

LEEP으로 치료한 자궁 경부 상피내 종양에서 고위험 인유두종 바이러스 감염 및 절제면 병변여부의 의의

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과학교실, 아산재단 강릉병원 산부인과*
김종열 · 박은주 · 이동현 · 나준희 · 이상수* · 이주학* · 김종혁 · 김용만 ·
김영탁 · 목정은 · 남주현

=Abstract=

The Significance of High-Risk HPV Infection and Resection Margin Status in CIN Treated by LEEP

Jong Youl Kim, M.D., Eun Ju Park, M.D., Dong Heon Lee, M.D.,
Jun Hee Na, M.D., Sang Soo Lee, M.D., Joo-J Hak Lee, M.D.,
Jong Hyeok Kim, M.D., Yong Man Kim, M.D., Young Tak Kim, M.D.,
Jung Eun Mok, M.D., Joo Hyun Nam, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Ulsan,
Asan Medical Center, Seoul, Korea Department of Obstetrics and Gynecology, Kangnung Hospital,
Kangnung, Korea**

This study evaluated the degree and the frequency of cervical lesions after treatment with LEEP(loop electrosurgical excision procedure) in patients with abnormal Pap smears according to the presence or absence of high-risk HPV infection. From June 1994 to May 1997, eighty patients who showed CIN or chronic cervicitis on LEEP specimens were followed up with Pap smears. The histologic results and follow-up Pap smear data were analyzed. In all cases HPV test by Hybrid Capture assay was performed. Those with neoplastic lesion underwent follow-up Pap smears at least for 1 year with 3 month interval after LEEP. In HPV-positive group(N=38), 63.2% of the cases revealed neoplastic lesion(CIN) on final histologic evaluation, and in HPV-negative group(N=42) 54.8% of the cases did(p=0.26). HPV-positive group represented 25.0%(6/24) of abnormal Pap smear result on follow-up, which is higher than that of HPV-negative group(4.3%; 1/23), showing significant difference (p<0.05). There was a significant difference in the rate of neoplastic lesion developed during follow-up between resection margin-positive group and resection margin-negative group on LEEP(p=0.04). Also, HPV-positive group had significantly higher chance to show abnormal Pap smear results during follow-up(p=0.02). In conclusion, HPV test and margin status were shown to be useful parameters to predict the recurrence or persistence of CIN lesion treated by LEEP.

Key Words : HPV, LEEP, CIN

I. 서론

최근 분자생물학적 연구가 활발해지면서 자궁경부암 발생에 인류두종 바이러스(human papilloma virus, HPV)의 감염이 주요 원인으로 밝혀지고 있다.¹⁾ 현재까지 HPV는 70여종 이상이 발견되었으며 병변의 진행 정도와 위치에 따라 각각 다른 아형에 의한 감염이 보고되고 있어 HPV감염의 다양성을 시사하고 있다.²⁾

현재까지 알려진 바로는 HPV-16과 -18 아형은 고위험군으로서 고위험도 편평상피내 병변(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 및 자궁경부 침윤암에서 주로 발견되며, HPV-6, -11, -42, -43, -44 아형의 경우는 저위험군으로서 주로 양성 병변이나 저위험도 편평상피내 병변(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)에서 검출된다. 이외에 중등도 위험군으로 HPV-31, -33, -35 아형 등이 알려져 있다.³⁾

임상에서 HPV감염의 진단방법이 다양하게 연구, 발전된 바 최근 개발된 Hybrid Capture System은 자궁경부 도말세포 DNA를 chemiluminescent를 이용한 sandwich capture, molecular hybridization방법으로 쉽게 HPV의 존재를 알 수 있는 비중복적인 방법으로 감염된 바이러스를 고위험군 및 중등도 위험군(HPV-16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56)과 저위험군(HPV-6, 11, 42, 43, 44)으로 구분하여 알아낼 수 있으며, 또한 정량 검사가 가능하다.⁴⁾ 이 검사법은 세포진 검사에 부가적으로 사용되어 자궁경부 상피내 종양(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)의 진단에 유용하게 쓰일 수 있고, 이상세포진 결과를 보이는 경우 침윤암으로 진행될 수 있는 고위험 환자를 감별하여 조기 예방 및 치료와 더불어 과잉 치료를 막을 수 있는 지표가 된다고 보고된 바 있다.⁵⁾

비정상 세포진 검사 결과를 보이는 환자의 일반적인 치료 과정은 질확대경하 착공 생검을 시행하여 미세 침윤암을 배제한 후, CIN이 있는 자궁 경부 이행대를 냉동 요법, 레이저 치료 등으로 국소 박리하는 방법과 LEEP(Loop Electrosurgical Excision Procedure), 원추절제, 그리고 적응증에 따른 자궁 적출술의 방법이 있다. 이중 LEEP은 Cartier와 Prendiville 등에 의하여 1980년대 초반부터 시행되었는데, 그

