

인유두종 바이러스 감염에서의 세포와 조직 진단의 일치성

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 병리과

홍 성 란

Correlation of Cytology and Pathology in HPV Infection

Sung Ran Hong, M.D.

Department of Pathology, Samsung Cheil Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

서 론

자궁목암의 발병률과 사망률의 감소에는 자궁암의 전암성 병변 또는 조기 암을 일찍 발견할 수 있게 하는 Pap smear에 의한 세포검사가 큰 기여를 하였다. 한편 질확대경검사(colposcopy)와 자궁목촬영술(cervicography)의 보편화는 병소에서 조직 검사를 가능하게 함으로써 진단의 정확성을 높였고 또한 세포와 조직 진단의 일치성(cytology histology correlation)를 통하여 세포학의 많은 발전을 갖고 왔다. 자궁암 세포검사에서의 세포-조직 진단 비교의 목적은 병소의 조직 소견에 따른 세포학적 특성을 잘 인식하여 세포진단의 기준을 명확히 하고, 동시에 자궁암 세포검사의 정확성을 높이는 데 있다. 따라서 세포검사의 정확성을 높이기 위하여는 올바른 검체 채취는 물론이고, 자궁목암 생성에 중요 인자인 HPV 감염에 따른 조직과 세포의 소견을 이해하고 이들 소견과 혼동하기 쉬운

유사 병소에 대하여 인식하는 것이 필요하다. Pap smear에 의한 세포검사는 자궁목암의 선별검사에 우수한 방법이긴 하나 위음성 등의 피할 수 없는 검사상의 한계 때문에, 최근 Pap smear 세포검사보다 좀더 민감도가 높고 선별검사의 회수를 줄일 수 있는 장점을 지닌 HPV 검사를 선별검사에 이용하자는 의견이 제시되고 있다. 이에 HPV 감염에 따른 세포학적 변화, the Bethesda system (TBS) 세포진단 분류에서의 세포와 조직 진단의 일치성과 HPV 검사의 유용성에 대하여 알아보려고 한다.

본 론

HPV and The Bethesda System

자궁암 세포검사의 분류는 대체로 조직진단 분류와 병행하여 변화하였다. Pap smear를 처음 고안한 Pap-

책임저자 : 홍 성 란

주 소 : (100-380) 서울 중구 목정동 1-19, 삼성제일병원 병리과

전 화 : 02-2000-7661

팩 스 : 02-2000-7779

E-mail address : sungran@samsung.co.kr

anicolaou에 의한 세포분류(class I, II, III, IV, V)는 간편하였지만 병리조직 소견과 불일치 되는 문제가 있어, 조직에서와 같이 dysplasia, CIN 등급을 세포진단에 사용하였다. 그러나 이들 등급을 구분하는 세포진단상의 어려움이 있었고, 또한 dysplasia나 CIN의 개념으로는 HPV감염과 관련된 변화나 콘딜로마를 정의하기 어려웠기 때문에, 이를 보완하기 위하여 1988년 12월 Bethesda에서 열린 NCI 회의에서 TBS 분류가 제안되었다.¹ TBS는 세포학적으로 콘딜로마와 CIN I을 구분하는 것이 어렵기 때문에 이 둘을 묶어서 저등급 상피내 병변(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)으로 분류하였다. 실제로 콘딜로마와 CIN I은 저위험 HPV 유형에 의하며, 동일한 생물학적 특성 및 유사한 형태를 나타내고, 치료법도 유사하다. CIN II와 CIN III에 있어서는 이들 질환이 비록 조금은 다른 생물학적 특성을 나타내나, 고위험 HPV 유형에 의하며 세포학적으로 CIN II와 CIN III를 구별하기가 쉽지 않으므로 고등급 상피내 병변(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)으로 분류하였다. TBS 분류는 비교적 합리적이고 자궁목암의 생성과 관련된 HPV의 개념을 포함하며, 진단의 재연성이 높고, 정확한 의사전달이 가능한 세포진단 양식으로써 널리 사용되고 있다. TBS분류 제정 당시 이는 세포진단을 위한 분류로써 조직 진단에의 적용에 대하여는 언급하지 않았으나, 이들 분류가 진단의 재연성이 높고, 자궁암의 전암성 병변에서의 HPV의 역할을 잘 나타내는 장점 때문에 조직진단에 사용하기도 한다.

