for cervical cytology)

계명대학교 의과대학 병리학교실

박 관 규

I. 서 론

1941년 Papanicolaou 등이 자궁경부암의 세포학적 검사를 도입한 이래 자궁경부암의 조기진단에 세포진 검사가 매우 효과적인 방법으로 인정받아 오고 있으며 (Miyazawa and O'Connor, 1991), 세포학적 검사를 이용한 자궁경부 이형성 및 암의 조기발견으로 침윤성 자궁경부암이 세계적으로 현저히 감소되고 있다. 자궁경부 세포진 검사에 진단적으로 지금까지 많이 사용되어진 용어들은 1950년대 Papanicolaou에 의해서였다. 그것은 5 등급 (class)으로 구성되어 있고, I - 양성으로서 거의 정상; II - 역시 양성으로 경미한 세포변화; III - 비정형적으로 악성이 의심되나 진단적이지는 않은 세포; IV - 상당히 악성이 의심되는 세포 (strongly suggestive of malignancy); V - 진단적인 악성세포 (malignant cells seen)로 구성되어져 있다. 그런데 세포진 검사에 대한 신뢰성이 높아지고 영역이 넓어짐에 따라 이러한 진단 용어의 부족함을 임상의 및 병리의 모두가 느끼게 되었다. 예를 들어 단순한 class II라 함은 세포진 검사상에서 만나는 여러 종류의 염증성 또는 반응성 변화를 표현하기에는 너무나 막연하고 부족함을 느끼게 된 것이다. 더욱이 세포진 검사상에서 만나게 되는 많은 병소중 침윤성 암의 빈도보다는

전암성 병소의 빈도가 훨씬 더 많다. 또한 세포학적으로 전암성 병소라도 어떠한 것은 반드시 침윤성 암으로 진행되지 않으며 이러한 전암성 병소의 예후, 즉 암으로의 진행 가능성에 대해 형태학적인 예측이 가능한 것으로 보고되기도 함께 따라 세포진 검사에서 세포병리학적 분석은 “암이 존재하는가”에서 “전암성 병변이 존재하는가, 어떤 정도의 비정상인가”로 이행되기 시작하였다. 전암성 병변의 개념이 도입됨으로서 세포병리학자들은 Papanicolaou (Pap)의 등급을 포기하고 새로운 용어의 도입을 모색하게 된다. 그러나 이러한 통일되지 않은 시도들은 각 실험실마다 Pap 등급에 기초를 둔 애매한 용어들을 사용하게 되어 많은 혼란을 초래하게 된다. 한때 사용되었던 혼란스러웠던 용어들은 class IIIA1, IIIA2, IIIB 등이다. 이러한 혼란으로 인해 임상의 및 병리의 간에, 또는 각 실험실간에 정보 교환 및 환자치료에 혼선이 초래되어 Pap 등급의 교정과 용어통일에 대한 필요성이 느껴지게 된다. 이러한 이유들이 1988 TBS (The Bethesda system) 용어정립의 배경이 되었다 (national cancer institute workshop, 1989). 본 연구에서는 TBS 이전에 진단적으로 사용되어진 용어의 개념과 TBS 용어에 대한 개념 등을 소개하고자 한다.

1. 이형성 (Dysplasia) 및 상피내 암종 (carcinoma in situ)

이형성이란 용어 역시 처음 Papanicolaou에 의해 제시되었으며 암보다 덜한 병소로 간주되었다(Andrews et al., 1989). Dysplasia는 예후 및 원인 인자가 상피내 암종 (CIS)과는 좀 다른 병변으로 간주되었으나 역학적 및 과학적 증거가 제시됨에 따라 많은 세포 병리학자들은 dysplasia와 CIS를 별개의 질환이라기 보다는 전암성 병변의 정도차이로 간주하여 사용하고 있다. 그러나 dysplasia라는 용어를 사용함으로서 일부의 임상의들에게 혼란이 초래될 뿐만 아니라 암으로 진행할 것인지의 여부에 확신을 갖지도 못하고 있다 (Koss, 1978). 실제 severe dysplasia와 CIS의 구분은 병리학적으로 구분이 모호할 때가 있을 뿐만 아니라 치료에 있어서도 자궁 적출술을 할 것인지의 결정도 어려울 때가 종종 있다. 이러한 배경으로 인해 CIS와 dysplasia의 용어를 통일시키고자 하는 시도가 있었으며 CIN (cervical intraepithelial neoplasia)이라는 용어가 도입되게 된다.

2. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

이 용어는 Richart가 처음 사용하였으며 (Richart, 1973) 등급 (grade) 1-3으로 세분하였고 전암성 병변으로 간주되었다. CIN의 세 등급은 형태학적 소견에 기초를 두었으며 불규칙적으로 자란 또는 비정형적 세포에 의해 침범된 상피의 두께에 따라 1/3이 침범되었으면 CIN 1, 1/3 이상 2/3 이하이면 CIN 2, 2/3 이상 침범되었으면 CIN 3로 구분하였다. 그리고 CIN 3는 종래의 severe dysplasia와 CIS를 모두 포함하였다. 최근 Richart는 3 등급의 CIN을 둘로 묶어서 low grade CIN과 high grade CIN으로 구분하였다 (Richart, 1990). 이러한 CIN의 개념은 조직학적으로 혹은 세포학적으로 광범위하게 사용되기도 하였으나 일부의 학자들은 종양 (neoplasia)이라는 용어를 사용하는 것에 거부감을 가지기도 하였다. 왜냐하면 모든

CIN이 악성 암종으로 진행하는 것이 아니고 시간이 경과함에 따라 많은 병소가 암으로 진행하지 않거나 퇴행될 수도 있기 때문이며 이러한 개념은 종양과는 맞지 않기 때문이다.

3. The Bethesda system (TBS)

Pap class에 의한 분류가 위에서 언급된 여러 가지 이유 때문에 부족한 점이 많다는 것이 잘 알려졌음에도 불구하고 1987 조사에 의하면 미주지역 병리실험실의 72%에서 아직도 이러한 class system을 진단용어로 사용하고 있고 그외의 많은 실험실에서 Pap class에 기초를 둔 진단용어를 사용하고 있다는 것이 알려지고 있다 (Maguire, 1988). 더욱이 정확히 정의되지 않은 용어들, 특히 "benign atypia", "keratinizing atypia", "koilocytic atypia" 등의 용어들이 사용되고, 이러한 용어들의 혼란스러운 사용으로 인해 각 실험실간의 정보교환이 불확실할 뿐만 아니라 심지어 임상의와 의사소통에 차질이 생겨 치료에 혼선이 초래되기도 하였다. 이러한 배경으로 인해 1988년 겨울 NCI (national cancer institute)는 이러한 진단용어의 혼란을 바로 잡기 위해 세포병리학자의 모임을 제안하게 되었다 (Koss, 1990). 이 모임에서 논의된 사항들은 단순히 진단용어의 재정립 뿐만 아니라 세포병리검사 보고서의 규격화도 논의하게 되었으며 이것이 TBS라고 알려지게 되었다 (NCI workshop, 1989). 종래의 보고양식에 비해 이 TBS의 장점은 다음과 같다. 첫째 각 실험실 간에 혹은 임상의-병리의간의 정보교환을 원활히 하기 위한 진단용어를 통일시켰다. 둘째 여기서 사용된 각 용어들은 질병, 특히 자궁경부암증의 예후 혹은 발생원인에 기초를 두었다. 셋째 보고서양식에 검사물의 적합성 (specimen adequacy) 여부를 포함시켰다. NCI 워크샵 2년이 경과된 후 여기서 정리된 용어들이 각 실험실에서 광범위하게 사용되기 시작하였다. 하지만 모든 실험실에서 이 용어들을 완전히 사용하지는 않았으며 변형