후 많은 연구 결과에 의하여 이 치료법의 임상적 유용성이 입증되고 있다.⁶⁾ CIN을 치료하는데 있어 LEEP은 절제한 전체 자궁 경부 조직을 다시 조직학적 검사를 할 수 있다는 분명한 장점이 있어 자궁 경부 상피내 종양이나 미세 침윤암의 진단 정확도를 향상시킨다. LEEP 자체는 자궁 경부의 비정상적인 조직을 절제한다는 치료원칙면에서 보면 기존의 치료 방법보다 크게 새로운 것이 없다. 그러나 고식적인 원추절제술은 전신 마취를 필요로 하며 그에 따른 이환율이 비교적 높고, 레이저를 이용한 원추절제술은 고가의 장비와 어느 정도 숙련된 기술이 필요한 단점이 있다. 이에 비해 LEEP은 시술 시간이 짧고, 쉽게 습득 할 수 있으며 외래에서 국소 마취하에 간단히 시행할 수 있고, 그 장비가 저렴하다는 장점이 있다. 더욱이 LEEP에 의해 얻어진 조직은 레이저에 의해 얻어진 조직보다 진단하기에 더 좋고 시술자의 시야 손상이 적으며, 환자의 불편감이 더 적은 것으로 보고되고 있다.⁷⁾

LEEP을 포함해서 CIN의 치료에 있어서 중요한 점은 시술후 추적관찰 및 병변재발을 조기에 인식할 수 있는 진단적 방법과 예측척도일 것이다. 일반적으로 전자궁적출술을 시행하지 않는 보존적 치료 후 추적 관찰하는 방법으로는 질세포진 검사가 주로 행해지고 있는데 대부분의 경우 질세포진 검사 결과에만 의존해서 부가적인 치료계획을 수립하여 환자를 관리한다는 점을 고려하면 질세포진 검사와 더불어 치료전 혹은 치료후 재발을 예견할 수 있는 지표의 개발이 절실한 것으로 사료된다. 본 연구에서는 비정상 세포진 검사를 보이는 환자를 HPV검사를 시행하여 고위험군 HPV감염 양성 및 음성 환자로 구별한 후 LEEP에 의한 조직학적 결과를 비교하고, 추적 세포진 검사를 통해 LEEP으로 치료한 CIN 병변에 있어 치료전 고위험군 HPV감염의 의의를 알아보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1994년 6월부터 1997년 5월까지 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과에 자궁암 검진을 위해 내원한 환자 중 세포진 검사를 시행하여 비정상 소

견을 보인 84명의 환자와 타병원에서 비정상 세포진 소견을 보여 본원으로 의뢰된 253명의 환자중 LEEP을 시행한 총 327명을 초기 연구대상군으로 지정하였다. 이들중 조직검사상 침윤성 자궁경부암으로 확진된 환자 및 정기적인 추적 관찰이 되지 않았던 247명을 제외한 80명의 환자를 선별하였다. 즉 이 80명의 대상환자들은 LEEP 검사상 만성 자궁경부염 혹은 CIN으로 진단 받았으며, CIN인 경우 최소한 1년간 3개월 간격의 추적 세포진 검사가 가능하였던 경우였다. 평균 관찰기간은 17개월이었다.

2. 방법

1) 자궁경부 세포진 검사

모든 환자에서 Cytobrush를 이용하여 자궁경부 내부와 외부를 도말하여 질세포진 검사를 시행하였다. 타 병원에서 비정상 세포진 검사결과를 보여 의뢰된 환자는 본원에서 다시 세포진 검사를 하여 그 결과를 확인하였다.

2) LEEP

환자는 lithotomy position 에서 질경으로 자궁경부를 노출시킨후 질확대경으로 보면서 병변의 변연부를 확인하였다. Radiofrequency surgical unit (Ellman co., Hewlett, New York)를 이용하였으며, 자궁경부 병변의 크기에 맞는 wire loop를 선택하였다. 절제의 방법은 자궁경부 이행대를 완전히 절제함을 원칙으로 하여, 이행대의 경계로부터 3mm 이상, 자궁경부 이행대의 표면상피로부터 8mm 이상 깊이로 자궁경부를 절제하였다. 그리고 자궁내 경관부위를 한번 더 작은 사각형 loop로 절제하였다. 절제후 남아있는 자궁경부는 5mm ball electrode로 지혈을 하였으며 알보칠액을 거즈에 묻혀 절제한 자궁경부에 삽입하여 두었다가 귀가하여 제거하도록 하였다. 절제한 조직은 진단병리과에서 조직학적 검사 및 진단이 이루어졌다.