HPV and Morphogenesis

HPV는 주로 편평상피세포나 그 예비(reserve) 세포에 감염을 선호하며 특히 저항력이 없는 변형대를 선호한다. HPV에 노출되어 병소가 발생할 때까지의 기간은 몇 주에서 몇 달 사이이고, HPV DNA가 양성인 사람의 추적검사에서 세포학적 변화는 양성 후 6~24개월에 나타났다. 일단 SIL의 변화를 나타낸 환자는 6개월 이상의 HPV감염의 지속성을 보였다. 이런 HPV 감염의 지속성은 암 발생의 중요한 인자이며, 이것은 환자의 나이, HPV 유형 및 양, 여러 유형의 HPV 중복감염이나 숙주 상태와 관련이 있다.^{2,3}

HPV는 상피의 미세한 상처를 통하여 기저상피에 감염한다. HPV는 상당기간 동안 세포학적 변화 없이 기저세포에 존재하여 잠복감염을 일으키기도 한다.

잠복감염에서 HPV 바이러스는 episome의 상태로 있으면서 스스로 복제하지 못하고 숙주의 DNA 복제에 의존하여 증식한다. 이때는 세포학적 변화를 나타내지 않는다. 세포학적 변화를 나타내는 감염에서 HPV 바이러스는 숙주 DNA와 관계없이 증식하는 상태로, 감염된 세포가 분화하면서 상피의 위층으로 이동하는 동안 바이러스는 증식에 필요한 HPV DNA의 증폭과 capsid를 생성하여 상피의 표층에서 HPV의 바이러스 입자(virion)를 생성한다. 따라서 감염된 표층세포는 HPV 감염의 세포학적 변화를 나타낸다.⁴

HPV DNA의 숙주 염색체 DNA와의 통합(integration)은 주로 침윤성암의 발생과 관련이 있으며 전암성 병변에서는 드물게 관찰된다.² 숙주 염색체 DNA와 통합하지 않고 숙주 염색체 밖(extrachromosom)에 분포를 보이는 episomal DNA는 양성 병변에서 흔히 관찰된다. HPV 유형에 따라서 형태학적 변화가 다르다. HPV 6, 11은 숙주 내에서 episomal DNA 상태로 정상적인 바이러스 생활사를 하므로 capsid protein 증식을 보이고, 원반세포의 비정형(koilocytotic atypia)을 나타낸다. 이에 반하여 HPV-16과 관련된 병소에서는 HPV가 숙주 염색체 DNA와 통합된 상태로 바이러스의 성숙이 미약하며 원반세포는 적게 관찰된다. HPV-18은 편평상피암종, 샘암종, 미분화암종 등 상당히 다양한 형태를 보이는데 이들 경우 모두 HPV DNA의 통합을 나타낸다. HPV-18 감염의 일부는 콘딜로마/CIN I의 LSIL의 형태를 보이는데, 이 경우 다른 유형에 의한 콘딜로마에서와 같이 capsid protein을 보인다. LSIL과 관련된 HPV-18 감염환자는 다른 저위험군 HPV 감염환자와 나이가 비슷하였으나, 암종과 관련된 HPV-18 감염환자는 나이가 더 많았다. 이로써 HPV-18에 의한 LSIL은 암종 발생의 전단계로 생각할 수 있으나, 한편 특이한 숙주의 인자(연령, 숙주세포, 돌연변이)에 의하여 나타난다고 생각할 수 있다.²

HPV and Cytology

1. Cytology

HPV 감염과 관련된 LSIL에서 원반세포(koilocyte), 이상각화세포(dyskeratocyte), 비정형 방기저 세포(atypical parabasal cell)의 3가지 유형의 세포를 관찰할 수 있다.⁵ 원반세포가 HPV 감염의 특징적인 진단적인 세포이긴 하지만 모든 세포에서 나타나는 것은 아니

다. 흔히 이상각화세포만 보이거나 가끔은 이상각화 세포와 방기저 세포만 보인다. 도말배경은 깨끗하다.

