

인유두종 바이러스 감염과 자궁경부상피내 종양의 치료

경북대학교 의과대학병원 산부인과학 교실

조 영 래

I. 인유두종 바이러스 (Human Papilloma Virus : HPV) 감염의 개요

자궁경부암의 발생요인으로 첫 성관계시의 연령과 남성 성 상대자수 등이 특히 관계가 깊으므로 자궁경부암은 성적감염과 연관성이 매우 높을 것으로 추정할수 있겠으며 (Rotkin, 1973; Kessler, 1977) 1977년 zur Hausen(1977)이 HPV 감염과 자궁경부암의 관계에 대해서 보고한 이후 성적접촉과 관계되는 자궁암 발생인자중에서 생식기 HPV 감염증은 현재까지 가장 의미있는 인자로 인정을 받고 있다. 자궁경부상피내 종양과 침윤성암에서 특정 HPV 형에 의한 감염의 증거와 (Schiffman, 1992; Lorincz et al, 1993) 체세포의 악성세포로의 변형 등의 실험상의 증명과 (Pirisi, 1987; McCance, 1988; Munger, 1989) HPV 감염에 의한 경부상피세포의 변화와 경도 이형증과의 유사성 때문에(Crum, 1984; Willett, 1989) 현재 임상에서 HPV 감염은 자궁경부종양의 진단 및 치료적 측면에서 아주 중요한 위치를 차지하고 있다.

앞으로 자궁경부종양의 검진 프로그램에서 세포진과 HPV typing, 그리고 cervicography 등의 운용 방법은 부인 종양학 분야에서 해결하여야 할 문제이며 HPV 감염과 자궁경부암의 예방에서 vaccine의 개발 및 이용이 또한 고려되어야 할 것이다.

II. 인유두종 바이러스 감염의 진단

첨형 콘딜로마나 편평 콘딜로마 같이 임상적 소견을 보이는 경우에는 육안적으로도 진단이 될 수 있으나 임상적으로 중요한 불현성 감염증이나 잠복성 감염 상태는 세포진과 질확대경진 그리고 자궁경부 촬영술과 생검 등의 임상적인 진단방법과 조직과 세포에서 HPV DNA 를 검색하는 분자생물학적 진단 방법이 있다.

세포진에서 HPV 감염은 동공세포(koilocyte, balloon cell, halo cell)와 이상각화세포(dyskeratocyte)가 특징적으로 나타나는데 동공세포는 종대되거나 가끔 농축된 핵과 핵주위에 경계가 명확한 동공(perinuclear halo)을 가지는 편평상피세포의 표층세포 또는 중간세포이다.

이상각화세포의 핵은 대체로 농염되며 세포질내에 각질 혹은 그 전구물질을 함유하고 이것들이 orange G에 염색되어 갑글색으로 나타나며 이 세포들이 치밀하게 짜인 입체적인 세포집단을 형성하여 여러층으로 도말된다. 조직병리학적으로는 이상각화세포가 상피의 표면을 이루고 있고 동공세포가 출현하며 병변에 따라 유두상, 편탄형, 또는 내향성 성장양상을 보인다(Koss, 1992).

질 확대경 시야하에 HPV 감염증의 소견은 CIN 1 병변과 거의 구별이 되지 않지만 경계가 불명확하고 다소 연한 백색상피를 나타내며 미세한 punctuation이나 mosaicism 소견을 보여 줄 수도 있고 iodine 반응에 연

하게 염색되는데 주로 이러한 소견들이 성숙 편평상피화생부위 위로 확산되어 나타난다(Campion et al, 1991).

조직과 세포에서 HPV DNA의 존재를 검출하는 방법으로 여러 방법들이 이용되고 있는데 *in situ hybridization* 방법은 부정확하여 잘 사용되지 않으며(Koutschy et al, 1988) dot blot hybridization 방법은 세포에서 DNA를 추출하여 교잡하는 방법으로 신속하여 집단검진이 가능하지만 특이도가 낮고(Murdoch et al, 1987) Southern blot hybridization 방법은 정확한 반면 비용, 시간, 기술적 어려움, 그리고 신선한 세포 및 조직으로부터 최소한 5 μ g 이상의 DNA 필요성 등의 여러 가지 문제점 때문에 집단검진 등을 위한 실용성에서 많은 제약이 따른다(Southern, 1975). 최근에는 중합효소 연쇄반응(PCR)을 이용하여 특정 유전자를 백만 배 정도까지 증폭시켜 1 μ g 미만의 소량의 DNA (예: 10 copies/sample)도 검출이 가능해졌지만 민감도가 너무 높아서 항성 오염에 대한 실험상의 문제가 일어날 수 있기 때문에 PCR에 의한 한번의 결과를 판정함에 있어서 많은 주의가 요구될 수 있다(Pao et al, 1990).

Dot blot hybridization 과정을 변형시켜 Virapap과 Viratype dot blot 방법이 개발되어 임상에 이용되고 있으나 이는 신속하고 정확한 반면 radioactive isotope을 사용해야 되는 단점이 있다(Farthing et al, 1994).

최근에는 soluble hybridization 방법인 hybrid capture system이 개발되었는데 이 방법은 Southern hybridization과 86% 그리고 PCR 방법과 90% 정도에서 결과가 일치하고 비교적 간단하며 방사성물질을 사용하지 않아도 되기 때문에 임상에 유용하게 사용될 수 있다고 본다(Farthing et al, 1994).