된 혹은 종래의 용어들을 계속 사용하는 학자들도 있었다 (Malkasian, 1989; Vooijs, 1990; Hudson et al., 1990; Soloway and Belliveau, 1991). 따라서 이러한 문제점들을 해결하기 위한 두번째 모임이 1991년 4월 역시 Bethesda에서 열려서 그간의 경과와 진단용어의 재검토 및 장단점을 논의하게 되었다 (NCI workshop, 1993). 이것이 현재 사용되고 있는 TBS이며 우리가 사용하고 있는 진단분류법이다(Table 1). TBS 분류법은 세 가지 큰 요소, 1) 검사물 적합성에 관한 언급 (statement of specimen adequacy), 2) 진단분류의 큰 항목 (general categorization), 3) 서술적 진단 (descriptive diagnosis)으로 구성되어 있다.

(1) 검사물 적합성 여부에 관한 평가 (Adequacy of the specimen evaluation)

TBS의 특징 중 하나가 종래의 보고서에서 사용되지 않았던 검사물 적합성에 대한 평가이다. 모든 검사물은 "satisfactory", "satisfactory but limited by ..." 혹은 "unsatisfactory"의 세 집단으로 평가하게 되어 있다. 검사물 적합성의 결정은 슬라이드에 도말된 세포의 형태학적 소견 뿐만 아니라 검사물이 정확히 표시되었는지 또는 잘 고정되었는지의 여부, 환자의 나이, 호르몬의 상태 (hormonal status), 이전의 치료여부 등의 임상정보와, 세포들이 균일하게 도말되었는지, 자궁경관외막 및 내막세포의 분포가 올바른지 등을 포함한 종합적 평가이다. 그러나 검사물 적합성에 대한 평가를 하는 것은 매우 어려운 일로서 1988 TBS는 이러한 평가항목에 대한 기준이 없었으며 단지 각 실험실이 책임지도록만 되어 있었다. 그러나 각 실험실간에 교류가 빈번해짐에 따라 이 분야에 대한 평가도 통일되어야 한다고 생각되어 1991 TBS에서는 여기에 대한 기준이 정해지게 되었다 (Table 2).

여기서 정해진 기준들은 환자 혹은 검사물의 표시, 임상 정보, 기술적 판독 가능성 (technical interpretability), 세포구성성분들

이다. 첫째, 환자 및 검사물의 표시는 분실 혹은 바뀌는 경우에 대비하는 문제도 있지만, 이전 병리기록을 찾거나 슬라이드 리뷰를 위해서도 매우 필요하다. 둘째, 임상정보에 최소한으로 포함되어야 할 내용은 환자의 나이와 마지막 월경기 (LMP), 이전의 방사선 및 항암치료 등이다. 슬라이드판독이 애매한 경우에 환자의 나이 및 LMP를 아는 것은 매우 도움을 받을 수 있다. 셋째, 기술적으로 도말된 모든 세포성분은 잘 고정되어야 관찰이 쉬워진다. 여기에 영향을 미칠 수 있는 요소들은 심한 염증, 출혈, 과도한 세포괴사 등의 도말시 피할 수 없는 요소들과, 도말된 슬라이드의 건조, 두꺼운 도말, 윤활제 등의 충분히 피할 수 있는 요소들이 있다. 후자들의 경우는 조심하면 충분히 방지될 수 있는 요소들이다. 넷째, 도말시 세포성분에 대해 TBS는 두가지 요소를 정하고 있다. 하나는 편평상피세포와 경관내막 혹은 화생세포 (metaplastic cell)를 모두 포함해야 한다고 정의하고 있다. 특히 편평상피세포는 전체의 10% 이상이어야 한다 (Valente et al., 1991). 또 다른 하나는 경관내막 혹은 화생세포의 군집 (cluster)은 2 개 이상, 각 군집에는 적어도 5 개 이상의 세포로 구성되어야 한다고 정의하였다. 만약 검사물이 불만족한 경우에는 다시 채취되어야 한다. 염증이 심한 경우에는 세포 체취전에 염증에 대한 치료가 선행되어야 하며 (Nielsen et al., 1993) 이 염증에 의한 불만족 검체가 초래되는 경우가 있으므로 유의하여야 한다.