1) 원반세포 : 1956년 Koss와 Durfee가 koilocytotic atypia라 처음 명명하였고, the presence in histologic sections of large cells with relatively small but irregular and hyperchromatic nuclei surrounded by clear and transparent cytoplasm라 기술하였다.⁶ 원반세포는 표재 또는 중간 편평상피 세포의 핵 주변에 불규칙하고 분명한 경계를 지닌 빈 공간을 보인다. 빈 공간 주변의 세포 질은 진하나 불규칙 염색상을 보인다. 핵 주변의 빈 공간에는 정상세포 보다 적은 양의 글리코젠을 지닌다. 원반세포는 한 개 가끔은 두 개 이상의 과염색상의 핵을 지닌다. 과염색상의 핵은 핵막이 약간 불규칙하고, 짙은 염색체를 보인다. 핵인은 관찰되지 않는다.

2) 이상각화세포 : 세포질에는 케라틴이나 그 전구체가 있어 오렌지 색을 나타낸다. 세포 도말에서 이들은 개개의 세포로 도말되나 대부분 3차원 구조의 세포집단으로 있다. 핵은 진한 농축이나 과염색상을 보인다.

3) 화생성 및 비정형 방기저 세포 : 화생성 방기저 세포는 핵과 세포질 비율이 정상 범주에 있고, 호양성 세포질과 1~2개의 불분명한 염색체 양상을 지니는 진한 핵을 보인다. 핵 주변에 빈 공간을 보이기도 한다. 비정형 방기저 세포에서는 핵이 좀 더 커져 있고 약간의 불규칙한 모양을 보여서 HSIL의 세포와의 감별을 요한다. HSIL 세포에서는 염색체가 분명하여 핵막의 불규칙성이 더 잘 관찰된다.

호양성이나 오렌지색의 세포질을 지닌 다형성의 성숙 편평상피 세포 (pleomorphic mature squamous cells)는 비정형 콘딜로마 (atypical condyloma)에서 관찰된다.⁷ 이들 세포는 좀 더 진행된 병소 (HSIL)에서 관찰되는 이상각화세포와 상응하는 세포로 핵은 통상적인 콘딜로마에서 보다 매우 진한 과염색상으로 심한 핵 농축과 크고 불규칙한 모양을 나타낸다. 염색체는 선명하지 않은 양상 (smudge)이다. 핵과 세포질 비율은 정상 범주에 속한다. 이들은 개개의 세포나 군집으로도 도말 된다. 핵의 과염색상과 불규칙성 때문에 침윤성 편평상피암과의 감별이 쉽지 않으나, 침윤성암에서의 분명한 염색체 구조가 없고 도말 배경이 깨끗하다는 점이 다르다.

2. Differential Diagnosis from Koilocytes

다음과 같은 경우에 HPV의한 세포변화로 오인하기 쉽다. 그러나 HPV 감염에서 관찰되는 핵의 크기, 염색상, 모양 변화 등을 볼 수 없다.

1) Reactive epithelial changes in glycogenated cells : 핵의 과염색과 핵 주변의 현저한 빈 공동은 있으나 핵은 정상 크기이며 이형성이 없다.

2) Inflammatory conditions, trichomonas : 과염색된 핵은 약간 커져 있고 (정상 중간세포 핵의 2배) 작고 분명한 핵 주변의 공동이 있다. 그러나 HPV에 의한 변화와는 분명히 다르다.