III. 인유두종 바이러스 감염과 자궁경부종양 발생과의 관계

자궁경부종양과 특정 HPV형에 의한 감염

과의 관계에 대한 역학적인 연구는 많이 되어 있으며 아직까지 자궁경부종양 발생의 결정적인 원인으로는 증명되고 있지는 않지만 이에 대한 분자 생물학적 연구가 활발히 계속되고 있다.

고 위험군 HPV DNA (HPV type 16, 18)로 transfection된 인체의 keratinocyte에서 자궁경부 상피내 종양과 동일한 세포적 이상을 초래 할 수가 있으며 (Pirisi, 1989; Hurlin, 1991) 자궁경부 변형대내에서 HPV 감염에 의해 초래된 atypia는 형태학적 및 생물학적 성상에서 경도이형증과 구별이 어렵기 때문에 현재 대부분의 자궁경부상피내 종양은 HPV 감염에 의해서 초래된다고 믿고 있다.

자궁경부상피세포내로의 HPV DNA 융합과 상피세포의 악성화 과정에서 HPV에 의해서 생성된 E6과 E7 종양단백이 중요한 역할을 하며 이 과정에서 P53과 Rb 등의 종양억제 유전인자의 비활성화가 관계된다고 하며(Griep & Lambert, 1994) 또한 anti-sense RNA로 HPV 16과 18형의 E6과 E7 유전자를 억제시켰을 때 악성화 과정의 소실 등을 살펴볼 때 HPV 감염과 자궁경부종양의 발생과는 분명한 관계가 있다고 볼 수 있다(Steele, 1993). 그러나 고 위험군 HPV에 의한 감염이 되었다 하더라도 전부에서 종양이 발생하는 것은 아니며 여기에는 여러가지 보조인자들이 관여한다.

불현성 (subclinical) HPV 감염에서 $\frac{1}{3}$ 은 중증이형증이나 상피내암으로 진행하고 $\frac{1}{3}$ 정도는 퇴행의 과정을 거치는데 종양으로의 진행에서 HPV gene의 계속된 표현능력을 갖게하는 감염상태의 지속이 필수적이다(Brisson, 1996; Chua & Hjerpe 1996).

이러한 지속적 HPV 감염에 관여되는 요인으로 피임약의 장기간 사용, 흡연, 다산력, 그리고 고 위험군 HPV형에 의한 감염등이 있다. 또한 체세포내로의 HPV DNA 융합과 개체의 면역상태 그리고 밝혀지지 않은 co-carcinogen등이 종양의 발생과 진행에 관계될 수 있기 때문에 HPV 감염과 자궁경부종양과의 관계규명에서 역학적, 분자생물학적, 그리고 임상적으로 잘 통합디자인된 더 많

은 연구가 필요하다.

IV. 인유두종 바이러스 감염과 자궁경부 상피내종양(CIN)의 임상적 의의

HPV 감염에 의한 상피세포의 변화는 경도 이형증 경우와 세포학적, 조직학적, 그리고 분자 생물학적 측면에서 구별이 어렵기 때문에 1988년 제정된 Bethesda 세포결과 보고 system에서 low grade squamous intraepithelial lesion (LGSIL)에 HPV 감염에 의한 세포적 변화를 포함시킨 후 HPV 감염과 CIN과의 관계에 대한 많은 연구가 되고 있다(Tabbara et al, 1992).

HPV 감염증은 여러형태로 나타날 수 있으나 첨형 혹은 편평형 콘딜로마 같은 육안적인 병변보다는 불현성 혹은 잠복성 HPV 감염이 실제 임상에서 중요하다.

CIN 2 이상의 상피내종양과 침윤성 자궁경부암에서 HPV 감염은 90% 이상에서 검출되는데 특히 HPV 16, 18, 31, 33, 그리고 35형 등은 고 위험군 HPV형으로 분류가 된다. 이중에서 HPV 16형은 침윤암과 CIN 2 이상의 상피내종양에서 가장 흔히 검출되지만 CIN 1과 정상세포진을 보이는 경우에서도 15%정도 검출 되기 때문에 그렇게 특이성을 갖지는 못하지만 HPV 18형은 상피내 종양에 비해서 침윤암 특히 젊은 여성의 자궁경부선암등에서 발견율이 의미있게 증가되어 있다(Kurman et al, 1988; Johnson et al, 1994).

이에 반해서 콘딜로마나 CIN 1에서 자주 발견되는 HPV 6, 11형은 상피내종양의 병변 정도가 심할수록 출현빈도가 감소되며 이들은 고 위험군 HPV형에 비해서 생화학적 능력에서도 차이가 있다(Koutsky et al, 1992).

즉 자궁경부종양의 악성도와 특정 HPV 감염은 밀접한 관계가 있다고 하겠으며 일반적으로 자궁경부상피내 종양이 HPV 16이나 18형과 관계될 때 중증이형증이나 상피내암 그리고 침윤성암으로 진행될 가능성이 많으며 특히 HPV 18형은 빠른 진행을 보이

는 병변과 관련가능성이 많다고 한다(Kurman et al, 1988). 이에 반해 자궁경부 상피내종양이 HPV 6이나 11형과 관계될 때는 침윤성암으로 진행될 가능성은 거의 없다.

최근 자궁경부에서 편평상피화생이 활발한 젊은 여성에서 HPV 16이나 18형에 의한 감염율이 높아지고 있으며 이 시기의 HPV 감염증은 지속성 감염증으로 발전할 가능성이 많고 또한 병변의 진행이 빠를 수 있다(Johnson et al, 1994).

