

전암 병변을 가진 부인과 환자의 처치

인제대학교 의과대학 부산백병원 산부인과¹, 백인제기념임상의학연구소²

정대훈^{1,2} · 이경복¹ · 김기태^{1,2}

Management of gynecologic patients with precancerous disease

Dae-Hoon Jeong, M.D.^{1,2}, Kyung-Bok Lee, M.D.¹, Ki-Tae Kim, M.D.^{1,2}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Paik Institute for Clinical Research,
Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Cervical cancer of gynecologic cancer is considered a preventable disease because it has a long preventive state, cervical cytology screening programs are currently available, and treatment of precancerous lesions is effective. Proper management of precancerous disease is important because improper management of precancerous disease can increase risk of invasive cancer on the one hand and can result in complications from overtreatment on the other. The decision as to which therapeutic option to use in an individual patient depends on considerations such as patient age, parity, desire for future childbearing, preferences, prior cytology and treatment history, and history of default from follow-up, operator experience, and nonvisualization of the transformation zone.

Key Words: Cervical intraepithelial neoplasia, Vulva intraepithelial neoplasia, Vaginal intraepithelial neoplasia, Management

자궁경부 상피내 종양

자궁경부암은 파파니콜로피바른표본 (papanicolaou smear, pap smear)이라는 효율적인 선별검사가 도입되면서 그 이환율과 사망률이 많이 감소하였지만, 아직도 전 세계적으로 두 번째로 흔한 여성 암으로, 2007년에 555,100명의 신환이 발생하였고, 309,800명이 사망하였다.^{1,2} 매년 자궁경부암으로 진단되거나 사망하는 인구의 80% 이상이 개발도상국 환자들이며, 저개발국으로 갈수록 그 발생률은 높은 실정이다.^{1,2} 우리나라 여성의 경우 자궁경부암은 1999년과 2000년에는 위암, 유방암에 이어 세 번째로 많이 발생하였으나, 2002년에는 유방암, 위암, 대

장암, 갑상샘암에 이어 다섯 번째로 많이 발생하였고, 2007년에는 갑상샘암, 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 간암에 이어 일곱 번째 (10만 명당 14.8명)로 많이 발생한 것으로 조사되어 발생률은 점차 감소할 것으로 예상된다.^{3,4} 그러나 이러한 발생률의 감소는 절대건수의 감소라기보다는 전암 병변 단계에서의 진단이 증가하였기 때문이며, 이러한 병변으로 진단된 경우까지 합치면 자궁경부암은 여전히 우리나라에서의 여성암 중 중요한 부분을 차지한다고 말할 수 있다.

자궁경부암은 예방이 가능한 암으로 알려져 있는데, 전암 병변에서 장기간에 걸쳐 서서히 침윤성 암으로 진행하게 되므로 선별검사를 통한 조기 진단 및 치료가 효과적이기 때문이다.³ 자궁경부 상피내 종양 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 2를 치료하지 않은 경우에는 35%에서 지속되며, 22%에서 상피내암이나 침윤암으로 진행함이, CIN 3를 치료하지 않은 경우에는 56%에서 지속되

접 수 일 : 2009. 11. 17.
채 택 일 : 2009. 12. 29.
교신저자 : 김기태
E-mail : obgynjeong@hanmail.net

* 이 논문은 2007년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의해 이루어졌음.

며, 14%에서 상피내암이나 침윤암으로 진행함이 보고되고 있는 바, 자궁경부암을 예방하기 위해서는 전암 병변인 고등급 편평상피내병변 및 상피내암에 대한 조기 진단 및 치료가 요구된다.⁵⁻⁷ CIN을 제대로 치료하지 못하면 자궁경부암의 위험을 증가시키고, 반대로 불필요할 정도로 과도하게 치료하면 합병증을 증가시킬 수 있기 때문에, CIN을 적절하게 치료하는 것이 중요하다 하겠다.

여기서는 2006년도에 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)에서 권고하였던 'CIN과 adenocarcinoma *in situ* (AIS)를 가진 여성을 어떻게 치료할 것인가'에 대한 Consensus Guideline을 중심으로 이야기하고자 한다.

1. 치료 방법

ASCCP 권고안에서는 CIN을 치료하는데 있어 조직학적으로 2가지로 분류하였는데, 저등급 병변인 CIN 1과 고등급 전암 병변인 CIN 2, 3로 분류하였다. Pap smear의 결과로 보고되는 세포학적인 분류인 저등급 상피내병변 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)은 조직 생검의 결과로 보고되는 조직학적 분류인 CIN 1과 동등한 의미가 아니며, 세포학적인 분류인 고등급 상피내병변 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)은 조직학적 분류인 CIN 2, 3와 동등한 의미는 아니다.⁸

CIN의 치료방법에는 병변이 있는 자궁경부 조직을 파괴하는 국소파괴 (ablative)요법과 병변이 있는 자궁경부 조직을 제거하는 절제술 (excision)이 있다.

1) 국소파괴요법

국소파괴요법에는 냉동요법 (cryotherapy), 레이저요법 (laser ablation), 전기소작술 (electrofulguration), 냉응고법 (cold coagulation)이 있다.⁸ 대부분의 경우 외래에서 시술이 가능하며, 어떠한 치료방법이라도 재발률은 10% 정도 되기 때문에 치료 후에 3개월 간격의 정기적인 세포학적인 추적검사가 필요하다.⁹ 치료의 적응증으로는 세포검사, 질확대경검사, 자궁경관 내 소파술, 조직학적 생검에서 미세침윤암 혹은 침윤암의 증거가 없어야 하고, 병변이 자궁경관 외에 국한되어 있으면서 전체 병변을 질확대경으로 볼 수 있어야 하며, 질확대경과 자궁경관 내 소파

술로 진단된 고등급 자궁경부 상피내 종양이 자궁경관 내를 침범하지 않아야 한다.⁹

2) 절제술

절제술에는 cold-knife 원추절제술 (conization), 환상투열술 (loop electrosurgical excision procedures, LEEP or LLETZ), 레이저 원추절제술 (laser conization), electrosurgical needle conization의 방법이 있으며, 병리검사를 위한 조직 검체를 얻을 수 있다.⁸ 절제술은 세포검사, 질확대경검사, 자궁경관 내 소파술의 결과 침윤암을 배제할 수 없는 경우와 자궁경부암이 잠재되어 있을 가능성이 높은 상황, 즉 질확대경검사가 unsatisfactory인 경우, 자궁경관 내 소파술 양성인 경우, 질확대경검사서 고등급 병변이 넓은 경우에 선호되는 방법으로 CIN 2, 3의 치료 후에 재발된 경우에도 권장된다.⁸