3) Maturation disturbance, postmenopausal atypia : 50세 이후의 여성에서 핵의 다양한 크기와 과염색, 분명한 세포질 공포 및 공포 주변의 잿빛 유리 세포질과 다핵세포의 출현 등으로 원반세포와 비슷해 보이나, 이들 세포는 HPV의한 세포변화 보다 핵 크기가 작고 (정상 중간세포 핵의 2배), 염색상의 다양성이 떨어지며, 염색체가 고루 분포하며, 일정한 모양의 세포질 공포를 보인다.⁸

4) Binucleation in reactive epithelial changes : 핵의 크기가 정상 중간세포 핵의 2배를 넘지 않으며, 진한 염색체가 아닌 양성의 핵을 지닌다. 그러나 원반세포나 SIL에서의 이 핵 세포는 핵의 비정형을 보인다. 또한 이 핵 세포의 수가 적어서 HPV 감염시 고배율에서 3.3 정도인데 반하여 반응성 세포에서의 이 핵 세포 수가 1.9 정도 나타난다.⁹

3. Cytology Histology Correlation

세포와 조직 소견이 항상 일치하는 것은 아니다. 세포검사에서는 소수의 원반세포 만이 관찰되나 생검 조직에서 더 진행된 병소를 보이는 경우가 있다. 이는 원반세포가 콘딜로마 뿐 아니라 HPV와 관련된 모든 병소에서 나타날 수 있기 때문이다. 그러므로 원반세포의 비정형 세포의 출현은 자궁목암과 그 전암성 병변의 위험인자로 여겨진다. 이와 반대로 세포도말에는 분명한 HPV 소견이 관찰되나, 조직생검에서는 지극히 작은 병소를 보이거나 그 소견이 미미하여 확인되지 않은 경우가 있다. 세포 및 조직의 진단 시 엄격한 진단기준의 적용이 요구된다. HPV의 경한 감염에 대한 무관심이 환자를 위험에 처하게 하거나, 원반세포와 유사한 비특이적 또는 반응성 세포 변화를 원반세포라 오인하여 불필요한 치료나 오해를 받게 하기 때문이다.

Cytology Histology Correlation in TBS

1. 비정형 편평상피세포 (Atypical Squamous Cells)

1988년 TBS 분류에서의 atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)의 세포학적 개념은 모든 SIL이 조기 발견과 치료가 필요한 전암성 병변이라는 생각을 기본으로 하여 반응성 세포가 아니면 SIL이 의심스러우나 진단적이지 못한 모든 세포를 ASCUS로 분류하였다. 그러나 LSIL과 관련된 HPV 대부분은 감염 후 짧은 기간 내에 소실되었고³ CIN I 보다 CIN III가 의미 있게 침윤성암으로 진행하였다는 점¹⁰에서 암 예방에는 HSIL의 조기 발견 및 치료가 의미 있다고 판단하여, TBS 2001은 atypical squamous cells (ASC)을 Cytologic changes suggestive of SIL that are quantitatively or qualitatively insufficient for a definitive interpretation.으로 정의하였다.¹¹ 실제로 ASCUS의 추적 조사결과 ASCUS, favor SIL에는 ASCUS, favor reactive 보다 조직 검사상 CIN II 이상으로 밝혀진 예가 의미 있게 많았고,¹² 또한 high-risk HPV의 빈도를 보면, normal은 5.6%, ASCUS, favor reactive은 8.8%, ASCUS-NOS는 17.4%인데 비하여 ASCUS, favor SIL은 47.8%를 보였다.¹³ 따라서 ASCUS, favor reactive 항목은 SIL이 거의 의심스럽지 않기 때문에 암 예방 차원에서 그 의미가 크게 없으므로 TBS 2001의 ASCUS에서 제외되었다. TBS 2001은 ASC를 ASC-US (undetermined significance)와 ASC-H (cannot exclude HSIL)로 분류하였다. 제외된 ASCUS, favor reactive의 다수가 ASC-US로 흡수될 우려가 있으므로 ASC의 세포학적 진단 기준도 변화되어야 한다고 생각한다.