V. 자궁경부암 검진과 HPV testing의 의의

자궁경부세포진의 목적은 전암병변의 진단과 치료에 의해서 자궁경부침윤암의 빈도와 암으로 인한 사망율을 감소시키는 것인데 세포진의 높은 위음성을과 전암병변 치료의 실패 그리고 정기적인 세포검진에서 진단이 안되는 빠른 진행을 보이는 병변의 출현등으로 자궁경부암의 발생은 꾸준한 실정에 있고 1988년 발표된 Bethesda system의 자궁경부세포진 보고 양식은 HPV 감염으로 인한 경부세포의 변화를 low grade squamous intraepithelial lesion (LGSIL)에 포함시켰으며 HPV의 여러형들의 biology가 점차 증명되고 있기 때문에 HPV typing을 자궁경부종양의 검진 program에 포함시키는 문제가 임상에 많은 논란을 일으키고 있다.

자궁경부암 세포진 검사에서 고 위험군 HPV형을 이용하여 HPV testing을 동시에 실시한 보고들에서 HPV testing이 CIN 2-3을 예측할 수 있는 능력은 HGSIL의 세포진의 성적과 비슷하였으며 세포진 검사에서 이상이 없거나 경한 정도의 세포변화만 나타난 경우에도 HPV testing에서 많은 예의 CIN 2-3 병변의 검출이 가능하였고 또한 세포진에서 koilocytotic lesion이 보일 때 고위험도 HPV형의 검출은 중증 이형증으로의 진행 가능성을 의미할 수 있기 때문에 HPV testing은 침윤성 자궁경부암의 예방과 LGSIL의 관리에 중요한 보조검사가 될 수는 있겠으나 CIN 2-3의 25%정도는 HPV testing에서 검출

이 안될 수 있기 때문에 HPV testing 의 결과에 너무 의존하는 것도 문제가 될 수 있다 (Reid et al, 1991; Cox et al, 1992; Cuzick et al, 1994; Cuzick et al, 1995). 다만 우리나라의 경우와 같이 중증 이형증의 발생이 많은 나라에서 세포진의 보완방법으로 이용하는 것은 바람직 할 것 같으며 현실적으로 세포진과 HPV testing 그리고 cervicography 등의 방법을 이용하여 가장 합리적인 한국형 검진 protocol의 개발이 필요할 것으로 생각한다.

VI. Squamous Intraepithelial Lesion(SIL)의 관리

1. HGSIL (CIN 2-3)

CIN2-3은 침윤성 자궁암으로의 진행 가능성이 보고자에 따라서 22-36% 정도로 높은 전암병변으로 반드시 치료를 하는 것이 당연하며(Campion et al, 1991) 일반적으로 고도 이형증에서 침윤암으로의 진행에 6-20년이 필요하지만 많은 수의 침윤암 환자에서 진단되기 전 3년내의 세포진검사에서 음성인 예가 많이 보고되고 최근 침윤성암의 발생 연령이 낮아지는 이유 등으로 빠르게 진행되는 암의 발생 가능성성이 제기되기 때문에 일단 CIN 2-3으로 진단되면 가까운 기간내에 확실한 치료를 하고 안전하게 추적조사를 실시하는 것이 좋다(Flannelly & Kitchener, 1995).

2. LGISIL (CIN1, HPV infection)

세포진의 과정에서부터 치료에 이르기까지 관리에서 논란이 되고 있는 병변이다. 생검으로 조직을 확인하면서 추적해본 결과 약 50% 정도까지 자연적으로 병변이 소멸될 수 있으나 15-30%정도는 중증 이형증으로 진행될 수 있는데 생검회수, 추적기간, 젊은 연령(<25세), aneuploid DNA content, cytologic atypia, 그리고 고 위험군 HPV형에 의한 감염 등이 관계된다(Campion et al,

1991; Hording et al, 1995).

세포진에서 LGSIL이 진단되면 즉시 질확대경 검사를 하는 대신 3-6개월 후 다시 세포진을 실시할 수도 있으나 이러한 경우 환자가 병원을 찾지 않을 수도 있고 또한 중증 이형증과 미세 침윤암등이 진단되지 않을 수가 있기 때문에(Campion et al, 1991; Flannelly & Kitchener, 1995) 우리나라 같이 중증 이형증의 발생이 많고 질확대경 진단을 쉽게 받을 수 있는 상황에서는 즉시 질확대경 검사를 하는 것이 좋다고 보면 질확대경 검사상 병변이 없는 경우에는 6개월 후 다시 세포진과 질 확대경 검사를 하는 것이 좋다. 이때 역시 병변이 없다면 정상적인 검진 program을 실시 하면 된다. 질 확대경 검사 후 조직적으로 LGSIL의 진단이 되면 불필요한 치료의 방지와 특히 젊은 여성인 경우 자궁경부 협착증이나 무력증 같은 생식 능력에 영향을 줄 수 있는 합병증의 발생 등을 방지하기 위해 4-6개월 간격으로 최소 2년정도 세포진과 질확대경에 의한 관찰을 할 수도 있으나 즉각적인 치료를 하는 것이 효과적 일수도 있다(Campion et al, 1991). 이와같이 LGSIL 이 진단되면 환자와 충분히 상의한후 치료의 방침을 세우는 것이 좋으며 일단 치료를 시행한다면 전변형대를 파괴하거나 제거하여 치료의 최대목적인 침윤암의 방지에 최선을 다해야 한다.