Cold-knife 원추절제술은 CIN을 치료하는데 있어 전통적으로 이용되었던 방법이지만, 치료와 연관된 합병증이 높고, 조기진통, 저체중아, 제왕절개술 빈도 증가와 같은 임신과 연관된 합병증의 위험이 높아 최근에는 전신 마취가 필요 없는 다른 절제술로 대부분 대체되고 있다.^{8,10} 따라서, 최근에 cold-knife 원추절제술은 일반적으로 미세침윤암이 의심되는 고령 환자나, 자궁경관 내에 깊이 위치한 선세포 종양과 같은 선택적인 경우에 제한되어 사용된다.¹¹ 자궁절제술은 CIN 치료방법 중에서 재발률이 가장 낮은 방법이지만, 국소파괴요법과 절제술에 비해 합병증의 위험도가 더 큰 방법으로, CIN 치료방법으로서는 지나치게 과한 방법이다. 최근에 자궁절제술은 CIN 치료방법으로는 거의 이용되지 않는다.¹¹

CIN의 치료방법들을 비교한 무작위 임상시험은 제한되어 있지만, 현재까지는 국소파괴 요법과 절제술의 치료 성공률은 차이가 없는 것으로 알려져 있다.^{8,11-15}

Cold-knife 원추절제술의 경우, 조기진통, 저체중아, 제왕절개술 빈도 증가와 같은 임신과 연관된 합병증의 위험이 높아진다고 인식되어 온 반면, loop excision과 같은 다른 치료방법의 경우 별다른 합병증의 관찰되지 않는다고 여겨져 왔다. 그러나, 최근에 모든 형태의 절제술은 임신과 연관된 합병증의 위험도가 있는 것으로 알려지고 있으며, loop excision의 경우 조산, 저체중아, 조기양막파수의 위험이 높아진다고 보고되고 있다.¹⁶⁻¹⁹ 국소파괴요법의 경우

임신과 관련한 부작용과 연관 없는 것으로 알려져 왔으나 최근 핀란드에서 이루어진 대규모 record linkage study에 의하면 조산의 위험도를 증가시키는 것으로 보고되고 있다.²⁰ CIN의 비수술적 치료방법으로 효과가 증명된 것은 아직 없다.²¹ 몇몇 국소 약물이 임상연구 중에 있으나 국소파괴요법이나 절제술처럼 효과적으로 증명된 것은 아직 없다. Human papillomavirus (HPV) 치료백신이 상당한 기대를 모으고 있지만 아직 효과가 입증되지는 않았다.²²

2. 치료 후 추적검사

국소파괴요법이나 절제술의 치료 실패율은 1~25%로 보고되고 있으며, 치료방법들에 큰 차이가 없다고 할 때 5~15%의 치료 실패율을 보이는 것으로 알려져 있는데, 대부분의 치료 실패는 치료 후 2년 이내에 일어난다.^{12,13,23-25} 지속성 혹은 재발성 CIN이 있는 여성이나 이전에 CIN 2, 3로 치료를 받은 적이 있는 여성은 장기간에 걸친 기간 동안 침윤성 자궁경부암의 발생위험이 증가하는데, 최근의 연구결과에 따르면 CIN으로 치료를 받은 여성에게 있어 침윤성 자궁경부암의 발생률은 치료 후 적어도 20년 동안 10만 명당 56명인 것으로 보고되었다.^{15,26} 이는 침윤성 자궁경부암의 발생률이 1년에 10만 명당 5.6명인 미국의 경우보다 더 많은 경우로 CIN 치료 후에 오랜 기간 동안 추적검사하는 것이 필수적이라 하겠다.^{15,26}

세포검사, 질확대경, 세포검사와 질확대경을 병합, 고위험군의 HPV 검사의 방법들을 이용하여 다양한 시간간격으로 치료 후 추적검사하는 많은 프로토콜들이 권장되어 왔다. 치료 후 추적검사방법으로 고위험군 HPV DNA 검사와 세포검사를 비교한 연구에서 고위험군 HPV DNA 검사는 재발성 혹은 지속성 CIN에 대해 90%의 민감도를 나타낸 반면, 세포검사의 민감도는 70%를 나타낸 바, 고위험군 HPV DNA 검사를 통한 추적검사방법은 세포검사를 통한 추적검사방법보다 좋은 결과를 보여주었다.^{27,28} 몇몇 연구에서는 HPV DNA 검사와 세포검사를 같이 한 경우 민감도를 더 높이는 것으로 보고하고 있다.²⁷

3. 특별한 경우 (special population)

13~20세의 청소년기와 젊은 여성은 특별한 경우로 간

주된다. 이 나이에서는 침윤성 암의 위험도가 매우 낮은 반면, 세포학적으로 진단된 상피내 병변이 흔하다.^{29,30} 청소년기의 CIN 병변은 자연 소실률이 매우 높다.³¹

임신부도 특별한 경우로 간주된다. 임신부에서는 CIN 2, 3에서 침윤성 자궁경부암으로 진행되는 경우가 극히 드물며, 분만 후 자연 소실률이 상대적으로 높은 편이다.^{32,33} 임신 중에 CIN을 치료하는 것은 수술중 심한 출혈과 같은 합병증과 연관되어 있고, 불완전하게 절제할 가능성이 많아 재발성 혹은 지속성 CIN의 빈도가 높다.³⁴⁻³⁶ 따라서, 임신 중에 CIN을 치료하는 것을 피해야 하며 침윤성 암인 경우에만 치료를 한다.

4. CIN 1

2001년 ASCCP Consensus Conference에서는 CIN 1을 조직학적으로 진단하는데 있어 재현성이 떨어지기 때문에 CIN 1을 여러 병변이 혼재되어있는 이질적인 그룹으로 인정하였다.^{37,38} National Cancer Institute's ASCUS/LSIL Triage Study (ALTS)에서 개개인의 임상 병리의사가 CIN 1으로 진단 내린 병변을 다른 연구 병리학자가 재검토해본 결과 CIN 1으로 재진단된 경우는 50% 이하였고, 정상소견으로 등급이 낮게 분류된 경우는 41%, CIN 2,3으로 등급이 높게 분류되는 경우는 12%였다.³⁸ 대부분의 CIN 1 병변은 고위험군 HPV와 연관이 있지만, CIN 2, 3 병변에서 보이는 고위험군 HPV 분포 (HPV 16, 18, 31, 33, 58)와는 다른 분포양상을 나타내는데, HPV 16이 가장 많은 26.3%, 그 다음으로 HPV 31, 51, 53 순으로 각각 10~12%로 분포하였으며, 저위험군 HPV 6, 11형의 경우에도 12%에서 분포하였다.³⁹

저등급 자궁경부 병변은 치료를 하지 않아도 자연 치유되는 경우가 많다. 브라질 여성을 대상으로 한 전향적 연구에 따르면 LSIL 환자의 90%가 24개월 이내에 자연 소실되었다.⁴⁰ 네덜란드 여성을 대상으로 한 연구에 따르면 고위험군이 아닌 HPV에 감염된 LSIL 환자를 4년간 관찰한 결과 모든 환자에서 자연 소실된 반면 고위험군 HPV에 감염된 LSIL 환자의 70%에서 자연 소실되었다.⁴¹ 특히, 청소년기나 젊은 환자의 경우에는 자연 소실률이 더 높게 나타나는데, Moscicki 등³¹의 연구에 따르면 청소년기나 젊은 여성이 LSIL의 병변이 있는 경우에는 HPV의 종류와 상관

없이 36개월 내에 91%에서 자연 소실되었다. 최근 연구 결과에 의하면 CIN 1은 적어도 24개월 이내에는 CIN 2, 3로 진행되는 경우는 드물다.