(2) 진단분류의 큰 항목 (General categorization)

이 항목은 세 그룹으로 구성되어져 있으며 정상범위 (within normal limit), 양성세포 변화 (benign cellular changes), 이상상피세포변화 (epithelial cell abnormality)로 되어 있다. 이것은 임상의가 리뷰목적이나 통계처리를 위해 큰 분류를 할 수 있게 도와 줄 수 있는 항목이며 이 항목을 진단 대신에 사

Table 1. 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

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 (LSIL)

encompassing: HPV +/mild dysplasia/CIN 1

High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS/CIN 2 and CIN 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

Adenocarcinoma, not otherwise specified

OTHER MALIGNANT NEOPLASMS (Specify)**HORMONAL EVALUATION (Applies to vaginal smears only)**

Hormonal pattern compatible with age and history

Hormonal pattern incompatible with age history: Specify

Hormonal evaluation not possible due to: Specify

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

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

Table 2. Definitions and Criteria for Specimen Adequacy

Specimens may be designated Satisfactory, Satisfactory but limited by (specify), or Unsatisfactory..... (specify).

"Satisfactory for evaluation" indicates that the specimen has all of the following:

- Appropriated labeling and identifying information
- Relevant clinical information
- Adequate numbers of well-preserved and well-visualized squamous epithelial cells
- An adequate endocervical/transformation zone component (from a patient with a cervix)

A specimen is "Satisfactory for evaluation but limited by..... (specify)" if any of the following apply:

- Lack of pertinent clinical patient information (age, date of last menstrual period as a minimum; additional information as appropriate)
- Partially obscuring blood, inflammation, thick areas, poor fixation, air-drying artifact, contaminant, etc. that precludes interpretation of approximately 50% to 75% of the epithelial cells
- Lack of an endocervical/transformation zone component

A specimen is "Unsatisfactory for evaluation..... (specify)" if any of the following apply:

- Lack of patient identification on the specimen and/or requisition
- A technically unacceptable slide defined as one that is broken and cannot be repaired, or cellular material that is inadequately preserved
- Scant squamous epithelial component (well-preserved and well-visualized squamous epithelial cells covering less than 10% of the slide surface)
- Obscuring blood, inflammation, thick areas, poor fixation, air-drying artifact, contaminant, etc. that precludes interpretation of approximately 75% or more of the epithelial cells

The report must specify the basis for designating a specimen either "Satisfactory but limited by....." or "Unsatisfactory....." Any epithelial abnormality is of paramount importance and must be reported regardless of compromised specimen adequacy. If abnormal cells are detected, the specimen is never categorized as "Unsatisfactory."

용해서는 안된다. 만약에 두 가지 이상의 진단이 있을 경우에는 임상적으로 가장 의의가 있는 것을 선택하도록 한다.

(3) 서술적 진단 (Descriptive diagnosis)

이 항목이 현재 사용되고 있는 진단 용어들이며 네 항목으로 구성되어져 있다. A. 양성세포변화 (benign cellular change), B. 이상상피세포변화 (epithelial cell abnormality), C. 기타 악성종양 (other malignant neoplasms), D. 호르몬 상태 평가 (hormonal

evaluation)이다.