VII. 자궁경부 상피내종양 (CIN)의 치료

CIN의 치료후 침윤암의 발생에 대한 위험도를 최소화 하기 위해서 원추절제술이나 자궁절제술 등의 보다 근치적인 치료 방법이 효과적이지만 질확대경의 이용으로 현재는 보존적인 요법이 많이 시행되는 추세에 있다. 치료방법은 환자의 요구와 전암병변의 상태를 감안하여 선택하는 것이 좋으며 모든 tool을 이용하여 최대한 확실하게 침윤암을 찾아내는 노력이 따라야 한다.

1. 원추절제술

Cold knife나 CO₂ laser 혹은 electrosurgical instrument를 이용할 수 있으며 진단과 치료의 목적으로 실시할 수 있다. 절제시에는 모든 병변과 변형대전부를 반드시 포함해야 원추절제술의 목적을 달성할 수 있으며 자궁경부의 정확한 질환대경 진단은 대개의 병변에서 정확한 절제 범위를 정할 수 있다(Campion et al, 1991; Berek et al, 1996). 병변의 범위가 넓은 경우에는 laser를 사용해서 국소파괴요법을 병행 할 수도 있다.

◎ 진단적 원추절제술의 적용(Campion et al, 1991; Andersen et al, 1994)

- ① 병변이나 변형대가 내자궁경부(endocervix)내로 연장되어 질환대경 검사가 불충분한 경우
- ② 세포진, 질환대경진, 그리고 조직진에서 침윤암이 의심되는 경우
- ③ 질환대경진은 이상이 없는데 HGSIL을 암시하는 세포진이 계속되는 경우
- ④ 세포진에서는 HGSIL 병변이 예측되는데 질환대경진과 생검에서 LGSIL만 나타나는 경우
- ⑤ 내 자궁경부 sample에서 CIN 2-3이 진단되는 경우
- ⑥ 자궁경부 선종양이 의심되는 경우

⑦ HGSIL 환자에서 국소파괴요법 후 추적 조사에 문제가 있는 경우

⑧ 미세침윤암이 의심되는 경우

◎ 방법

적절한 원추절제는 반드시 모든 병변과 변형대가 포함되어야 하며 외자궁경부에서의 정확한 제거 범위는 질환대경검사에 의해서 결정될 수 있다. Endocervical curettage에 HGSIL 병변이 있고 외자궁경부에 경한 이상이 넓게 퍼져있는 경우 내자궁경부의 병변은 원추절제를 하고 외자궁경부의 잔여 병변은 laser 등을 이용하여 국소파괴요법을 할 수 있다.

원추절제하기 전에 Lugol 액 등을 도포해서 병변의 부위 결정에 도움을 줄 수 있으며 폐경기 여성에서 에스트로겐 결핍이 심한 경우에는 국소적 에스트로겐 치료를 4-6주 시행후 다시 병변을 평가하는 것이 바람직하다. 절제술의 실패는 잘못된 질환대경진과 내외자궁경부의 불충분한 절제가 원인이 되는데 endocervical speculum이나 micro-colposcopy를 이용해서 변형대의 상부 경계를 확인하려는 노력을 해야 된다(Fig 1)(Campion et al, 1991). Laser를 이용할 때 25-30watt의 출력과 spot 크기를 0.2-0.5mm로 하는 것이 절단면에 열손상을 줄일 수 있다(Oyesanya OA et al, 1993; Helkjær et al, 1993; Berek et al, 1996).

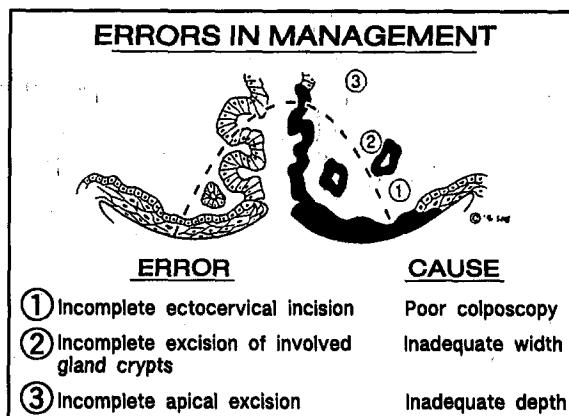


Fig 1. Errors in management of excisional conization

◎ 결과

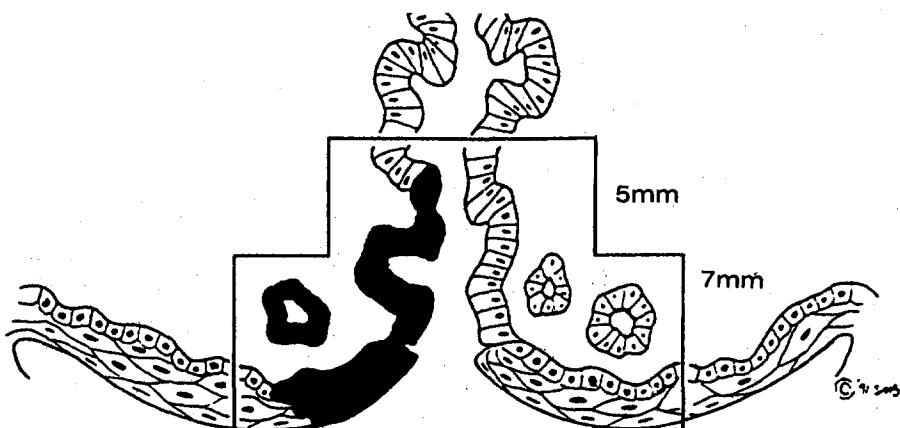
원추절제 조직의 경계부위에 병변이 없으면 전암병변이나 침윤암의 재발위험은 대단히 낮으나(<5%) 재발이나 잔여 병변의 위험이 특히 내자궁경부 경계부위가 양성일 때는 25% 정도까지 이르게 된다(Campion et al, 1991; Andersen et al, 1994). CIN에서 원추절제술로 치료한 경우에는 오랜기간이 지나서도 침윤암의 발생가능성이 있기 때문에 계속해서 long-term 추적조사가 필요하며 치료 후 3개월과 6개월에 세포진과 질확대경검사를 실시하고 이후는 6-12개월마다 세포진을 실시하는 것이 보통이다. 대개의 치료실패 예는 1년내에 많이 발견된다.