이전 세포검사에서 ASC나 LSIL로 나왔던 CIN 1을 가진 여성에서보다 이전 세포검사에서 atypical glandular cells (AGC)나 HSIL로 나왔던 CIN 1 병변을 가진 여성에서 발견되지 못한 CIN 2, 3나 AIS 병변이 있을 가능성이 더 높을 것으로 예상된다. 또한, 세포검사에서 HSIL로 나온 여성을 대상으로 LEEP를 하면 CIN 2, 3가 84~97%에서 검출되는 것으로 보고되고 있다.⁴²⁻⁴⁴ 따라서, 2006년 ASCCP Consensus Guideline에서는 HSIL이나 AGC 세포검사 결과를 보이는 CIN 1 병변을 가진 여성의 경우 권고안을 따로 구분하고 있다.

1) ASC-US, ASC-H, LSIL 세포검사 결과를 보이는 CIN 1의 처치

Atypical squamous cells (ASC)-US, ASC-H, LSIL 세포검사 결과를 보이면서 조직학적으로 CIN 1으로 진단된 경우에는 HPV DNA 검사를 매 12개월 간격으로 시행하거나 매 6~12개월 간격으로 자궁경부 세포검사를 하도록 권장한다 (Fig. 1).⁸ HPV DNA 검사가 양성이거나 반복하여 시행한 세포검사에서 ASC-US 이상의 결과를 보일 때는 질확대경검사를 하도록 권장한다.⁸ HPV DNA 검사가 음성이고 2번 연속해서 세포검사에서 음성으로 나온다면 정규 세포검사 검진 스케줄로 돌아가도록 권장한다.⁸

CIN 1이 2년 이상 지속되는 경우에는 계속적으로 추적검사를 하거나 혹은 치료를 시행한다. 치료를 시행하기로

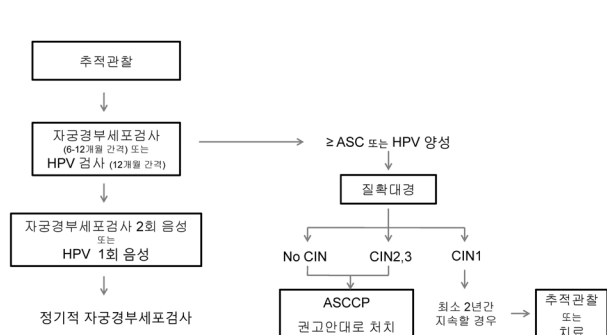


Fig. 1. Management of women with a histological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade 1 (CIN 1) preceded by atypical squamous cells (ASC)-US, ASC-H, low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology.

결정이 되고 질확대경검사 결과가 satisfactory로 나온 경우에는 국소파괴요법과 절제술 둘 다 시행가능하다.⁸ 질확대경검사 결과가 unsatisfactory로 나오거나 혹은 자궁경관 내 검체에 CIN이 포함되어 있거나 혹은 이전에 치료 받았던 환자의 경우라면 진단적 목적으로 절제술을 시행할 것을 권장한다.⁸ 치료방법의 선택은 임상여건의 경험이나 치료 장비, 특수한 환자에 대한 임상적 가치에 기준을 두고 임상여건의 판단에 따라 결정되어야 한다.⁸ CIN 1 환자에서 질확대경검사 결과가 unsatisfactory로 나온 경우 국소파괴요법은 적합하지 않으며, podophyllin이나 이와 관련된 약제들을 질이나 자궁경부에 사용 것도 적합하지 않다.⁸ CIN 1으로 진단된 경우 1차적인 주된 치료로서 자궁 절제술을 시행하는 것은 적합하지 않다.⁸

2) HSIL이나 AGC-NOS 세포검사 결과를 보이는 CIN 1의 처치

HSIL이나 atypical glandular cells not otherwise specified (AGC-NOS) 세포검사 결과를 보이면서 조직학적으로 CIN 1으로 진단된 경우에는 진단적 목적으로 절제술을 시행하거나 1년 동안 6개월 간격으로 질확대경과 세포검사를 병행하여 추적검사하는 것이 가능한데, 질확대경과 세포검사를 병행하여 추적검사하는 경우에는 질확대경 검사 결과가 satisfactory이고 자궁경관 내 검체의 결과가 음성이어야 한다 (Fig. 2).⁸ 또한, 또 다른 방법으로 세포검사, 조직검사, 질확대경검사를 재검토하는 것도 가능한데, 재검토하여 해석이 바뀌게 되면 처치는 바뀐 해석을 기준으로 따라야 한다.⁸

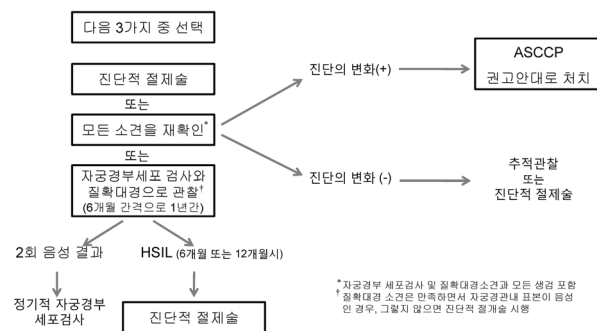


Fig. 2. Management of women with a histological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade 1 (CIN 1) preceded by high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) or atypical glandular cells not otherwise specified (AGC-NOS) cytology.

세포검사와 조직검사를 병행하여 추적검사하는 쪽으로 치료 결정이 나서 6개월째 혹은 12개월째 방문하여 시행한 세포검사를 한 결과 반복적으로 HSIL이 나온 경우에는 진단적 목적으로 절제술을 권장한다.⁸ 1년 후에 2번 연속으로 세포검사에서 음성으로 나온 경우에는 정규 세포검사 검진 스케줄로 돌아갈 수 있다.⁸ HSIL이나 AGC-NOS 세포검사 결과를 보이면서 조직학적으로 CIN 1으로 진단된 경우에 질확대경검사 결과가 unsatisfactory를 보인다면 임신부와 같은 특별한 경우를 제외하고는 진단적 목적의 절제술을 시행할 것을 권장한다.⁸

3) 특별한 경우의 CIN 1

청소년기 여성: 청소년기 여성이 CIN 1인 경우 매년 세포검사를 하면서 추적검사하는 것을 권장한다 (Fig. 3).⁸ 12개월 후에 추적검사로 시행한 세포검사에서 HSIL 이상의 소견이 나오는 경우에는 질확대경검사를 시행해야 한다.⁸ 24개월 후에 추적검사로 시행한 세포검사에서 ASC-US 이상의 소견이 나오는 경우에도 질확대경검사를 시행한다.⁸ 추적검사를 하는 경우에 HPV DNA 검사를 하는 것은 적합하지 않다.⁸