A. 양성세포변화 (Benign cellular change)

두 가지 세분류로 되어 있으며 그것은 염증과 반응성 변화이다. 염증은 세포진 검사상에서 발견할 수 있는 여러 종류의 균을 포함한다. 비록 세포진 검사의 주 목적이 자궁경부암 혹은 전암성 병변의 발견이지만 염증 혹은 반응성 변화의 기술은 임상의들에게 환자치료에 대한 의미있는 정보를 제공

해 줄 수 있다. 세포병리에 의한 원인균의 진단은 배양 등에 비해 덜 정확 할 수도 있지만 빠른 정보를 제공해 줄 수가 있는 장점이 있다. 일부 특정한 균, 예를 들면 *Trichomonas* 혹은 *herpes simplex virus*에 대해서는 상당히 정확한 편이다. Human papilloma virus (HPV)는 염증 항목에 포함시키지 않으며 이상상피세포에 포함된다. 반응성 변화라 함은 재생, 방사선치료, 위축, 자궁내장치 등에 의해 초래된 세포변화로서 상피내 병변 심지어 암과의 혼동이 초래될 수 있다. 양성 반응성 변화를 이해하는 것은 세포변화의 과잉해석에 의한 위양성 진단을 방지하기 위해 매우 중요하다. 이때 초래되는 세포 변화들은 핵 크기의 증가, 핵소체의 숫자 혹은 크기의 증가, 이중 핵, 세포질내 공포화, 핵주위의 달무리 (halo, 특히 HPV 감염 때) 그리고 핵의 다염성 (polychromasia) 등이다. 그러나 이때는 암세포에 비해 핵내 염색질의 분포는 변하지 않으며 핵의 모양도 균일하고 과염성 (hyperchromasia)도 관찰되지 않는다.

B. 상피세포이상 (Epithelial cell abnormality) : 편평상피 및 선상피세포 기원으로 구분된다.

〈편평상피세포〉 이형성 (Atypia)이라는 용어는 아마도 세포학 분야에서 가장 오랫동안 그리고 가장 많이 사용되어진 용어 중 하나로서 1976년 Melamed 등이 염증성 변화는 아니면서 이형성으로 진단하기에는 미흡한 세포변화를 편평세포 비정형성으로 발표한 후 (Melamed and Flehinger, 1976), 비정형적 세포 (atypical cell)에 대한 진단, 해석 및 치료 방침 결정에 많은 논란이 있어 왔다 (Miyazawa and O'Connor, 1991; Noumoff, 1987; Davey et al., 1992). 이것은 양성반응성 변화 또는 전암성 병변을 모두 포함하며, 구분하기가 매우 모호한 경우 염증성 비정형 (inflammatory atypia)이라는 애매한 용어를 사용하기도 하였다. 이러한 용어를 사용했을 경우 임상의들은 다음에 어떻게 조치

해야 될지 매우 난감해지는 경우도 있다. TBS에서는 atypia라는 용어를 가급적 사용하지 않으며 대신에 ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance)라는 용어를 사용하고 있다. 이 용어는 염증성, 전암성 또는 종양성 세포변화로 진단할 수 없는 혹은 본질을 알 수 없는 경우 (undetermined significance)에만 극히 제한하여 사용하고 있으며 (Andrews et al., 1989), 이 의미는 세포 변화가 양성 혹은 반응성 변화를 넘어 섰으나 상피내 병변 (squamous intraepithelial lesion, SIL) 그룹에 넣기에는 조금 부족한 경우이다. 이러한 경우 가급적 주석을 달아서 그 병의 의심되는 본질을 언급하는 것이 임상의로 하여금 환자를 치료하는데 도움을 줄 수 있다. 예를 들어 "atypical squamous cells of undetermined significance associated with epithelial atrophy"라고 보고함으로서 환자에게 estrogen 치료를 시도하고 일정 기간 경과 후 반복검사를 해 보거나, ASCUS이지만 전암성 병변이 의심된다는 것을 언급해주는 경우이다. 그러나 아직 TBS에서도 ASCUS의 진단기준에 대해서 일치된 합의를 보지는 못하고 있으며, 과도한 진단과 불필요한 치료를 유발하는 경우도 있다 (Herbst, 1990). ASCUS라는 진단을 많이 사용하게 된 이유는 두 가지이다. 첫째 의료분쟁이 늘어남에 따라 이상 소견에 대한 진단 범위가 넓어진 것과 (Frable, 1994; Robbe, 1994), 둘째로 비정형 세포가 존재하는 경우 역사적으로 염증성 비정형 등의 애매한 진단을 했던 이유 때문이다. 하지만 ASCUS의 진단을 남발해서는 안되며 어느정도의 기준이 있어야 한다. 한 기관에서 ASCUS 진단의 비율에 대한 올바른 기준은 아직 없다. 그러나 보고에 의하면 3-5%내외 정도로 기준을 잡고 있으며 90% 이상의 실험실에서 9%이하의 ASCUS 비율을 보인다고 한다. 그러나 전체 비율보다는 대체로 SIL로 진단되는 수의 2-3 배를 초과해서는 안된다고 보고되고 있다 (Solomon, 1992). 만약에 ASCUS 기준에 맞게 진단되었다면 조직생검상 약 50-60%에서