◎ 합병증

Cold knife 원추절제술의 경우 경부의 재생능력 이상으로 과도한 경부조직의 절제로 인하여 많은 합병증이 발생할 수 있으며 그 중 출혈이 가장 흔히 문제가 된다(Fig 2).

1차 출혈과 술후 2주내에 일어나는 2차 출혈이 있을 수 있고 경부 협착증(1-4%) 및 자연유산과 조기진통 그리고 저체중아 분만 등의 임신과 관련된 합병증도 중요하며 기타 감염, 골반염의 악화, 그리고 Douglas 와의 천공 등도 있을 수 있다. 이러한 합병증들은 레이저나 환상 투열요법 등을 이용하여 적절한 양의 조직제거와 지혈을 함으로써 많이 감소 시킬 수 있다(Campion et al, 1991; Helkjaer et al, 1993; Andersen et al, 1994).

"COWBOY HAT" GEOMETRY OF ABLATIVE TREATMENT FOR CIN



- Principles:**
1. Destroys entire lesion and involved gland crypts
 2. Destroys entire transformation zone including immature metaplasia in lower 10-12 mm of endocervical canal

Fig 2. Cowboy hat Geometry of Ablative Treatment for CIN

2. 자궁절제술

요즈음 CIN의 치료로서 처음부터 자궁절제술이 고려되는 경우는 흔하지 않다.

다만 기능성 출혈, 자궁근종, 자궁탈출증, 그리고 영구 불임술에 대한 환자의 요구가 있을 때 적용이 될 수 있다(Campion et al,

1991; Berek et al, 1996). 또한 원추절제면에 병변이 남아 있고 추적 검사에서 잔여 병변이 의심될 때도 자궁절제술을 실시 할 수 있으나 이때는 재차 원추절제술을 실시 할 수도 있고 국소파괴요법을 할 수도 있다. 자궁절제술을 실시하는 경우에는 질확대경이나 Lugol 액 등으로 질부의 병변 침범을 확

인하여 술후 vaginal vault 부위의 상피내 종양의 발생(1-7%)을 방지하도록 해야 하며 (Campion et al, 1991) 변형대가 충분히 안보이는 경우에는 반드시 원추생검으로 occult cancer의 존재를 배제하여야 된다.

추적조사는 원추절제술때와 같은 방법으로 한다.

3. 보존적 치료요법

대개의 CIN은 외래차원에서 국소파괴요법이나 병변의 제거로 생식능력의 유지와 최소한의 morbidity 발생과 함께 90-95% 정도의 높은 치료성공률을 기대할 수가 있다. 모든 보존적 치료요법은 5-15% 정도의 치료실패가 따를 수 있는데 중요한 실패요인으로 치료주위 조직에서 HPV 감염의 지속, 병변의 크기, 그리고 병변의 중증도 등이 있다 (Guion et al, 1993).

치료후 잔여 병변의 검출에서 세포진만으로의 추적은 불충분하며 대개에서 잔여 병변은 치료후 첫 18개월내에 발견되기 때문에 이 기간내에 최소 2번은 내자궁경부 세포진과 질확대경검사를 실시하는 것이 좋다 (Campion et al, 1991).

◎ 국소 파괴요법시 지켜야 할 사항

(Campion et al, 1991; Berek et al, 1996)

충분하고 확실한 질확대경진이 실시되어야 한다.

전병변과 변형대가 질확대경으로 진단될 수 있어야 한다.

세포진에서 침윤암의 가능성성이 없어야 된다.

선종양(glandular neoplasia)을 포함하여 내자궁경부에 종양성 병변이 없어야 한다.

세포진과 질확대경진 그리고 조직진단이 일치 되어야 한다.

CIN의 상부 병변부위가 철저히 조사되어야 한다.

장기간에 걸친 추적조사가 가능해야 된다.

1) 냉동요법

마취가 필요없으며 안전하고 효과적이며 경제적이다.

혹시 자궁경부염증이나 ectropion같은 적응으로 냉동요법을 하는 경우 반드시 세포진과 질확대경 검사를 받아야 되며 세포진 결과에만 의존하여서는 안된다.

Nitrous oxide나 CO₂를 사용하여 전 변형대를 파괴하는 것이 필수적이며 contact gel을 사용해서 probe 면을 자궁경부상피에 밀착시켜야 되며 freeze-thaw-freeze 방법으로 냉동치료하는 것이 효과적이다. Ice ball의 바깥면이 병변의 경계부위보다 5mm 정도 바깥에 위치되도록 냉동치료를 해야 하며 병변이 클 경우에는 냉동회수를 여러번 하여 ice ball이 서로 중첩되도록 해야 한다 (Berek et al, 1996).