3) HPV 감염여부 검사

HPV 감염여부는 Hybrid capture system 검사법을 이용해 진단하였다. LEEP을 시행하기전 dacron swab 을 이용하여 자궁경부세포를 수집, collection kit(Diegene, M.D., U.S.A.)에 넣었다가 분석때까지

-20℃에서 보관하였다. 변성시킨 단일가닥의 DNA를 혼합된 고위험군 HPV의 RNA 탐색자와 hybridization 시키고 이 reaction mixture를 RNA/DNA hybrid에 대한 항체로 coating된 시험관에 옮긴다. 이와 같은 RNA/DNA hybrid-antibody 결합은 이에 대한 alkaline phosphatase-conjugated antibody와 반응시키고, 세척후 이들과 dioxentane-based chemiluminescent substrate인 alkaline phosphatase와 반응하는 Lumi-Phospho 530을 첨가하여, 반응에서 일어난 빛을 luminometer로 측정하여 반응을 상대적인 단위로 나타내었다. 모든 시료의 상대적인 빛의 단위는 양성 대조군에 대한 상대적인 밝기로 정하고, 이 비율이 1.0 이상이면 HPV DNA 양성, 1.0 미만이면 HPV DNA 음성으로 판단하였다.

4) 환자의 추적

환자는 LEEP 시행후 자궁경부가 완전히 치유되고 나서 1개월, 3개월, 6개월 등의 간격으로 세포진 검사를 추적 시행하였다. LEEP결과가 만성 염증인 경우는 치유후 1개월, 3개월 추적 관찰 시행후 매 6개월마다 시행하였으며, CIN인 경우에는 적어도 3개월 간격으로 1년이상 추적관찰을 시행하였다.

5) 통계적 분석

연구결과 분석은 PC 통계 software package SPSS 7.5 version을 이용하였다. 연구 대상집단에서 인유두종 바이러스 발현 유무에 따른 두 집단간의 세포진 검사 및 LEEP 결과 분포, LEEP 시행결과 절제 경계면 침범여부에 따른 추적 세포진 검사 결과 분포, HPV 발현 유무에 따른 추적 세포진 검사 결과 분포 등의 유의성을 χ^2 -test로 검증하였다. P value 0.05 미만일 때 통계적 유의성을 인정하였다.

III. 연구 결과

1. 연령별 분포

대상환자들은 보면 20대 부터 60대 이상까지 다양한 연령 분포를 보였다. 연령 분포는 26세부터 64세까지로 나타났으며, 평균 42.1세, 중간값(median) 41세, 표준편차 10.0 이었다. 30대가 28명(35.0%)로 가장 많았고 그 다음이 40대(25.0%), 50대(21.3%) 순

이었다.(Table 1)

Table 1. Age distribution of the patients

Age (yrs)	Number (%)
21-30	10(12.5)
31-40	28(35.0)
41-50	20(25.0)
51-60	17(21.3)
61-70	5(6.2)
Total	80(100.0)

2. 자궁경부 세포진 검사 결과

세포진 검사 결과는 The Bethesda System에 따라 분류하였다. 타병원에서 비정상 소견을 보였으나, 본원에서 시행한 검사상 정상 소견을 보인 경우는 연구 대상에서 제외되었다. HSIL이 52예(65.0%)로 가장 많았으며, 그 다음이 LSIL로 16예(20.0%)였다. AGUS도 1예(1.2%) 있었다.

Table 2. Results of PAP smear

Pap. smear	Number (%)
ASCUS	11(13.8)
LSIL	16(20.0)
HSIL	52(65.0)
AGUS	1(1.2)
Total	80(100.0)

3. 고위험군 HPV 유무에 따른 세포진 검사 결과의 비교

Hybrid capture assay에 의한 고위험군 HPV 검사 결과, 양성인 38예, 음성인 42예였다. 고위험군 HPV 검사의 결과에 따라 세포진 검사 결과의 분포를 비교해보면 두 집단간 유의한 차이가 없음을 알 수 있었다($P=0.11$). 고위험군 HPV에 양성, 음성군에서 HSIL의 빈도는 각각 60.5%, 69.1%로 나타났다.(Table 3)

4. 고위험군 HPV 유무에 따른 LEEP 결과의 비교

LEEP에 의해 얻어진 표본의 조직학적 검사 결과, CIN 병변이 차지하는 비율이 고위험군 HPV 양성군에서는 63.2%(24/38), 음성군에서는 54.8%(23/42)로

Table 3. Pap results in accordance with HPV test

Pap. smear	HPV(+) (%)	HPV(-) (%)
ASCUS	3(7.9)	8(19.0)
LSIL	11(28.9)	5(11.9)
HSIL	23(60.5)	29(69.1)
AGUS	1(2.7)	0(0.0)
Total	38(100.0)	42(100.0)

나타났다. 양성군에서는 CIN I 7.9%, CIN II 18.5%, CIN III 36.8%였으며, 음성군에서는 각각 11.9%, 4.8%, 38.1%였다(Table 4). 두 집단간 병변의 분포는 통계적 차이를 나타내지 않았다($P=0.26$)