임신한 여성: 임신부가 조직학적으로 진단된 CIN 1이

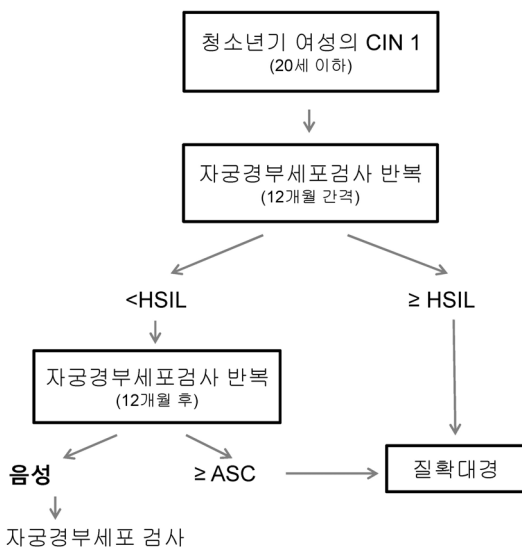


Fig. 3. Management of adolescent women (20 years and younger) with a histological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade (CIN) 1.

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion, ASC: atypical squamous cells.

있는 경우에는 치료하지 않고 추적검사하는 것이 권장되며, 치료하는 것은 적합하지 않다.⁸

5. CIN 2, 3

CIN 2, 3의 경우 이전의 moderate dysplasia (CIN 2), severe dysplasia/carcinoma *in situ* (CIN 3)을 포함한다. 비록 CIN 2 병변은 CIN 3 병변에 비해 이질적이며 장기간 추적 관찰하는 동안 자연 치유될 가능성이 높으나 CIN 2와 CIN 3를 조직학적으로 구분하는 것은 매우 어렵다.⁸ 따라서, CIN 2는 미국에서 치료에 대한 시작시점으로 이용하였으며, 조직학적으로 진단된 CIN 2와 CIN 3에 대한 치료를 2006년 Consensus Guidelines에 포함하였다.⁸

2001년 ASCCP Consensus Conference에서 치료를 결정하는데 시작시점으로 CIN 2, 3를 이용하도록 결정하였다.⁸ 그 이유로 첫째, CIN 2, 3를 추적검사한 연구 결과에서 병변이 자연 치유되기보다는 계속 지속하거나 진행할 가능성이 많다는 것을 보여주었는데, CIN 2를 치료하지 않은 경우에는 43%에서 자연 치유되고, 35%에서 지속되며, 22%에서 상피내암이나 침윤암으로 진행함을, CIN 3를 치료하지 않은 경우에는 32%에서 자연 치유되고, 56%에서 지속되며, 14%에서 상피내암이나 침윤암으로 진행함을 보여주었다.⁵⁻⁷ 두 번째 이유로는 CIN 2를 조직학적으로 진단하는데 재현성이 떨어진다는 것이다.^{45,46} ALTS 연구에서 개개인의 임상 병리의사가 CIN 2로 진단 내린 병변을 다른 연구 병리학자가 재검토해본 결과 CIN 2로 재진단된 경우는 43%였고, CIN 3으로 등급이 높게 분류되는 경우는 27%, CIN 1이나 정상소견으로 등급이 낮게 분류된 경우는 29%였다.⁴⁶ 비록 CIN 2 병변은 CIN 3 병변에 비해 오랜 기간 추적검사하는 동안에 자연 치유될 가능성이 많지만, CIN 2와 CIN 3 병변은 자궁경부암의 전구물질과 연관되는 생물학적 특성을 많이 공유하고 있다.⁴⁷ CIN 1 병변과는 대조적으로 거의 모든 CIN 2와 CIN 3 병변은 유전적 불안전성을 의미하는 단일 클론의 세포 증식을 나타내고, 병변의 대다수가 홀배수체 (aneuploid)이며, 일정한 염색체의 위치에서 암의 발생과 연관이 될 수 있는 loss of heterozygosity를 가진다.^{48,49} 또한, CIN 2와 CIN 3 병변은 연관된 HPV 유형의 측면에서 보면 CIN 1보다는 이질성이 매우 덜 하여, 5가지의 고위험군 HPV 유형 (16, 18, 31,

33, 58)이 고등급 자궁경부 병변의 75%에서 검출된다.⁵⁰ 따라서, 미국에서는 일반적으로 CIN 2를 치료의 시작점으로 이용하고 있다.^{46,47}

1) 조직검사에서 확인된 CIN 2와 CIN 3의 치료

CIN 2, 3를 치료하면 침윤성 자궁경부암의 빈도와 사망률을 줄인다는 것에는 모두가 공감하는 사실이다. 치료가 효과적이기 위해서는 정확대경으로 확인된 병변을 선택적으로 목표로 하여 치료하는 것보다는 전체적인 변형층(transformation zone)을 제거하는 것이 필요하다. CIN의 치료방법들을 비교한 무작위 임상시험은 제한되어 있지만, 현재까지는 국소파괴 요법과 절제술의 치료 성공률은 차이가 없는 것으로 알려져 있기 때문에 정확대경검사 결과 satisfactory인 CIN 2, 3인 여성에 있어 국소파괴요법과 절제술은 모두 치료에 이용될 수 있다.¹¹⁻¹⁵ 하지만, 절제술은 제거된 조직에 대해 병리학적 검사를 할 수 있도록 하며, 미세 침윤암이나 잠재된 침윤암을 비침윤성 병변으로 치료되게 하는 위험도를 감소시킨다. 고등급 병변이 넓거나, 병변이 자궁경관 내로 확대되어 있는 경우, 이전에 CIN으로 치료를 받은 적이 있는 여성에서는 병리학적인 검사가 중요하며, 정확대경검사 결과 unsatisfactory인 CIN 2, 3인 여성에게 진단적으로 원추절제술을 시행한 결과 7%에서 잠재된 침윤암이 있는 것으로 보고되고 있으므로, 이러한 경우에는 절제된 조직에 대해 병리학적으로 검사가 가능하도록 하는 진단적 원추절제술을 시행하여야 한다.^{51,52}

절제술 후에 절단면의 병리학적 상태는 재발성 혹은 지속성 CIN의 위험인자로 간주되고 있다.⁵³⁻⁵⁶ 진단적 절제

술을 시행할 때 자궁경관 내 검체는 자궁경관 내 절단면의 상태와 연관되어 있는데, 자궁경관 내 검체가 양성인 경우 잔류 병변이 있음을 예측하게 한다.^{51,56} 최근 연구결과들에 의하면 절단면 양성인 경우 재발성 혹은 지속성 CIN이 있을 가능성은 10~33%로 보고되고 있는 바,^{54,57-60} 절단면 양성인 여성 대부분의 경우 재발성 혹은 지속성 CIN이 발생하지 않을 것이라는 사실이 더 중요하다 하겠다.^{61,62} 따라서, 절단면 양성인 여성에 대해서는 재발성 혹은 지속성 CIN의 위험도가 증가한다고 설명해 주어야 하지만 즉시 치료하기보다는 주의 깊게 추적검사를 해야 한다.