시술 1시간전에 비스테로이드성 소염제를 투여하면 자궁의 경련성 통증 방지에 도움이 될 수 있다. 치료후 분비물이 2-3주 동안 많을 수 있고 골반염증의 악화가 있을 수 있으나 원추절제술 때의 여러 합병증은 걱정하지 않아도 된다(Williams et al, 1993). 일차 치료 성공률은 85% 정도이며 병변의 정도가 심할수록 치료성공률이 떨어지므로 중증 이형증의 치료에는 부적당하다. 가장 중요한 치료 실패의 원인은 충분한 깊이로 전변형대를 파괴하지 못하는 것이며 병변이 큰 경우와 자궁경부의 해부학적 이상 그리고 내자궁경부로 병변이 확장된 경우에서 실패가 자주 발생하며 냉동치료후 세포진의 이상이 검출되면 병변부위를 제거하는 방법을 선택하는 것이 좋다(Campion et al, 1991).

이외에 CIN 1-2 병변에서 Semm cold coagulator를 사용하여 96% 정도의 치료성공률을 보인다고 한다(Loobuyck & Duncan, 1993).

2) 레이저 요법

CO₂ 레이저는 매우 정확하게 조직의 제거

와 파괴가 가능하기 때문에 자궁경부상피내 종양의 치료에 아주 효과적이다(Campion et al, 1991; Helkjaer et al, 1993; Andersen et al, 1994). 고출력의 레이저를 이용하여 신속하게 조직의 vaporization(20watts of power, 1.5mm beam size)이나 excision(20-30 watts, 0.2-0.5mm)을 하게되면 옆 조직의 열손상이 거의없고 치료부위의 신속한 복구와 scar 형성이 최소화 될 수 있다.

CIN의 치료에서 85-95% 정도의 치료성공율이 보고되며 생식능력과 임신에 관련된 합병증이 대단히 낮다. 레이저 사용은 경험

과 기술이 필요하며 국소파괴 요법시에 전변형대를 포함해야 된다. 대개 변형대의 바깥부분은 약 7mm 정도 파괴하고 내자궁경부쪽은 12mm 정도 파괴 하는데 이러한 원칙은 다른 국소파괴요법에도 적용된다(Fig 3)(Berek et al, 1996). 치료성공율과 합병증의 발생 등에서 최근에 많이 시행되는 환상투열요법과 비슷한데 레이저요법의 큰 장점은 병변의 범위가 아주 넓거나 질 부위로 병변이 확산된 경우에도 사용이 가능하다는 것이다.

PROBLEMS WITH COLD - KNIFE CONIZATION

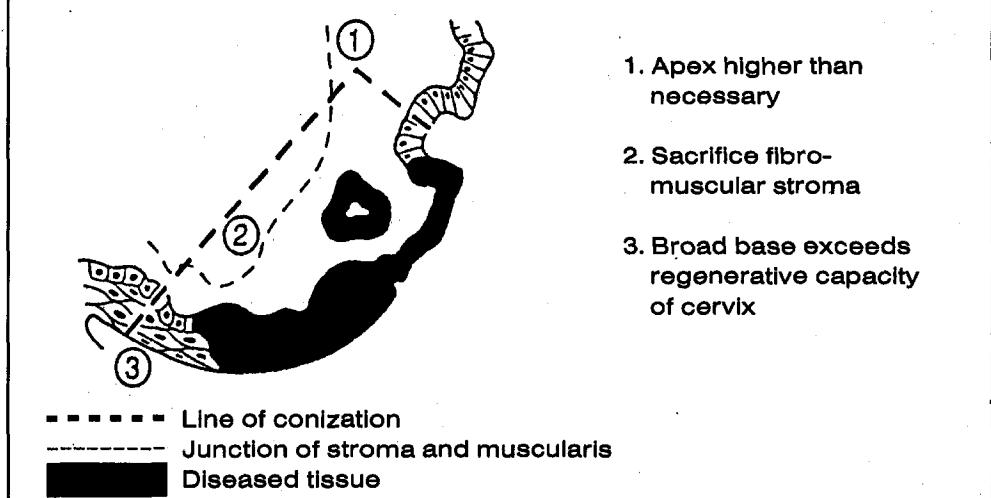


Fig 3. Problems with cold-knife conization

3) 환상투열요법(Loop Electrosurgical Excision Procedure : LEEP)

Wire loop electrode를 사용해서 전변형대를 제거하여 제거된 조직을 이용한 진단과 치료를 1회의 시술로 할 수 있는 잇점이 있으며 쉽고 신속하게 사용할 수 있어서 외래 차원의 치료에 아주 적당하다. 그러나 병변이 아주 넓은 경우, 경부에 해부학적 이상이 있는 경우, 그리고 침윤암이 많이 의심되는 경우에는 사용하지 않는 것이 좋다 (Campion et al, 1991; Eddy et al, 1994). 출

혈은 거의 없으며 (< 10 ml) 월경이나 생식력에 영향을 주지 않는다(Alvarez et al, 1994; Bigrigg A et al, 1994; Prendiville, 1995). 10% 미만에서 제거 조직면에 열손상 (0.25 mm)을 초래 할 수 있지만 35-55 watts의 고 출력을 사용하면 열손상을 최소화 할 수 있으며 대개의 경우 조직 진단에 영향을 주지 않는다(Berek et al, 1996). 최근에 질확대경진을 요하는 환자수의 증가와 occult cancer를 질확대경으로 진단하기 어렵고 또한 자궁경부 선상피내종양의 빈도가 증가하기 때문에 세포진의 이상이나 CIN의 질

확대경 소견이 있을 때 한 번의 내원으로 레이저나 환상투열요법을 이용하여 진단과 치료를 해결하려는 see and treat의 개념이 강조되고 있으나 이러한 방법은 LGSIL 세포진의 40-50% 정도에서 정상조직 소견을 보일 수 있기 때문에 질확대경진단에 경험이 많지 않으면 부적절하고 불필요한 치료가 많이 될 수 있는 문제점이 있다(Ferris et al, 1996; Santos et al, 1996).