Table 4. Cervical histologies in accordance with HPV test($P=0.26$)

LEEP	HPV(+) (%)	HPV(-) (%)
Cervicitis	14(36.8)	19(45.2)
CIN I	3(7.9)	5(11.9)
CIN II	7(18.5)	2(4.8)
CIN III	14(36.8)	16(38.1)
Total	38(100.0)	42(100.0)

5. LEEP조직에서 절제면 병변침범 여부에 따른 추적 세포진 검사 결과

LEEP에 의한 절제면 병변침범 유무에 따른 비교에서, CIN 병변 환자 47명중 절제면 병변의 침범이 있었던 예는 12예였으며 나머지 35예에서는 절제면에 병변의 침범이 없었다. 절제면 침범이 있었던 12예중 추적 세포진 검사상 비정상 소견을 보인 경우가 4예로 33.3%로 나타났으며 절제면 침범이 없었던 경우도 8.7%(3/35)에서 추적 세포진 검사결과 비정상 소견을 보였다(Table 5). 절제 경계면 침범이 없었던 경우에 비해 침범이 있었던 경우가 추적 세포진 검사에서 비정상 결과를 보인 경우가 유의하게 많았다($P=0.04$)

6. HPV 발현 유무에 따른 추적 세포진 검사 결과

LEEP을 시행한 80예중 추적 세포진 검사상 비정상 소견을 보인 경우는, LEEP시행 전 고위험군 HPV 양성인 군에서는 6예(ASCUS 2예, LSIL 3예, HSIL 1예)로 15.8%(6/38)였고, 음성인 군에서는 1예

(HSIL)로 2.4%(1/42)를 나타내었다(Table 6). 이들 두 집단은 추적 세포진 검사에서 유의한 차이를 보였다.($P=0.02$)

Table 5. Follow-up Pap in accordance with resection margin involvement($P=0.04$)

Follow-up Pap	(+) RM* (%)	(-) RM (%)
Normal	8(66.7)	32(91.3)
ASCUS	1(8.3)	1(2.9)
LSIL	1(8.3)	2(5.8)
HSIL	2(16.7)	0(0.0)
Total	12(100.0)	35(100.0)

RM*; resection margin

Table 6. Clinical course of patient with abnormal Pap on follow-up

Patient	Age	Initial Pap	LEEP	RM	F/U Pap
HPV(-)					
1	30	HSIL	CIN III	(+)	HSIL
HPV(+)					
1	41	HSIL	CIN III	(+)	HSIL
2	33	HSIL	CIN III	(+)	LSIL
3	28	HSIL	CIN III	(-)	LSIL
4	33	LSIL	CIN II	(-)	LSIL
5	60	HSIL	CIN II	(-)	ASCUS
6	28	HSIL	CIN III	(+)	ASCUS

IV. 고 찰

자궁경부암은 우리 나라 여성암에서 가장 많은 빈도를 차지하는 질환이다. 따라서 자궁경부암 선별검사를 통하여 전구 병소로 알려진 자궁경부 상피내 종양, 자궁경부 상피 이행증의 상태에서 조기 진단 및 치료함으로써 이환율을 줄이려는 노력이 여러 방면에서 시도되고 있다. The Bethesda System은 종래의 질세포진 검사의 단점인 높은 위음성율을 보완하기 위하여 도입된 체계로 종래의 형태학적 구분에 의한 CIN 분류법 대신 HPV감염과 연관된 생물학적 개념 및 진단과 치료를 고려하여 자궁경부 병변을 분류하였다. 즉 자궁경부의 병변을 상이한 조직학적 소견과 DNA ploidy를 나타내는 LSIL

과 HSIL의 두 군으로 나누었다.