ASC-US : ASC의 약 90-95%를 차지할 것을 예상하며 세포학적 정의는 SIL이 의심스러우나 진단적이지 못한 세포를 의미한다. 이 항목에서 LSIL이 의심스러운 세포가 다수를 차지할 것이나, 약 10%는 CIN II와 III를 포함할 것이다.¹⁴

ASC-H : ASCUS의 약 5-15%를 차지할 것으로 예상된다. 이는 HSIL이 의심스러운 세포이므로 ASC-US보다 더 흔하게 HSIL과 high-risk HPV와 관련이 있을 것이다. 실제로 조직에서 CIN III이 확인된 예가 ASC-US는 1%인 것에 비하여 ASC-H는 24%로 높았고, ASC-H의 HPV는 ASC-US와 HSIL의 중간이었다. ASC-H를 시사하는 세포소견으로는 조직편 (tissue fragments), 비정형 미숙 화생 (atypical immature meta-

plasia), 작은 비정형세포 (small atypical cells), 비정형 수복세포 (atypical repair cells) 등이 있다.¹⁵

2. LSIL/HSIL

TBS는 SIL의 LSIL과 HSIL을 CIN I과 CIN II 사이에서 구분하여 진단하기를 권유하고 있다. SIL의 자연적 임상경과를 보면, CIN III의 32%가 자연치유 되었고 12% 이상이 침윤성암으로 진행되는 반면, CIN II의 43%가 자연치유 되었고, 22%와 5%가 CIN III과 침윤성암으로 진행하였다. CIN I의 경우 57%가 자연치유 되었으며 11%와 1~3%가 HSIL과 침윤성암으로 진행하였다.¹⁶ 이와 같이 CIN II의 임상경과는 CIN III보다는 CIN I에 더 가까운 경과를 보이므로 임상적에 따라서는 CIN II를 CIN III보다는 CIN I에 준하여 치료하며, 진단에 있어서도 CIN II를 HSIL보다는 LSIL에 포함시키기를 주장한다. 또한 세포검사 자체가 피할 수 없는 진단 오류의 문제를 갖고 있기 때문에 조직 검사와 동일한 진단명을 사용하기를 주장하기도 한다. Pap smears와 조직 진단의 일치성에 관한 연구를 보면 LSIL과 HSIL 사이의 불일치가 10~15% 정도였다. 조직에서 LSIL로 확인된 경우의 12%가 HSIL의 세포진단을 보였고, 세포진단이 LSIL인 예의 15~18%가 조직진단에서 CIN II, III로 밝혀졌다.¹⁷ TBS분류는 이와 같은 CIN II의 생물학적 특성을 반영하지 못한 한계가 있지만, TBS에서 권유하는 LSIL/HSIL의 개념을 근본으로 하여 SIL에 관한 임상치료 지침이 작성되어 이미 이용하고 있기 때문에 임상치료에서의 혼동을 막기 위하여 CIN II를 CIN III와 함께 HSIL로 분류하기를 권유하고 있다. 또한 CIN에서의 3번 염색체 단팔의 loss of heterozygosity (LOH)에 관한 연구에서 LSIL은 33%가 LOH를 보였는데 HSIL은 92%였다.¹⁸ 그리고 실제로 세포진단 시 CIN I, II, III 간의 정확성 또는 재연성에 관한 연구를 보면, CIN I, II 사이의 세포학적 구분이 CIN II, III 사이의 세포학적 구분보다 높은 재연성을 보였다.¹⁹

HSIL Following Negative Papanicolaou Smears

저등급 전암성 병변에서 침윤성암으로 진행되는 데는 약 5-7년이 소요된다고 알려져 있다. 비록 Pap smear 검사가 침윤성암을 예방할 수 있는 효과적인 방법이나, 가끔 최근 세포검사서 비정상 소견이 없

다가 갑자기 HSIL 이상의 세포가 나타나는 경우가 있다. 이는 실제로 병소가 존재하나 검체 채취나 슬라이드 제작 과정의 오류나 판독 과정의 오류로 발생할 수 있고, 또 실제로 병소가 없다가 급하게 진행하는 암에 의해서 일어날 수 있다. Hatem 등²⁰의 조사에 의하면 최근 2년 동안 세포검사는 정상이었는 데 갑자기 HSIL 이상 세포가 나타나는 경우가 전체 HSIL 이상 병소의 약 6%를 차지하였다. 이전에 정상으로 판독되었던 슬라이드를 재검하였을 때, 88%에서 비정형 미숙 편평상피 화생, 형성이상(dysplasia), 암종 등의 세포를 보였다. 이 조사로 Pap smear 검사의 위음성은 약 6% 였고, 이들의 많은 경우는 선별검사나 판독의 오류에 의하며 가장 오류를 하기 쉬운 세포가 비정형 미숙 편평상피 화생이라는 것을 알 수 있었다. 다른 연구에서도 비정형 미숙 편평상피 화생을 추적조사하였을 때 37%와 65% 에서 CIN 이상의 병소가 나타났다.²¹