4. 자궁경부 상피내종양의 치료후 침윤암의 발생

CIN의 치료후 침윤암의 발생은 원추절제술이나 국소파괴요법에서 0.2-0.7% 정도 그리고 자궁절제술 후 0.4% 정도 보고되고 있다(Campion et al, 1991; Berek et al, 1996).

보존적 치료후 침윤암 발생의 가장 큰 이유는 생검이나 자궁경관내 소파술 혹은 진단적 원추생검을 생략한 채 보존적 치료를 시행하는 것인데 이런 경우 진단되지 못한 침윤성암이 대개 치료 후 1년내에 발견된다(%) (Andersen, 1993; Shumsky et al, 1994).

보존적 치료전에는 반드시 내자궁경관부위의 충분한 평가와 변형대내로의 병변확산이나 넓은 부위의 복합성 병변 등에 대한 원추생검실시 등이 필수적이다. 실제 질확대경진단으로 대개의 CIN에 대한 진단 평가는 이루어지지만 미세 침윤암(27%)과 occult cancer(14.5%)의 많은 예는 질확대경으로 진단이 안될 수가 있으며(Benedet et al, 1985) 단순 생검과 비교하여 LEEP 생검을 실시했을 때 25-47% 정도에서 보다 정도가 심한 병변의 검출 등으로 인하여 국소파괴 요법보다 제거요법이 침윤암 발생의 위험을 줄인다는 주장도 있다(Shumsky et al, 1994).

CIN 치료후 잔여 병변에서 침윤암으로 발전할 수 있는데 이런 경우는 불충분한 조직파괴에 기인되며 이밖에 치료후 다시 발생한 CIN 병변에서 침윤암이 생길 수도 있는데 이런 경우는 대개 치료후 5년이상 지나서 나타나며(Andersen, 1993) 참고로 CIN이 치료가 잘 되었다 하여도 이런 환자는 CIN

의 병력이 전혀 없었는 여성에 비하여 침윤암의 발생 위험이 3배 정도 높다고 한다(McIndoe, 1984).

참고문헌

- Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP, et al : Prospective randomized trial of LLETZ versus laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia, *Gynecol Oncol* 1994; 52:175-179.
- Andersen ES, Pedersen B, Nielsen K : Laser conization : The results of treatment of cervical intraepithelial neoplasia, *Gynecol Oncol* 1994; 54: 201-204.
- Anderson MC : Invasive carcinoma of the cervix following local destructive treatment for cervical intraepithelial neoplasia, *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 657-663.
- Benedet JL, Anderson GH, Boyes DA : Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix, *Obstet Gynecol* 1985; 65: 557-562.
- Berek JS, Adashi EY, Hillard PA : *Novak's Gynecology*, 12th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, 447-473.
- Bisson J, Bairati I, Morin C, et al : Determinants of persistent detection of human papillomavirus DNA in the uterine cervix, *J Infect Dis* 1996; 173: 794-799.
- Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL : Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone, *Lancet* 1994; 343: 32-34.

Campion MJ, Ferris DG, di Paola FM, Reid R : Treatment of cervical intraepithelial neoplasia. In : *Modern colposcopy* : A practical approach, 1st ed. Augusta, Educational Systems, Inc, 1991, 14-1 ~ 14-19.

Campion MJ, Ferris DG, di Paola FM, Reid R : The abnormal cervix. In : *Modern colposcopy* : A practical approach, 1st ed. Augusta, Educational Systems, Inc, 1991, 7 ~ 1~7-28.

Chua KL, Hjerpe A : Persistence of human papillomavirus (HPV) infections preceding cervical carcinoma, *Cancer* 1996; 77: 121-127.

Cox JT, Schiffman MH, Winzelberg AJ, Patterson JM : An evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics, *Obstet Gynecol* 1992; 80:389-395.

Crum CP, Mitao M, Levine RU, Silverstein S : Cervical papillomaviruses segregate within morphologically distinct precancerous lesions, *J Virol* 1984; 4: 675-681.

Cuzick J, Szarewski A, Terry G, et al : Human papillomavirus testing in primary cervical screening, *Lancet* 1995; 345: 1533-1536.

Cuzick J, Terry G, Ho L, Hollingworth T, Anderson M : Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high grade cervical intraepithelial neoplasia, *Br J Cancer* 1994; 69: 167-171.

Eddy GL, Spiegel GW, Creasman WT :

Adverse effect of electrosurgical loop excision on assignment of FIGO stage in cervical cancer : Report of two cases, *Gynecol Oncol* 1994;55: 131-137.

Farthing A, Masterson P, Mason WP, Vousden KH : Human Papillomavirus detection by hybrid capture and its possible clinical use, *J Clin Pathol* 1994; 47: 649-652.