최근 분자생물학적인 연구로 HPV감염이 자궁경부암 발생의 주요 원인으로 밝혀지고 있는데,⁸⁾ 특히 대부분의 침윤성 자궁경부암과 HSIL에서는 HPV-16 혹은 HPV-18 등의 고위험군의 HPV가 검출되고 있다.¹⁾ 이러한 HPV 감염시 바이러스의 아형에 따라 그들의 악성 종양화 능력은 차이가 나는데 언급한 바와 같이 침윤성 자궁경부암과 HSIL에서는 일반적으로 고위험군 바이러스인 HPV-16 과 HPV-18 등이, LSIL과 불현성 유두종 감염(ASCUS)에서는 저위험군 바이러스인 HPV-6, 11, 42, 43, 44 등이 주로 발견되고 있다.⁹⁾ 뿐만 아니라 자궁경부 세포진 검사와 함께 고위험군 HPV감염 유무를 파악하는 경우 HSIL로 이행할 가능성을 더 정확히 예측할 수 있다는 보고나¹⁰⁾ 세포진 검사 결과가 정상이거나 ASCUS, LSIL을 보이는 여성에서 CIN과 침윤성 자궁경부암으로 진행될 위험성이 높은 여성을 감별하는데 도움이 될 수 있을 것이라는 설명 등은 이상세포진 검사를 보이는 경우에 고위험군 HPV감염 여부를 알아냄으로써 그들의 추적 관리에 유용하리라는 주장을 뒷받침하고 있다.^{5,11)} 그러나 본 연구결과는 상기한 바와 달리 질세포진 검사 결과를 고위험군 HPV 양성군과 음성군으로 나누어 비교할 때 HSIL이 각 집단내에서 차지하는 비율에는 유의한 차이가 없었다($P=0.11$). 오히려 HPV 양성군 보다 음성군에서 HSIL이 차지하는 비율이 높았다(60.5% vs. 69.1%). 뿐만 아니라 LEEP의 결과를 고위험군 HPV 양성군과 음성군으로 나누어 비교해 보아도 두 군간에 CIN이 차지하는 비율(63.2% vs. 54.8%)은 유의한 차이가 없었다($P=0.26$). 이는 본 연구가 후향적 연구임으로 인해서 발생하는 불가피한 환자 선택상의 오류(bias) 때문인 것으로 추측된다.

질세포진 검사, HPV검사와 더불어 CIN의 조기 발견을 위한 검사로 질확대경 검사가 있는데, 세포진 검사와 질확대경 검사를 병행하여 조기 경부암 진단의 정확도를 99%까지 증가시킬 수 있다는 보고가 있다.¹²⁾ 그러나 질확대경 검사와 세포진 검사를 모두 시행한 경우라도 질확대경으로 생리적 자궁경부이행대의 상부 경계를 확인할 수 없는 경우, 자궁경관 내부소파가 양성일 경우, 세포진 검사와 질확대경 소견, 착공생검의 결과가 일치하지 않을 경우, 미세 침윤암이 의심되거나 진단되는 경우에는 원추

생검을 요하게 된다.¹³⁾ 원추생검의 변형된 방법인 LEEP은 기존의 여러 방법에 비해 시술기간이 짧으며, 자궁경부의 국소마취로 입원시키지 않고 외래에서 시술가능한 점, 그리고 저렴한 시술비용이 때문에 최근 널리 행해지고 있다. LEEP은 무엇보다도 냉동치료나 전기소작술, laser vaporization 등과는 달리 치료와 더불어 조직학적 진단을 내릴 수 있는 자궁경부의 조직을 쉽게 확보할 수 있다는 장점이 있다. 본 연구에서도 LEEP으로 자궁경부 병변 제거를 시행하였는데 기존의 방법을 사용해서 시술을 하는 경우와 비교해서 상기의 장점들을 확인할 수 있었다. LEEP의 단점은 열자극이나 전기자극으로 인해 조직 변성이 생기고, 절제면에 병변이 있는 경우에는 그로 인해 불분명한 해석이나 해석상의 오류를 일으킬 수 있다는 것이다.¹⁴⁾ 그러나 본연구에서는 부적절한 검사 조직으로 인해 조직학적 해석이 힘든 경우는 1예도 없었다. 이는 LEEP을 시행할 때 electrode와 조직간의 접촉시간을 최소화하고 절제(passing) 횟수를 줄임으로써 가능하였다고 사료된다.

CIN은 가임기의 여성에서 빈발하므로 자궁적출술 보다는 대부분 보존적 치료가 행해지고 있는데, 세포진 검사나 질확대경 검사에서 저분화도의 CIN을 보인 경우 LEEP을 시행하는 것이 단순히 추적관찰만 하는 것보다는 정확한 조직학적 진단을 내릴 수 있고, 좋은 치료 성공률을 보일 수 있다는 면에서 선호되고 있다. 보고에 의하면 LEEP에 의한 CIN의 치료 성공률은 81.8%¹⁵⁾에서 98%¹⁶⁾까지 높게 보고되고 있다. 한편 LEEP에서 불완전 절제가 되었다고 하더라도 이것이 반드시 잔류 병변을 지니게 되는 것을 의미하는 것은 아니며, LEEP의 높은 완치율을 볼 때 LEEP 후 불완전 절제 혹은 절제부위 경계에서 병변이 침범되더라도 곧바로 재치료를 하지 않고 세심한 추적세포진 검사와 질확대경 검사를 시행해도 무방하다는 주장이 있다. 즉 162명의 CIN 환자에게 LEEP을 시행한 연구에서 33.3%인 54명의 환자에서 추적 세포진 검사상 이상 소견을 보였는데 이 54명 중 12명만이 절제면에 침범이 있었던 환자군이었고, 절제면에 침범이 없었던 환자의 75%에서도 추적 세포진 검사상 이상 소견을 보여 절제면 침범여부가 반드시 SIL의 재발을 예견할 수 있는 지표는 아니라는 것이다.¹⁷⁾ 그러나 다른 연구