HPV Test in Cytology Screening

1994년 Interim Guidelines에서 ASCUS와 LSIL 처치의 보조적인 방법으로 HPV 검사를 사용할 수 있다고 권유한 바 있었으나,²² HPV 검사의 민감도가 다양하여 그 신뢰성이 의심되었었다. 그러나 FDA의 공인을 받은 Hybrid Capture II System (Digene, USA)은 그 민감도와 신뢰성을 인정을 받아 HPV test로써 이용되고 있다.

ASCUS나 LSIL의 대부분은 자연적으로 소실되나, 몇몇은 지속적으로 존재하거나 더 심한 CIN으로 진행한다. 또한 Pap 검사에서 ASCUS나 LSIL로 진단 받을 경우 5-15%가 조직 검사에서 HSIL로 밝혀진다.²³ 이와 같이 많은 수의 HSIL 병소가 ASCUS나 LSIL에서 검출될 수 있기 때문에 ASCUS나 LSIL에서 HSIL을 구별해 내는 것이 중요하다. ASCUS나 LSIL을 추적 조사하는데 있어 HPV 검사와 Pap 검사를 비교한 연구 결과는 다양하였다. Bergeron 등²⁴에 의하면 ASCUS의 경우에 있어 HSIL를 발견하는 민감도는 HPV 검사가 Pap 검사보다 우세하였으며(0.66 vs 0.83), HPV 검사와 Pap 검사를 함께 병행하면 그 민감도는 더 증가(0.92)하였다. 그러나 특이도는 Pap 검사가 HPV 검사나 HPV 검사와 Pap 검사를 병행한 경우보다 우세하였다. LSIL 경우에서의 HSIL을 발견하는 민감도는 Pap 검사(1.00)가 HPV 검사(0.93)보다 높았고 HPV 검

사와 세포검사를 병행하는 경우(1.00)와 같았다.

ASCUS와 LSIL 환자 관리에 관하여 다양한 의견이 있는데, 이를 위하여 ALTS는 질확대경검사, 세포검사, HPV DNA 검사를 이용한 추적조사를 비교한 연구 결과를 최근에 보고하였다.^{25,26} ASCUS 환자 관리에 HPV DNA 검사가 유용하였고, LSIL 환자 관리에는 HPV DNA 검사가 효과적이지 못하였다. 비용효과 면에서 HSIL의 위험도가 낮을 때에는 HPV 검사가 의미가 있는데, Pap 검사에서 LSIL로 진단된 예의, 특히 젊은 여성에서, 80-90%의 높은 비율이 고위험 HPV DNA에 양성을 보이므로 HPV DNA 검사의 한계성을 느끼게 하였다. 따라서 ALTS 위원회는 LSIL 환자에게 HPV DNA 검사를 이용하지 않고, 즉시 질확대경검사를 하거나 6개월 마다 세포검사를 하도록 권유하였다.

결 론

비록 세포 검사의 위음성에 대한 한계성이 있어 좀 더 민감도가 높은 HPV 검사를 선별검사에 이용하자는 의견이 있다. 그러나 ALTS의 보고된 자료에서와 같이 세포검사의 민감도는 병소에 따라서 HPV 검사보다 낮지 않았으며, 비용 효과 면에서 특히 LSIL 경우 세포검사가 유용하였다. 그러므로 Pap smear 검사는 검체 채취, 슬라이드 제작, 판독 과정에서 일어날 수 있는 피할 수 없는 위음성 때문에 완전한 검사법은 아니지만, 반복적인 Pap smear 검사로 침윤성암이 발생하기 이전에 전암성 병변을 발견하여 암을 예방할 수 있는 효과적인 방법이므로 자궁암 선별검사의 주된 방법으로 계속 사용하여야 한다고 생각한다. 그러나 그 단점을 보완하기 위하여 HPV 검사와 병행하여 사용하는 것이 바람직하다고 생각한다. 또한 세포검사의 정확성은 세포 판독하는 의사나 병리사의 숙련도에 따라 특히 CIN I과 ASCUS 에서 상당히 다르므로 지속적인 교육과 정도관리가 필요하다.