Ferris DG, Hainer BL, Pfenninger JL : See and treat electrosurgical loop excision of the cervical transformation zone, *J Fam Pract* 1996; 42: 253-257.

Flannelly G, Kitchener H : Every woman with an abnormal cervical smear should be referred for treatment : Debate, *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 585-591.

Griep AE, Lambert PF : Role of papillomavirus oncogenes in human cervical cancer : Transgenic animal studies, *PSEBM* 1994; 206: 24-34.

Guilford F, Paraskevas N, McNicol P : Human papillomavirus infection and the size and grade of cervical intraepithelial neoplastic lesions associated with failure of therapy, *Int J Gynecol Obstet* 1993; 42: 137-142.

Helkjaer PE, Eriksen PS, Thomsen CF, Skovdal J : Outpatient CO₂ laser excisional conization for cervical intraepithelial neoplasia under local anesthesia, *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 302-306.

Hording U, Junge J, Rygaard C, Lundvall F : Management of low-grade CIN : Follow-up or treatment ? *Eur J Obstet Gynecol* 1995; 62: 49-52.

Hurlin PJ, Kaur P, Smith PP, Perez-Reyes N, Blanton RA, McDougall JK : Progression of human papillomavirus type 18-immortalized human keratinocytes to a malignant phenotype, *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 570-574.

Johnson TL, Joseph CLM, Caison-Sorey TJ, Smith RE, Bedrossian CWM, Sarkar FH : Prevalence of HPV 16 and 18 DNA sequences in CIN III lesions of adults and adolescents, *Diagn cytopathol* 1994; 10: 276-283.

Kessler II: Venereal factors in human cervical cancer, *Cancer* 1977; 39: 1912-1919.

Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK : Epidemiology of genital human papillomavirus infection, *Epidemiol Rev* 1988; 10: 122-163.

Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al : A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection, *N Engl J Med* 1992; 327: 1272-1278.

Koss LG : *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*, 4th ed. Philadelphia, J.B.Lippincott company, 1992, 438-450.

Kurman RJ, Schiffman MH, Lancaster WD, et al : Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia : A possible role for type 18 in rapid progression, *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 293-296.

Loobuyck HA, Duncan ID : Destruction of CIN 1 and 2 with the Semm cold coagulato

r : 13 years' experience with a see-and-treat policy, *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:465-468.

Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ : Human papillomavirus infection of the cervix : relative risk associations of 15 common anogenital types, *Obstet Gynecol* 1993; 79: 328-337.

McCance DJ, Kopan R, Fuchs E, Laimins L A : Human papillomavirus type 16 alters human epithelial cell differentiation in vitro, *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7169-7173.

McIndoe WA : The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix, 1984; 64: 451-454.

Munger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R : The E6 and E7 genes of the human papilloma virus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes, *J Virol* 1989; 63:4417-4421.

Murdoch JB, Cordiner JW, Macnab JCM : Relevance of HPV16 to laser therapy for cervical lesions, *Lancet* 1987; 1: 1433-1433.

Oyesanya OA, Amerasinghe CN, Manning EAD : Outpatient excisional management of cervical intraepithelial neoplasia, *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 485-488.

Pao CC, Lin CY, Maa JS, et al : Detection of Human papillomaviruses in cervicovaginal cells using polymerase chain reaction, *J Infect Dis* 1990; 161: 113-115.

- Pirisi L, Yasumoto S, Feller M, Doniger J, Di Paolo JA : Transformation of human fibroblasts and keratinocytes with human papillomavirus type 16 DNA, *J Virol* 1987; 61: 1061-1066.
- Prendiville W : Large loop excision of the transformation zone, *Clin Obstet Gynecol* 1995;38: 622-639.
- Reid R, Greenberg MD, Lorinz A, et al : Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection ? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1461-1471.
- Rotkin ID : A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents, *Cancer Res* 1973 ; 33: 1353-1367.
- Santos C, Galdos R, Alvarez M, et al : One-session management of cervical intraepithelial neoplasia : A Solution for developing countries, *Gynecol Oncol* 1996; 61 : 11-15.
- Schiffman M : Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia, *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 394-398.
- Shumsky AG, Stuart GCE, Nation J : Carcinoma of the cervix following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia, *Gynecol Oncol* 1994; 53: 50-54.
- Southern EM : Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis, *J Mol Biol* 1975; 98: 503-517.
- Steele C, Cowser LM, Shillitoe EJ : Effects of human papillomavirus type 18- specific antisense oligonucleotides on the transformed phenotype of human carcinoma cell lines, *Cancer Res* 1993; 53: 2330-2337.
- Tabbara S, Saleh ADM, Anderson WA, Barber SR, Taylor PT, Crum CP : The Bethesda classification for squamous intraepithelial lesions : Histologic, cytologic and viral correlates, *Obstet Gynecol* 1992; 79: 338-346.
- Williams O, Bodha M, Alawattegama AB, : Outcome of cold coagulation for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in a department of genitourinary medicine, *Genitourin Med* 1993; 69: 63-65.
- Willett GD, Kurman RJ, Reid R, Greenberg M, Jenson AB, Lorincz AT : Correlation of the histological appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types. Emphasis on low grade lesions including so-called flat condyloma, *Int J Gynaecol Pathol* 1989; 8: 18-25.
- zur Hausen H : Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinoma, *Curr Top Microbiol Immunol* 1977; 78: 1-30.