자들에 의하면 절제면이 침범된 경우는 재발율이 36%에 달하지만 침범이 없는 경우는 7.7%에서만 재발을 보인다는 연구결과도 있으며,¹⁸⁾ 특히 김 등은 LEEP에 의한 CIN 병변의 완전 절제율은 54.8%이었고 불완전 절제 혹은 절제여부를 알 수 없는 경우가 34.5%였는데 이 34.5%의 환자중에서 추적세포진 검사 결과 비정상소견으로 나온 경우가 37.9%로 절제면 침범유무가 추적세포진 검사결과에 중대한 영향을 미친다고 하였다.¹⁵⁾ 즉 CIN의 재발 빈도는 절제조직 경계부위의 침범 유무에 따라 다르다는 여러 보고도 있어 CIN의 보존적 치료시 절제면 병변 침범유무에 관심 및 주의를 기울여야 한다는 의견이다. 본 연구에서는 LEEP상 절제면에 병변이 있는 경우(33.3%)가 없는 경우(8.7%)보다 유의하게 비정상 추적세포진 검사결과가 많았다($P=0.04$). 그러나 이것이 곧 절제면 침범이 있는 경우에서 없는 경우보다 재발율이 높음을 의미하는 것은 아니다. 비정상 추적 세포진검사 결과가 반드시 병변의 재발에 의해서만 생기는 것이 아니라 치료의 실패 등에 의해서도 생길수 있고 또 비정상 추적 세포진검사 결과가 반드시 병변의 재발을 의미하는 것은 아니기 때문이다. 뿐만 아니라 치료 후 잔여 병변의 존재를 예측하는 인자로서 추적세포진 검사결과 보다 치료 당시의 절제면 침범여부 자체가 더 신뢰도가 높다는 주장도 있다.¹⁹⁾

또 한가지 주목해야 할 사실은 절제면 병변이 있는 경우보다는 그 빈도가 낮긴 하지만 어느 연구에서나 절제면 병변이 없는 경우에도 무시 못할 정도의 병변 재발율이 보고된다는 점이다. 본 연구에서도 절제면 병변이 없는 경우중 8.7%에서 추적 세포진 검사 결과 비정상소견을 보였다. 이런 현상은 다음과 같이 설명될 수 있을 것이다. 첫째, 이형성 상피세포들은 잘 손상되기 때문에 쉽게 자궁경부 실질 조직으로부터 떨어져 나갈 수 있다는 점이다. 둘째, 이형대(transformation zone)가 여러 군데 존재할 때 병변과 병변사이의 정상 부위(skipped area)에서 절제된다면 마치 절제면 병변이 없는 경우로 잘못 해석될 수도 있다. 셋째, 실제로 추적 관찰 동안 새로운 병변이 발생할 가능성이다.

세포진 검사상 암 전구 병변으로 진단된 환자들은 대부분 보존적으로 질확대경과 원추절제술로 치료를 받는데 이는 자궁경부암 발생의 조기예방에

매우 중요한 역할을 하고 있는 것으로 밝혀져 있다. 대부분의 경우 병변은 성공적으로 제거되나 후에 CIN이나 침윤성 자궁경부암으로 재발하는 경우가 10-25%까지 보고되고 있으며^{20,22)} 이러한 재발율은 초기 제거술후 임상적 검사와 세포진 추적 관찰을 세심히 하였는데도 나온 결과였다. 즉 보존적 치료 후 추적 검사시 일상적으로 이용되는 질세포진 검사 외에 불완전 치료나 재발을 조기에 발견 할 수 있는 방법이 필요한 것이다.

여러 연구에서 고위험군 바이러스의 감염여부가 LEEP 치료후 잔여병변 유무에 연관이 있다는 점을 시사한 바 있다. 1996년 Kalogirou 등은 LEEP을 시행한 372명의 환자중 93명에게 LEEP 후 6개월 내에 자궁적출술을 시행, 적출된 자궁조직표본에 대한 조직학적 검사보고에 의하면 61.3%에서는 잔여 병변이 없었으며 38.7%인 36명에서 자궁경부 상피내 종양이나 침윤성 자궁경부암이 발견되었다고 보고 하였다. 이 잔여 병변의 유무는 LEEP 절제 경계부위 침범여부와 통계학적 연관성을 갖지 못했으며 오히려 환자의 연령, CIN 병변의 분화도, 분비선 침범여부, 양성 경관내경 소파소견 등이 잔여 병변을 예측할 수 있는 지표로 나타났다. 특히 36명중 21명의 HSIL 환자에서는 모두 고위험군 HPV에 양성을 보였고, 11명의 LSIL 환자에서도 2명이 고위험군 HPV검사에 양성으로 나타났다.²³⁾ 또한 Nuovo 등의 보고에 의하면 85명의 원추절제술을 시행한 환자의 추적세포진 10명이 재발했는데 그 중 7명의 환자가 절제 경계부위에서 SIL 소견을 보였고, 이 7명은 모두 원추절제술 치료전 HPV 검사 양성임과 동시에 치료 후에도 HPV검사 양성으로 나타났고 그 type도 동일했다고 하였다.²⁴⁾ LEEP에 의한 절제는 아니지만 원추절제술후 CIN이 재발한 22명의 환자를 대상으로 한 연구에 의하면, 재발한 병변은 생식기의 다른 감염부위에서 혹은 남아있는 병변부위에서 지속적인 감염이 되거나 새로운 이행대가 다시 감염되는 경우에 생길 수 있다고 한다.¹⁷⁾ 그러나 외부로부터의 재감염은 가능성이 희박하다고 저자들은 결론지었는데, 그 이유는 초기 제거술후 재발로 증명되기까지가 매우 짧은 시간이고 재발하지 않았던 환자중 술후 감염이 있었던 환자는 전혀 없었으며, 술전 HPV DNA형과 술후 DNA형이 서로 일치한다는데 있다고 하였다. 따라서 이러한 HPV DNA 분