2) CIN 2, 3의 처치 권고안

초기 처치 (initial management): 임신부나 청소년기 혹은 젊은 여성과 같은 특별한 경우를 제외하고는 정확대경검사 결과 satisfactory로 나온 경우에 국소파괴요법과 절제술 모두 가능하다 (Fig. 4).⁸ CIN 2, 3가 재발된 경우에는 진단적 절제술이 권장된다.⁸ 정확대경검사 결과 unsatisfactory인 CIN 2, 3인 경우에는 진단적 절제술이 권장되며, 국소파괴요법을 시행하는 것은 적합하지 않다.⁸

임신부나 청소년기 혹은 젊은 여성과 같은 특별한 경우를 제외하고는 정기적인 세포검사와 정확대경검사를 이용한 추적 관찰은 적합하지 않다.⁸ 자궁절제술은 CIN 2, 3의 일차치료방법으로 적합하지 않다.⁸

치료 후 추적검사 (follow-up after treatment): CIN 2, 3의 경우 치료 후 6~12개월에 HPV DNA 검사를 시행하거나 치료 후 6개월 간격으로 세포검사를 시행하던지 아니면 세포검사와 정확대경을 병행하여 시행한다.⁸ HPV DNA 검사를 시행한 경우에 양성이 나오거나 세포검사를 시행한 결과 ASC-US 이상으로 나오는 경우에는 정확대경검사와 함께 자궁경관 내 검체를 채취하는 것이 권장된다.⁸ HPV DNA 검사가 음성이고 2번 연속 시행한 세포검사 결과 음성인 경우 12개월 간격으로 적어도 20년 동안 정기적인 선별검사를 하는 것이 권장된다. HPV DNA 양성이라는 결과만 가지고 다시 치료하거나 자궁절제술을 시행하는 것은 적합하지 않다.⁸ 진단적 절제술의 결과 절단면에서 CIN 2, 3가 발견되거나 자궁경관 내에서 채취한 검체에서 CIN 2, 3가 발견되는 경우에는 치료 후 4~6개월 후에 세포검사 및 자궁경관 내 검체를 채취하는 것이 바람직한 방법이다.⁸ 또 다른 방법으로 진단적 절제술을 다시 반복하여 시

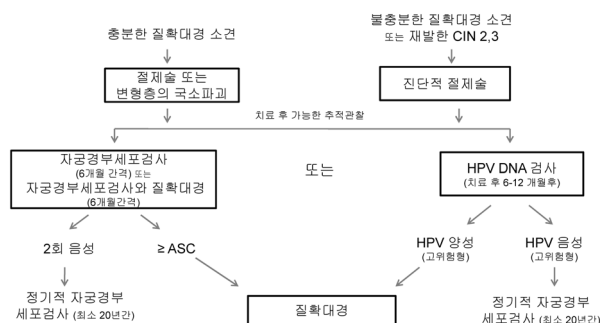


Fig. 4. Management of women with a histological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade (CIN) 2, 3.

행하거나 진단적 절제술이 여의치 않을 경우에는 자궁절제술을 시행하는 것도 적합한 방법이다.⁸ 조직학적으로 진단된 재발성 혹은 지속성 CIN 2, 3의 경우 반복적인 진단 목적의 절제술이나 자궁절제술을 시행하는 것이 적합하다.⁸

3) 특별한 경우의 CIN 2, 3

청소년기 및 젊은 여성: 청소년기 및 젊은 여성이 질확대경검사 결과 satisfactory인 CIN 2, 3가 있는 경우에는 치료를 하든지 아니면 세포검사와 질확대경검사를 병행하여 6개월 간격으로 24개월까지 관찰한다 (Fig. 5).⁸ CIN 2인 경우에 추적 관찰하는 것이 바람직한 방법이지만 치료를 하는 것도 무방하다.⁸ 질확대경검사 결과 unsatisfactory인 CIN 3인 경우 치료를 시행하는 것이 권장된다.⁸ 질확대경검사 결과가 나빠지거나 세포검사 결과 HSIL이 1년 동안 지속되는 경우에는 조직검사를 다시 시행하는 것이 권장된다.⁸ 2번 연속으로 세포검사에서 음성으로 나오고 질확대경검사 결과 정상인 경우에는 정규 세포검사 검진 스케줄로 돌아갈 수 있다.⁸ CIN 3가 계속해서 확인되거나 CIN 2, 3가 24개월 이상 지속되는 경우에는 치료를 권장한다.⁸

임신한 여성: 조직학적으로 CIN 2, 3으로 진단된 임신부의 경우에 침윤성 병변이 없거나 임신이 진행된 경우라면 매 12주 간격으로 질확대경검사와 세포검사를 시행한다.⁸ 병변이 나빠지거나 세포검사 결과 침윤성 암으로 나오는 경우에는 조직검사를 다시 시행한다.⁸ 임신 중에 진단적 목적의 절제술은 침윤성 암이 의심되는 경우에만 시행하는 것이 권장되며, 침윤암이 아니라면 치료하는 것은 적합하지 않다.⁸ 분만 6주 후에 세포검사와 질확대경검사를 시행하여 재평가하는 것이 권장된다.⁸

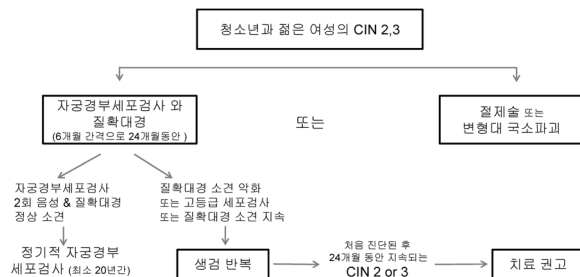


Fig. 5. Management of adolescent and young women with a histological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grade (CIN) 2, 3.

6. AIS

AIS는 CIN 2, 3에 비해서는 매우 드물다. 1991년부터 1995년 사이에 미국 백인 여성을 대상으로 조사한 결과에 의하면 자궁경부상피내암의 발생률은 10만 명당 41.4명이었던 반면에, AIS의 경우 10만 명당 1.25명으로 AIS의 전체적인 발생률은 다소 낮지만 1970년부터 1990년 사이에 발생률은 약 6배 정도 증가하였다.²⁶ AIS의 치료는 어려운 문제이면서도 논란의 소지가 많다.