상피내 암종으로 진단된다는 보고도 있다 (Sidawy and Tabbara, 1993). ASCUS에 대한 정도관리는 여러 가지 방법이 있으며 첫째 조직생검해서 비교해 보는 방법과, 둘째 ASCUS와 HPV 유형과의 비교 (Sherman et al., 1994), 셋째 다른 세포병리의에 의한 슬라이드 리뷰, 넷째 ASCUS/SIL 비율의 비교 등이며 첫번째 방법이 가장 정확한 방법이다. 만약에 ASCUS 비율이 너무 높다던지 할 경우에는 병리의사가 ASCUS 기준에 맞게 진단하는 노력도 필요하지만 검사를 체취 혹은 과정의 개선에 대한 노력도 필요하다. ASCUS에 대한 치료도 아직 정해지지 않고 있다. 그러나 ASCUS의 25-60%에서 생검하여 상피내 병변이 확인되었으므로 (Wilbur and Bonfiglio, 1993) 추적도말이 필요할 것으로 생각된다. NCI-ACOG 워크샵 (Kurman et al., 1994)에서 정해진 치료방침은 첫째 2년간 4-6 개월 간격으로 추적검사하고, 둘째 그 기간 동안 이상 소견이 나오면 생검을 실시하고, 셋째 ASCUS가 염증과 동반되어 있으면 염증치료 후 반복검사하고, 넷째 ASCUS 가 위축과 동반되어 있으면 estrogen 치료 후 반복검사를 권장하고 있다.

TBS에서 low grade SIL (squamous intraepithelial lesion), high grade SIL이라는 것은 편평상피암의 전암성 병변을 의미한다. low grade SIL은 HPV와 연관된 세포변화, mild dysplasia 혹은 CIN 1을 포함하며, high grade SIL은 moderate dysplasia/CIN 2, severe dysplasia/CIN 3 그리고 CIS/CIN 3를 말한다. 이렇게 두 그룹의 SIL로 분류하는 이유는 첫째, 광학현미경상 형태학적으로 3 가지 등급 이상 구분하기가 어렵고, 둘째 임상적 치료가 두 가지 그룹에 바탕을 두기 때문이다. 여러 연구에 의하면 SIL 병변은 HPV, CIN 1, 2, 3 등 4개 혹은 5개 그룹으로 분류하는 것이 의의가 적다고 알려지고 있다. 특히 HPV에 의한 세포변화와 mild dysplasia 혹은 CIN 1과의 구별은 매우 어렵다고 보고되고 있다 (Kurman et al., 1991; Sherman et al., 1991). 최근의 HPV 분자생물학적 분석에 의하면 HPV와 CIN 1 모두에

서 유사한 HPV 유형이 발현되고 또한 HPV 감염과 mild dysplasia/CIN 1의 추적검사 결과 암으로의 진행이 비슷한 비율로 된다는 보고도 있다 (Willett et al., 1989; Stoler, 1991). 따라서 TBS에서 이 두가지를 모두 같은 low grade SIL로 포함시킨 이유도 여기에 있다. CIN 2, 3 혹은 moderate dysplasia를 같은 그룹에 넣는 것도 비슷한 맥락으로 이들의 예후는 병리학적 등급의 차이에 있는 것이 아니라 크기 및 위치에 달려 있고 치료도 이와 같은 맥락에서 이루어지기 때문이다. SIL의 분류에 있어서 TBS는 좀더 세분화 된 진단을 자유롭게 사용하는 것도 허용하고 있다.