석이 CIN III의 수술적 제거 후 치료 성공률을 측정하는 데 하나의 척도로 쓸 수 있을 것이라고 가정하였다.^{25,26)} 즉 여러 저자들은 병변의 재발을 예측할 수 있는 척도로서 절제 경계부위 병변 존재의 유무와 더불어 HPV 감염 여부를 중요시하고 있는 것이다. 더욱이 Chua 등은 HPV 감염 검사가 원추절제술 후 세포진 검사나 절제면 침범 여부보다도 더욱 민감도나 특이도 면에서 재발을 예견하는데 우수하다고 결론지었다. 즉 HPV 감염은 조직학적 비정상 병변을 완전절제후에도 계속 남아있을 수 있으며, 이렇게 조직학적 비정상 조직의 제거후 세포진 검사상 음성이 나오더라도 계속 존재해 있는 HPV에 의해 다시 재발할 수 있다는 가능성을 말해 주고 있다. 결국 재발의 조기 발견에, 술전 HPV검사와 술후 HPV 감염 여부를 추적 검사하는 것이 매우 유의하다는 것이다. 본 연구에서는 HPV 양성군에서는 15.8%(6/38), HPV 음성군에서는 2.4%(1/42)가 비정상 추적 세포진 결과를 보이는 것으로 나타나 두 군간에 유의한 차이가 있음을 알 수 있었다($P=0.02$).

결론적으로 본 연구에서 HPV감염 및 절제면 병변유무가 LEEP 시행후 추적 세포진 결과에 의미 있는 차이를 초래하는 것으로 나타났다. 따라서 자궁경부 상피내 종양제거술후 추적 세포진 검사와 더불어 제거된 조직의 절제면 병변유무 및 HPV 감염 여부등이 LEEP 시행후 향후 재발을 예견하는데 중요한 인자로 고려될 수 있다. 그러나 LEEP 시행후 재발을 초래하는 인자들을 보다 정확히 파악하기 위해서는 치료실패와 병변 재발에 대한 정확한 개념 정립이 필요하고 비정상 추적 세포진 검사 결과와 실제 병변의 재발간의 상관관계에 대한 고찰 등이 선행되어야 할 것이다. 그리고 이러한 지식을 토대로 하는 광범위한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

저자는 1994년 6월부터 1997년 5월까지 자궁경부의 비정상 세포진 검사를 보여 LEEP을 시행한 327명의 환자중 1년이상 3개월 간격의 정기적인 추적 관찰이 가능했던 80명의 환자를 대상으로 LEEP 치료전 고위험군 HPV 감염여부 및 절제면 침범유무

가 LEEP으로 치료한 자궁경부 상피내 종양 환자의 치료후 재발에 미치는 영향에 대해 알아보았다.