CIN 2, 3 병변을 보존적으로 치료하는데 있어 근거로 제시되고 있는 많은 가설들은 AIS에는 적용하지 못한다.⁸ 예를 들어 AIS와 연관된 질확대경의 변화는 매우 미미할 수 있고, 그 결과 병변의 범위를 결정하기가 어려울 수 있다.⁸ 또한, AIS는 자궁경관 내로 깊이 확장되어 있는 경우가 자주 있어 병변을 완전히 제거하기가 어렵고, 다발성이며 연속적이지 않는 경우도 많다.⁸ 따라서 진단적으로 절제된 조직의 절단면이 음성이라 하더라도 병변이 완전히 절제되었다고 말할 수 없다. 이러한 문제 때문에 임신을 원하지 않는 여성에서 AIS의 가장 좋은 치료는 자궁절제술이다.⁸ 최근에는 많은 연구에서 향후 임신을 원하는 AIS가 있는 여성에게 절제술을 시행한 결과 대부분의 경우에서 치료가 가능한 것으로 보고되고 있는데, 절제술의 실패율, 즉 절제술 후 재발성 혹은 지속성 AIS나 침윤성 선암의 발생률은 0~9%로 보고되고 있다.⁶³⁻⁶⁷ AIS의 경우 절단면의 상태는 잔류 병변을 예측하는데 임상적으로 가장 유용한 예측인자들 중 하나이며, 절제술을 시행할 때 자궁경관 내에서 채취한 검체도 잔류 병변의 예측인자로 보고되고 있는 바 임상적사는 절단면의 상태가 향후 치료 계획을 세우고 처치를 하는데 중요하다는 점을 명심해야 한다.⁶⁸⁻⁷¹ 또한, AIS의 모든 환자들은 본격적인 치료에 앞서 반드시 진단적 목적의 절제술을 시행해야 한다는 점을 명심해야 한다.

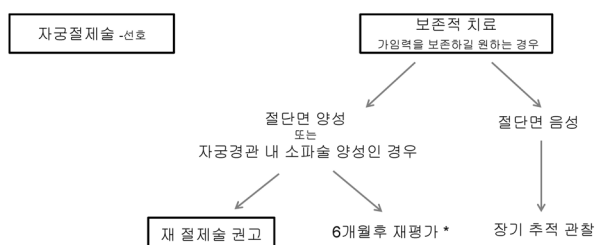
1) AIS의 처치 권고안

진단적 절제술의 결과 조직학적으로 AIS로 진단된 경우에 임신을 원하지 않는다면 자궁절제술을 시행하는 것이 바람직한 방법이다 (Fig. 6).⁸ 향후 임신을 원하는 경우에는 보존적 치료도 적합하다.⁸ 보존적 치료가 계획되고, 절단면이 양성이거나 자궁경관 내에서 채취한 검체가 CIN이

나 AIS를 포함하는 경우에는 병변의 완전 절제의 가능성을 높이기 위해 절제술을 다시 시행하는 것이 바람직하다.⁸ 또 다른 방법으로 추가치료 없이 6개월 후에 세포검사, HPV DNA 검사, 질확대경검사, 자궁경관 내 검체 채취를 통하여 재평가하는 것도 적합한 방법이다.⁸ 자궁절제술을 시행하지 않은 경우에는 오랜 기간 동안 추적검사하는 것이 권장된다.⁸

음문 상피내 종양

음문암은 여성 생식기 암 중에서 3~5%를 차지하며, HPV가 약 40% 정도에서 검출된다.^{72,73} 음문암은 조직병리학적 요인과 환경적인 요인에 따라 2가지 형태, 즉 basaloid 또는 warty 형태와 keratinizing 형태로 나눌 수 있다.⁷⁴ Basaloid 또는 warty 형태는 주로 다발성으로, 젊은 여성에서 발생하는 경향이 있고, HPV 감염, 음문 상피내 종양(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN), 흡연과 연관이 있으며, keratinizing 형태는 주로 단발성으로 나이가 많은 여성에게 발생하는 경향이 있고, HPV와 연관성이 없으며, lichen sclerosus와 squamous hyperplasia에 인접한 부위에서 종종 발견된다.⁷⁴ VIN도 음문암처럼 warty basaloid 혹은 undifferentiated VIN과 simplex 혹은 differentiated VIN 2가지의 형태로 구분되는데, warty basaloid VIN은 다발성으로, 젊은 여성에서 발생하는 경향이 있고, HPV 감염 (특히 16형), 흡연과 연관이 있다.⁷² Simplex VIN은 lichen sclerosus 혹은 lichen simplex chronicus와 같은 상피질환이 있는 나이가 많은 여성에게 발생하는 경향이 있고, HPV와 연관성이 없으며, 음문의 편평세포암으로 진행할 위험도가 높다.⁷²



* 자궁경부세포검사, HPV test 와 자궁경관 내 검체 채취를 동반한 질확대경 검사를 함께 시행

Fig. 6. Management of women with adenocarcinoma *in situ* diagnosed from a diagnostic excisional procedure.

VIN은 자궁경부와 마찬가지로 세포의 미성숙, 핵의 이상, 성장 불균형과 세포 분열의 활성 정도에 따라 VIN 1 (mild), VIN 2 (moderate), VIN 3 (severe dysplasia or carcinoma *in situ*)로 구분한다.⁹ van Seters 등⁷⁵이 3,222명의 VIN 3 환자를 대상으로 VIN 3의 자연사를 체계적으로 고찰한 연구한 결과에 따르면, VIN 3 환자의 3.2%에서 잠재되어 있는 음문암으로 진단되었고, 추적 관찰 중에 3.3%에서 음문암으로 진행하여, 전체적으로는 VIN 3 환자의 6.5%에서 음문암이 발생하는 것으로 보고하였다. 이러한 결과로 볼 때, VIN 3는 음문암으로 진행할 가능성이 있는 것은 명확하지만 CIN 3가 자궁경부암으로 진행할 가능성에 비해서는 낮다.

1. VIN의 처치

VIN 1의 경우에는 치료가 권장되지 않지만, VIN 2,3의 경우에는 악성으로 변할 수 있는 위험도가 증가하기 때문에 치료가 권장된다.⁷² 현재까지 VIN의 치료로 많은 방법이 시도되었지만 국소파괴요법이나 절제술과 같은 수술적 방법으로도 HPV 감염을 완전히 제거하지 못하기 때문에 치료 결과는 좋지 않다. VIN의 치료 방법으로 현재까지 시도되었거나 시도되고 있는 방법은 Table 1과 같다.⁷⁶ 많은 치료 방법들 중에서 VIN의 가장 좋은 치료 방법은 증상을 완화하고 음문암을 예방하기 위한 목적으로 관찰되는 모든

Table 1. Interventions for vulva intraepithelial neoplasia

Surgical	Simple vulvectomy Skinning vulvectomy Local excision Laser or diathermy excision
Ablative	CO ₂ laser vaporization Diathermy destruction Cryocautery
Chemodestruction	5-Fluorouracil Bleomycin Dinitrochlorobenzene
Photodestruction	Photodynamic therapy
Corticosteroids	
Retinoids	
Immune modulation	Interferons Imiquimod
Antivirals	Cidofovir
Vaccination	