TBS에서 편평상피세포암은 침윤성 병변을 말하는 것으로 여러 유형으로의 세분화 된 진단의 사용도 가능하다.

<선상피세포> AGUS (atypical glandular cells of undetermined clinical significance)는 ASCUS와 비교되는 항목으로서 양성반응성 과정에서 볼수 있는 소견은 넘어섰으나 침윤성 선암으로 보기에는 부족한 소견일 경우 이 영역에 해당된다. 따라서 이러한 진단을 내릴 경우에는 형태학적으로 비정형성 반응과 상피내 선암종 (adenocarcinoma in situ)까지의 영역에 있는 세포들을 포함한다. 만약에 가능하다면 자궁내막 기원인지 자궁경부 기원인지의 구분도 하여야 하나 이 구분이 어려울 경우 그냥 AGUS라고 통칭한다.

반응성인 경우는 핵이 커지거나 경한 염색질의 증가가 있을 수 있으며 대체로 벌집모양구조 (honeycombed pattern)는 유지하는 경우가 보통이다. 상피내 선암종이 의심되는 경우의 세포는 세포의 선상 혹은 로제트, 중첩된 핵, 굵거나 진한 염색질 등이 관찰된다. 종종 선 (gland)을 침범한 SIL과 감별이 어려울 때가 있다 (Selvaggi, 1994). 비정형 자궁내막세포인 경우는 반응성이나 상피내 선암종과의 감별은 매우 어려워서 TBS에서도 더 이상 세분화하지 않는다.

침윤성 선암종은 저명한 핵내 염색질, 불규칙한 핵모양 또는 바탕에 종양 소질

(tumor diathesis) 등이 존재할 때 암시된다. 그러나 선기원의 악성 종양 특히 선암종은 편평상피암보다 진단이 어려운 경우가 더 많다.

C. 기타 악성 종양

여기는 드문 종양들인 악성 흑색종, 림파종, 육종 등이 포함된다.

D. 호르몬 분비 평가(Hormonal evaluation)

이 항목에는 세포 유형이 나이나 병력에 일치하는지의 여부를 검사한다.

II. 결 론

지금까지 자궁경부 세포진 검사에 사용되어지는 용어의 개념과 The Bethesda system에 의해 통일된 진단용어의 개념 및 항목들을 고찰해 보았다. 앞으로도 이 분야에 대한 용어 정립은 더욱 계속되리라 믿어지고 우리도 이러한 용어의 개념을 이해하고 사용함으로서 앞으로 타 기관과의 교류 및 임상의-병리의간의 진단용어에 대한 이해를 높이는데 기여하리라 생각된다. 또한 이 진단 용어에 의해 기록된 결과를 토대로 문헌고찰 등을 통해 우리의 진단을 등도 비교해 볼 것으로서 이 분야에서 앞으로의 발전에도 크게 기여할 것으로 생각한다.

참고문헌

Andrews S, Hernandez E, Miyazawa K: Paired Papanicolaou smears in the evaluation of atypical squamous cells. *Obstet Gynecol* 73:747-750, 1989.

Davey DD, Nielsen ML, Rosenstock W, kline TS: Terminology and specimen adequacy in cervicovaginal cytology. The college of

American pathologists interlaboratory comparison program experience. *Arch Pathol Lab Med* 116:903-907, 1992.

Frable WJ: Litigation cells: Definition and observations on a cell type in cervical vaginal smears not addressed by the Bethesda System. *Diagn Cytopathol* 11:213-215, 1994.