참 고 문 헌

1. National Cancer Institute Workshop Report. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA* 1989;262:931-4.
2. Crum CP, Cibas ED, Lee KR. *Pathology of Early Cervical Neoplasia*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1997; 7-27.

3. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
4. Wright TC, Kurman JK, Ferenczy A. Precancerous Lesions of the Cervix. In : Kurman JK. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4th ed. New York: Springer Verlag, 1994;229-277.
5. Meisels A, Morin C. Human Papillomavirus Related Changes on the Uterine Cervix. In : Wied GL, Bibbo M, Keebler CM, Koss LG, Patten SF, Rosenthal DL. Compendium on Diagnostic Cytology. 8th ed. Chicago: Tutorial of Cytology, 1997;76-80.
6. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix : Cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann N Y Acad Sci* 1956;63:1245-61.
7. Meisels A, Roy M, Fortier M, et al. Human Papillomavirus infection of the Uterine Cervix. The atypical condyloma. *Acta Cytol* 1981;25:7-16.
8. Jovanovic AS, McLachlin CM, Shen L, Welch WR, Crum CP. Postmenopausal squamous atypia : A spectrum including pseudo-koilocytosis. *Mod Pathol* 1985;8:408-12.
9. Prasad CJ, Sheets E, Selig AM, McArthur MC, Crum CP. The binucleate squamous cell : Histologic spectrum and relationship to low-grade squamous intraepithelial lesions. *Mod Pathol* 1993;6:313-7.
10. Oster AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia : A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
11. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB et al. Identifying women with cervical neoplasia : using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281:1605-10.
12. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System : terminology for reporting result of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114.
13. Crum CP, Genest DR, Krane JF, et al. Subclassifying atypical squamous cells in Thin-Prep cervical cytology correlates with detection of high-risk human papillomavirus DNA. *Am J Clin Pathol* 1999;112:384-90.
14. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance : Baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-9.
15. Sherman ME, Tabbara SO, Scott DR, et al. "ASCUS, rule out HSIL" : cytologic features, histologic correlates, and human papillomavirus detection. *Mod Pathol* 1999; 12:335-42.
16. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, et al. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;21:17-25.
17. Woodhouse SL, Stastny JF, Styer PE, Kennedy M, Praestgaard AH, Davey DD. Interobserver variability in subclassification of squamous intraepithelial lesions : Results of the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:1079-84.
18. Chung TK, Cheung TH, Lo WK, et al. Loss of heterozygosity at the short arm of chromosome 3 in microdissected cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Lett* 2000;154:189-94.
19. Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1500-5.
20. Hatem F, Wilbur DC. High grade squamous cervical lesions following negative Papanicolaou smears : false negative cervical cytology of rapid progression. *Diagn Cytopathol* 1995;12:135-41.
21. Sherman ME, Kelly D. High-grade squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma following the report of three negative Papanicolaou smears : screening failures or rapid progression? *Mod Pathol* 1992;5:337-42.
22. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, et al. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 1994;15:1866-9.
23. Nyirjesy I, Billingsley FS, Forman MR. Evaluation of atypical and low-grade cervical cytology in private practice. *Obstet Gynecol* 1998;92:601-7.
24. Bergeron C, Jeannel D, Poveda J, Cassonnet P, Orth G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol* 2000;95:821-7.
25. The atypical squamous cells of undetermined significance/ Low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS) group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:397-402.
26. Schiffman M, Solomon D. Findings to data from the ASCUS-LSIL triage study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:946-9.