병변을 제거하는 수술이다. 수술은 단순 절제에서부터 음문절제술까지 다양한데, 음문암으로 진행되는 경우는 5~10% 정도로 낮고, 음문을 제거한다는 것 자체가 환자에게 있어 psychosexual distress를 야기할 수 있기 때문에, 특히, 폐경기 이전의 여성에서는 과도한 수술을 하지 말아야 한다.⁹ 수술한 경우에 절단면 양성인 경우가 24~68%로 보고되고 있고, 수술로서는 HPV 감염자체는 제거할 수 없기 때문에 재발이 흔한데, 국소적인 절제술을 시행한 경우에 39%에서 재발한 것으로 보고되고 있다.⁷⁷⁻⁷⁹ 병변이 다발성인 경우에 CO₂ 레이저가 유용하지만, 통증이 심할 수 있고, 조직학적 결과를 확인할 수 없다는 단점이 있으며, 재발률이 70%로 보고되고 있다.⁷⁹ 수술적 치료나 레이저 치료에는 한계가 있기 때문에 최근에 photodynamic therapy, 5-FU, interferone, imiquimod, cidofovir, corticosteroid, retinoid 등과 같은 내과적 치료가 연구되고 있다.⁷⁵ 이 중 imiquimod (imidazoquinolinamine 5% cream, Aldara[®]; 3M Pharmaceuticals, Minneapolis, MN, USA)는 interferone alpha, tumor necrosis factor, interleukin을 포함하는 사이토카인을 유도하는 topically active immune enhancer, 즉 immune modifier로 작용하는데, natural killer cells, T cells, polymorphonuclear neutrophilic leukocytes, macrophage를 활성화시켜서 antitumor activity를 증가시킨다.⁸⁰⁻⁸² 외부생식기의 HPV 감염에만 적응증이 되며, 폐쇄된 점막이나 자궁경부에는 사용이 금지되어 있다.⁸³ 부작용으로 홍반 (erythema), 미란 (erosion), 가려움, 피부가 벗겨짐, 부종 등이 있는데, 경증이나 중등도의 발적과 자극증상과 같은 국소적인 염증반응이 흔하다.^{80,83} van Seters 등⁸⁴이 VIN 2, 3 환자를 대상으로 시행한 randomized controlled study 결과에 의하면 치료에 대한 완전 반응률은 35%로, 25% 이상 병변의 크기를 감소시키는 율은 81%로 나타나, imiquimod가 VIN의 치료에 효과를 보인다고 보고하였다.

질 상피내 종양

질 상피내 종양 (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN)은 자궁경부와 마찬가지로 VAIN 1 (mild), VAIN 2 (moderate), VAIN 3 (severe dysplasia or carcinoma *in situ*)로 구분한다.⁹ VAIN은 CIN과 자주 동반되며 그 원인

이 유사할 것으로 생각되고 있다.⁹ 질에는 미성숙 상피세포가 있는 변형층 (transformation zone)이 없기 때문에 성교나 탐폰 (tampon)의 사용으로 인한 질 피부 손상 부위에 HPV가 감염되어 발생하는 것으로 알려져 있다.⁹ VAIN 1의 경우 98.5%, VAIN 2, 3의 경우 92.6%에서 HPV가 검출되며, HPV 16형이 가장 흔한 유형으로 보고되고 있다.⁸⁵

VAIN 1과 HPV 감염이 있는 경우에는 종종 자연 소실되고, 다발성이며, 국소파괴요법으로 치료를 한 경우에 빨리 재발되는 경향이 있기 때문에, 치료를 하지 않고 추적 관찰한다.⁹ VAIN 2의 경우에는 치료하지 않고 추적 관찰하거나, CO₂ 레이저를 이용하여 치료할 수 있다.⁹ VAIN 3의 경우에는 5-FU, 질확대경하 전기소작술, CO₂ 레이저 치료와 같은 보존적 치료와 cavitational ultrasonic surgical aspiration (CUSA)과 질 절제술과 같은 수술적 치료를 할 수 있다.^{9,86} CO₂ 레이저 치료는 질확대경을 직접 보면서 조직을 파괴하는 깊이와 넓이를 조절할 수 있다는 장점이 있으며, 재발률은 26.5~42% 정도로 보고되고 있다.^{87,88} 난소암의 종양감축술을 할 때 종종 사용되는 CUSA의 경우 재발률은 34% 정도로 보고되고 있다.⁸⁶ 질 상부에 작은 병변이 있는 경우에는 절제술을 시행하는 것이 좋다.⁹ VAIN 3 병변이 질 전체에 있는 경우에는 전 질벽절제술이 필요할 수 있으며, 전 질벽절제술 후에는 split-thickness skin graft를 시행해야 한다.⁹

결론

부인암의 전암 병변을 제대로 치료하지 못하면 침윤암의 위험을 증가시키고, 반대로 불필요할 정도로 과도하게 치료하면 합병증을 증가시킬 수 있기 때문에, 전암 병변을 적절하게 치료하는 것이 중요하다. 환자 개개인별로 치료방법을 선택할 때에는 환자의 나이, 출산경력, 나중에 아이를 갖고자 하는 열망, 선호도, 이전 세포검사 결과와 치료병력, 추적검사 중에 문제가 있었는지 여부, 수술자의 경험, 변형층 (transformation zone)이 보이지 않는 경우 등과 같은 사항을 고려한다. 자궁경부 상피내 종양의 경우 국소파괴요법이나 절제술의 치료 실패율은 1~25%로 보고되고 있고, 음문 상피내 종양과 질 상피내 종양의 경우에는 자궁경부 상피내 종양보다 재발이 더 흔하므로, 부인암의 전암 병변을 가진 환자들은 장기간에 걸친 추적관찰이 필요하다.

참고문헌

1. Cancer incidence in five continents. Volume VIII. IARC Sci Publ 2002; (155): 1-781.
2. American Cancer Society. Global cancer facts and figures 2007: estimated number of new cancer cases by world area. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2007 [cited 2008 Jan 26]. Available from: URL: http://www.cancer.org/downloads/STT/Global_Facts_and_Figures_2007_rev2.pdf.
3. 보건복지부. 2002년 한국중앙암등록사업 연례 보고서. 서울: 보건복지부; 2003.
4. 보건복지가족부, 중앙암등록본부. 보도자료: 2006~2007년 암발생률, 1993~2007년 암발생자의 생존율, 2007년 암유병률 통계 (2009년 12월 21일 발표).
5. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 727-35.
6. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
7. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, Sarkar A, Richards-Kortum R, Hong WK, et al. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; (21): 17-25.
8. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11: 223-39.
9. Addis IB, Hatch KD, Berek JS. Intraepithelial disease of the cervix, vagina, and vulva. In: Berek JS, editor. *Berek & Novak's gynecology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.561-600.
10. El-Bastawissi AY, Becker TM, Daling JR. Effect of cervical carcinoma in situ and its management on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 207-12.
11. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 516-23.
12. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001318.
13. Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 68: 25-33.
14. Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pukkala E, Anttila A. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 228-33.
15. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006; 118: 2048-55.
16. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489-98.
17. Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 325-32.
18. Sadler L, Saitlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 291: 2100-6.
19. Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. *BJOG* 2007; 114: 70-80.
20. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 309-13.
21. Bell MC, Alvarez RD. Chemoprevention and vaccines: a review of the nonsurgical options for the treatment of cervical dysplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 4-12.
22. Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl 1: S72-81.
23. Persad VL, Pierotic MA, Guijon FB. Management of cervical neoplasia: a 13-year experience with cryotherapy and laser. *J Low Genit Tract Dis* 2001; 5: 199-203.
24. Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K, et al. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 143-6.
25. van Hamont D, van Ham MA, Struik-van der Zanden PH, Keijser KG, Bulten J, Melchers WJ, et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 615-9.
26. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004; 100: 1035-44.
27. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 205-11.
28. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 543-53.
29. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 105-13.
30. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975-2006. Atlanta (GA): National Cancer Institute; 2009 [cited 2009 May 4]. Available from: URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/results_merged/sect_05_cervix_uteri.pdf.
31. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678-83.
32. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 915-8.
33. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 359-62.
34. Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O'Quinn AG. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 153-5.
35. Connor JP. Noninvasive cervical cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 331-42.
36. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104: 67-9.
37. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 295-304.
38. 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.

39. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1157-64.
40. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1336-43.
41. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358: 1782-3.
42. Numnum TM, Kirby TO, Leach CA 3rd, Huh WK, Alvarez RD, Straughn JM Jr. A prospective evaluation of "see and treat" in women with HSIL Pap smear results: is this an appropriate strategy? *J Low Genit Tract Dis* 2005; 9: 2-6.
43. Dunn TS, Burke M, Shwayder J. A "see and treat" management for high-grade squamous intraepithelial lesion pap smears. *J Low Genit Tract Dis* 2003; 7: 104-6.
44. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 516-22.
45. Robertson AJ, Anderson JM, Beck JS, Burnett RA, Howatson SR, Lee FD, et al. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1989; 42: 231-8.
46. Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 805-15.
47. Wright TC Jr. CHAPTER 3 Pathology of HPV infection at the cytologic and histologic levels: basis for a 2-tiered morphologic classification system. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94 Suppl 1: S22-31.
48. Park TW, Richart RM, Sun XW, Wright TC Jr. Association between human papillomavirus type and clonal status of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 355-8.
49. Wright TC Jr, Kurman RJ, Ferenczy AF. Precancerous lesions of the cervix. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.253-324.
50. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621-32.
51. Fine BA, Feinstein GI, Sabella V. The pre- and post-operative value of endocervical curettage in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 46-9.
52. Duggan BD, Felix JC, Mudderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 276-82.
53. Vedel P, Jakobsen H, Kryger-Baggesen N, Rank F, Bostofte E. Five-year follow up of patients with cervical intra-epithelial neoplasia in the cone margins after conization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50: 71-6.
54. Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Turner MJ. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 419-22.
55. Zaitoun AM, McKee G, Coppen MJ, Thomas SM, Wilson PO. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *J Clin Pathol* 2000; 53: 191-6.
56. Felix JC, Mudderspach LI, Duggan BD, Roman LD. The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 996-1000.
57. Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 34-8.
58. Paraskevidis E, Kalantaridou SN, Paschopoulos M, Zikopoulos K, Diakomanolis E, Dalkalitis N, et al. Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 541-3.
59. Ørbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 479-83.
60. Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 193-6.
61. Lapaquette TK, Dinh TV, Hannigan EV, Doherty MG, Yandell RB, Buchanan VS. Management of patients with positive margins after cervical conization. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 440-3.
62. Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 990-3.
63. Andersen ES, Nielsen K. Adenocarcinoma in situ of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 365-9.
64. Kennedy AW, Biscotti CV. Further study of the management of cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 361-4.
65. Krivak TC, Rose GS, McBroom JW, Carlson JW, Winter WE 3rd, Kost ER. Cervical adenocarcinoma in situ: a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 567-75.
66. Soutter WP, Haidopoulos D, Gornall RJ, McIndoe GA, Fox J, Mason WP, et al. Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *BJOG* 2001; 108: 1184-9.
67. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. Adenocarcinoma in situ of the cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 348-53.
68. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 129-32.
69. Hwang DM, Lickrish GM, Chapman W, Colgan TJ. Long-term surveillance is required for all women treated for cervical adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8: 125-31.
70. Shin CH, Schorge JO, Lee KR, Sheets EE. Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 6-10.
71. McHale MT, Le TD, Burger RA, Gu M, Rutgers JL, Monk BJ. Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 726-31.
72. Kennedy CM, Boardman LA. New approaches to external genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51: 518-26.
73. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigl EG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 824-42.
74. Holschneider CH, Berek JS. Vulvar cancer. In: Berek JS, editor. *Berek & Novak's gynecology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1549-80.
75. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 645-51.
76. Todd RW, Luesley DM. Medical management of vulvar intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2005; 9: 206-12.
77. Wolcott HD, Gallup DG. Wide local excision in the treatment of vulvar carcinoma in situ: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 695-8.
78. Modesitt SC, Waters AB, Walton L, Fowler WC Jr, Van Le L. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 962-6.
79. Stanley M. Chapter 17: Genital human papillomavirus infections--current and prospective therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 117-24.

80. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1-94.
81. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. Human PapillomaVirus. Arch Dermatol 1998; 134: 25-30.
82. Megyeri K, Au WC, Rosztoczy I, Raj NB, Miller RL, Tomai MA, et al. Stimulation of interferon and cytokine gene expression by imiquimod and stimulation by Sendai virus utilize similar signal transduction pathways. Mol Cell Biol 1995; 15: 2207-18.
83. Mayeaux EJ Jr, Dunton C. Modern management of external genital warts. J Low Genit Tract Dis 2008; 12: 185-92.
84. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. N Engl J Med 2008; 358: 1465-73.
85. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type: distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. Obstet Gynecol 2009; 113: 917-24.
86. Robinson JB, Sun CC, Bodurka-Beyers D, Im DD, Rosenshein NB. Cavitation ultrasonic surgical aspiration for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 2000; 78: 235-41.
87. Hoffman MS, Roberts WS, LaPolla JP, Fiorica JV, Cavanagh D. Laser vaporization of grade 3 vaginal intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1342-4.
88. Kim HS, Park NH, Park IA, Park JH, Chung HH, Kim JW, et al. Risk factors for recurrence of vaginal intraepithelial neoplasia in the vaginal vault after laser vaporization. Lasers Surg Med 2009; 41: 196-202.

= 국문초록 =

부인암 중 자궁경부암은 예방이 가능한 암으로 알려져 있는데, 전암 병변에서 장기간에 걸쳐 서서히 침윤성 암으로 진행하게 되므로 선별검사를 통한 조기 진단 및 치료가 효과적이기 때문이다. 전암 병변을 제대로 치료하지 못하면 침윤암의 위험을 증가시키고, 반대로 불필요할 정도로 과도하게 치료하면 합병증을 증가시킬 수 있기 때문에, 전암 병변을 적절하게 치료하는 것이 중요하다. 환자 개개인별로 치료방법을 선택할 때에는 환자의 나이, 출산경력, 나중에 아이를 갖고자 하는 열망, 선호도, 이전 세포검사 결과와 치료병력, 추적검사 중에 문제가 있었는지 여부, 수술자의 경험, 변형층 (transformation zone)이 보이지 않는 경우 등과 같은 사항을 고려한다.

중심단어: 자궁경부 상피내 종양, 음문 상피내 종양, 질 상피내 종양, 처치