Herbst AL: The Bethesda system for cervical/vaginal cytologic diagnoses: A note of caution. *Obstet Gynecol* 76:449-450, 1990.

Hudson HB, Coleman DV, Brown CL: The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal diagnoses. *Acta Cytol* 34: 902, 1990.

Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology: 1993 PAP supplemental questionnaire on Laboratory Practice; ASCUS. College of American Pathologists, 1994.

Koss LG: Dysplasia: A real concept or a misnomer? *Obstet Gynecol* 3:374, 1978

Koss LG: The new Bethesda System for reporting results of smears of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 82:988, 1990.

Kurman RJ, Henson DE, Herbst A, et al: Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 271: 1866-1869, 1994

Kurman RJ, Malkasian GD, Sedlis A, Solomon D: Clinical commentary: From Papanicolaou to Bethesda. *Obstet Gynecol* 77:779, 1991.

- Maguire NC: Current use of the Papanicolaou class system in gynecologic cytology. *Diagn Cytopathol* 4:169, 1988.
- Malkasian GD: Cytopathological interpretation and medical consultation. *JAMA* 262:942, 1989.
- Melamed MR, Flehinger BJ: Non-diagnostic squamous atypia in cerico-vaginal cytology as a risk factor for early neoplasia. *Acta Cytol* 20:108-110, 1976.
- Miyazawa CK, O'Connor CD: Problems dealing with atypical cervical cytology. *Colposcopist* 23:1-4, 1991.
- National Cancer Institute Workshop: The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 37:115-124, 1993.
- National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA* 262:931-934, 1989.
- Nielsen ML, Davey DD, Kline TS: Specimen adequacy evaluation in gynecologic cytopathology. *Diagn Cytopathol* 9:394-403, 1993.
- Noumoff JS: Atypia in cervical cytology as a risk factor for intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 156:628-631, 1987.
- Richart RM: A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 75:131, 1990.
- Richart RM: Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu* 3:301, 1973.
- Robb JA: The "ASCUS" swamp. *Diagn Cytopathol* 11:319-320, 1994.
- Selvaggi SM: Cytologic features of squamous cell carcinoma in situ involving endocervical glands in endocervical cytobrush specimens. *Acta Cytol* 38:687-692, 1994.
- Sherman ME, Schiffman MH, Lorincz AT, et al: Toward objective quality assurance in cervical cytopathology. *Am J Clin Pathol* 102:182-187, 1994.
- Sherman ME, Schiffman MH, Kurman RJ, Erozan YS, Wacholder S: *The Bethesda system: Interobserver reproducibility of cytologic diagnoses*. The Bethesda System Second Conference, Bethesda, Maryland, USA, April 1991.
- 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.
- Solomon D: *Compendium on diagnostic cytology*. 7th ed. Chicago, Tutorials of Cytology, 1992, pp40-43.
- Soloway HB, Belliveau RR: The Bethesda Classification System: A counterintuitive approach to data presentation (letter). *Hum Pathol* 22:401, 1991.
- Stoler MH: *Correlations of HPV gene expression with the Bethesda classification of low grade squamous intraepithelial lesions*. The Bethesda System Second Conference, Bethesda, Maryland, USA, April 1991.

Valente PT, schantz HD, Trabal JF: The determination of Papanicolaou smear adequacy using a semiquantitative method to evaluate cellularity. *Diagn Cytopathol* 7:576-580, 1991.

Vooijs GP: Does the Bethesda System promote or endanger the quality of cervical cytology (lett)? *Acta Cytol* 34: 455, 1990

Wilbur DC, Bonfiglio TA: Atypical squamous

cells in cervical smears-Resolving a controversy [editorial comments]. *Diagn Cytopath* 9:423-429, 1993.

Willett GD, Kurman RJ, Reid R Greenberg M, Jenson AB, Lorincz AT: Correlation of the histologic appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types. *Int J Gynecol Pathol* 8:18, 1989