1. 대상환자의 연령분포를 보면 20대부터 60대까지 다양한 분포를 보였으며 30대가 28명(35.0%)으로 가장 많았고, 50대 이상도 27.5%를 차지했다.
2. 대상환자들의 질세포진 검사 결과를 보면 ASCU S 11명, LSIL 16명, HSIL 52명, AGUS 1명으로 HSIL 이 65%를 차지해 가장 많았다.
3. LEEP 전 시행한 HPV 감염 검사(Hybrid capture test) 에서 38명이 고위험군 HPV 양성이었고, 42명이 음성이었다.
4. LEEP 에 의한 조직학적 검사 결과 자궁경부염이 33명, CIN I 이 8명, CIN II 가 9명, CIN III가 30명이었으며, 이 중 치료전 HPV 양성군은 각각 14명, 3명, 7명, 14명으로 나타났고 HPV 음성군은 각각 19명, 5명, 2명, 16명이었다. 치료전 HPV 감염여부에 따른 두군을 비교할 때 두군에서 CIN 병변이 차지하는 빈도는 유의한 차이를 보이지 못했다.($P=0.26$)
5. 절단면의 경계부위가 병변에 침범된 경우는 19명으로 나머지 61명이 경계부위 음성소견을 보여 경계부위 양성율에 따른 LEEP에 의한 병변 완전 절제율은 76.3%였다.
6. LEEP 후 추적세포진 검사상 73명에서 정상 세포진 검사 결과를 보여 91.3%의 치료 성공률을 보였다.
7. LEEP상 CIN 소견을 보인 환자 47명중 절단면 병변 침범이 있었던 환자 12명 중 4명(33.3%)에서 추적세포진 검사상 비정상 결과를 보였는데, 이는 절단면 병변 침범 없었던 환자에서의 비정상 결과 빈도(8.7%)보다 유의하게 높은 것이었다.($P=0.04$)
8. HPV 양성 환자 38명중 추적세포진 검사상 비정상 소견을 보인 환자는 6명(15.8%)이었는데 HPV 음성 환자 42명중 추적세포진 검사상 비정상 소견을 보였던 1명(2.4%)과 비교할 때 유의한 차이를 보였다.($P=0.02$)

-참고문헌-

1. Lorincz AT, Temple GF, Kurman RJ et al: Oncogenic

association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. *J Natl Cancer Res* 1987;79:671.

2. Reid RU: Human papillomaviral infections. The key to rational triage of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14:407.

3. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB et al: Human papillomavirus infection of the cervix ; relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1982;79: 328.

4. Sun XW, Ferenczy AR, Johnson DJ et al: Evaluation of the Hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection test. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:226-30.

5. 김찬주, 박종섭, 민옥경, 허수영, 노수혜, 안희경, 양혜경, 배석년, 남궁성은, 김승조. 자궁경부 병변의 진단에서 Hybrid capture를 이용한 인유두종 바이러스 검사법의 효용성. *대한산부회지* 1996;39:2355-65.

6. Murdoch JB, Grimshaw RN, Monaghan JM: Loop diathermy excision of the abnormal transformation zone. *Int J Gynecol Cancer* 1991;1:105-12.

7. Patrice MA, Daniel DA, Michel RO et al: A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol* 1994;54:175-9.

8. Hausen HA: Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 1989;49:4677.

9. Reid RU, Greenberg MD, Jenson AB et al: Sexually transmitted papillomaviral infections: The anatomical distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:212.

10. Cuzick JR, Terry GH, Hollingworth T et al: Human Papillomavirus type 16 DNA in cervical smears as predictor of high grade cervical cancer. *Lancet* 1992; 339:959-60.

11. Wright TC, Sun XW: Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995;8:202.

12. Navartil EI, Cary LA: Colposcopy: dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the cervix uteri. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26:926.

13. Jones HW Cone biopsy in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26: 968.

14. Jones HW, Buller RE: The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by cone biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:882-6.

15. 김승철, 정혜원. 자궁경부 상피내종양에서 LLETZ의 효용성. *대한산부회지* 1995;38:2097-107.

16. Prendiville WH, Cullimore JR, Norman SU: Large loop

- excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96: 1054-60.
17. Cheryl AH, Bibbo MR: The case for cytologic follow-up after LEEP. *Acta Cytologica* 1997;41:731-6.
 18. Larsson GR: Conization for preinvasive and early invasive carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand(suppl)* 1983;114:7.
 19. Paterson BS, Chappatte OA, Clark SK et al: The significance of cone biopsy resection margins. *Gynecol Oncol* 1992;46:182-5.
 20. Bistoletti PT, Zellbi A, Moreno LJ et al: Genital Papillomavirus infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Cancer* 1988;62:2056-59.
 21. Souen JS, Carvalho JP, Fillassi JR, et al: Treatment of carcinoma in situ of the cervix: Experience at the faculty of medicine, university of Sao Paulo. *Rev Paulista Med* 1992; 110:276-9.
 22. Syrjanen KI, Mantyjarvi R: Factors associated with progression of cervical Human Papillomavirus infections into carcinoma in situ during a long-term prospective follow-up. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:1096-192.
 23. D. Kalogirou G. Antoniou P. Karakitosos et al: Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *Eur J Gynecol Oncol* 1996;72:113-6.
 24. Nuovo JG, Jacques MZ, Ania KK et al: Human Papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions that recur after cold-knife conization. *Gynecol Oncol* 1992; 46:304-8.
 25. Chua KL, Hjerpe AN: Persistence of Human Papillomavirus infections preceding cervical carcinoma. *Cancer* 1996;77:121-7.
 26. Chua KL, Wiklund FR, Lenner PE et al: A prospective study on the risk of cervical intraepithelial neoplasia among healthy subjects with serum antibodies to HPV compared with HPV DNA in cervical smears. *Int J Cancer* 1996;68:54-9.