

자궁경부 상피내암 환자의 치료 후 재발을 예측할 수 있는 인자로서 HPV viral load의 의의 및 임상병리학적 특징

고려대학교 의과대학 산부인과학교실

선홍길 · 윤영선 · 정난희 · 김 탁 · 김해중 · 이규완 · 이낙우

목적 : 본 연구는 자궁경부 상피내암 환자에서 원추절제술 시행 후 재발을 예측할 수 있는 인자로서 HPV viral load의 역할과 환자의 임상병리학적 특징을 분석하고자 하였다.

연구 방법 : 2003년 1월부터 2005년 12월까지 자궁경부 세포진 검사 또는 자궁경부 조직검사서 이상 소견을 보여 본원에서 자궁경부 원추절제술을 시행한 후 자궁경부 상피내암으로 진단된 154명을 대상으로 후향적으로 연구를 진행하였다. 대상환자는 자궁경부 세포진검사 및 고위험 인유두종 바이러스 검사를 시행하였으며 자궁경부 조직검사를 시행하여 조직학적 진단을 확인하였다. 원추절제술 시행 3개월 경과 후에 반복 자궁경부 세포진검사를 시행하였으며 Hybrid capture II test를 사용하여 HPV viral load를 정량적으로 분석하였다. 또한 임상병리학적 특징을 알기 위하여 병록지 분석을 하였으며 예후 인자로서 환자의 나이, 산과력, 수술 전후의 high risk HPV viral load, 원추절제술 후 절단면 침범 유무를 분석하였다.

결과 : 원추절제술 시행 후 절단면 양성인 경우가 음성인 경우보다 유의하게 재발률이 높았음을 알 수 있었다. 또한 수술 후 측정된 HPV viral load 값이 높은 경우 재발이 많음을 알 수 있었다. 그러나 수술 전 자궁경부 세포진검사 결과와 나이 및 산과력은 원추절제술 후 재발과는 통계학적으로 유의성이 없었다.

결론 : 본 연구에서는 원추절제술 후 절단면 양성인 경우, HPV viral load 값이 높은 경우가 재발과 뚜렷한 상관관계가 있음을 알 수 있었다. 따라서 이러한 환자군에게는 보다 적극적인 추적관찰이 필요하다고 생각된다.

중심단어 : 자궁경부 상피내암, 절단면, HPV viral load, 재발

서 론

자궁경부암은 선별 검사로서 자궁경부 세포진 검사가 도입되면서 발생률과 사망률이 많이 감소하였지만, 아직도 전 세계적으로 두 번째로 흔하게 발생하는 여성암으로 그 발생률은 저개발국으로 갈수록 높은 실정이다.¹

미국에서는 2002년도에만 13,000명의 새로운 환자가 발생하였고, 4,100명이 사망하였다고 보고되었으며,² 한국에서도 2004년 한국 부인암 등록사업 조사보고서에 의하면 2002년도에 3,564명의 새로운 환자를 보고하고 있다.³

2도와 3도의 자궁경부 상피내 증양(CIN)은 적절한 치료를 받지 않을 경우 침윤성 자궁경부암으로 발전될 위험성이 유의하게 높아진다.⁴ 자궁경부 원추절제술이 이러한 고등급의 자궁경부 병변에 적절한 치료법으로 받아들여지고 있으나 자궁경부 원추절제술 후 약 5-30%에서 재발하는 것으로 알려져 있다.^{5,6}

이러한 재발의 예측 인자로 수술 후 절단면의 상태가 알려져 왔지만 유의한 수의 절단면 음성 환자에서 재발하는 경우와 그와 반대로 절단면 양성 환자에서도 자연적으로 완치되는 경우가 발견되어 절단면의 상태 이외의 다른 인자에 대한 연구가 진행되고 있다.^{2,6-9} 또한 환자의 나이가 수술 후 잔존 또는 재발과 관련된 예후 인자로 보고된 바 있다.^{2,10}

현재는 수술 후 추적 관찰은 자궁경부 세포진 검사가 우선시되고 있으며 질확대경 조준하 생검이 재발 발견

논문접수일 : 2007년 5월 13일 채택일 : 2007년 8월 1일
교신저자 : 이낙우, 425-707 경기도 안산시 고잔 1동 516번지
고려대학교 의과대학 안산병원 산부인과
전화 : 031) 412-5978, 전송 : 031) 412-5067
E-mail : nwlee@korea.ac.kr

율을 높여준다고 알려져 있다.¹¹ 그러나 자궁경부 세포진 검사는 상대적으로 높은 위음성률을 보인다.¹²

고위험 인유두종 바이러스 검사는 최근 잔존/재발 병변에 대하여 높은 민감도와 음성예측도를 보여 CIN II-III의 치료 후 추적관찰에 제안되었다.^{5,9,27}

이에 본 연구에서는 자궁경부 상피내암 환자군을 대상으로 수술 전후의 고위험 인유두종 바이러스에 대한 Hybrid capture II test (HC II test)의 Relative light unit/cutoff (RLU/CO) 값과 수술 후 절단면의 상태 등이 적절한 치료(원추절제술, 자궁절제술) 후 재발을 예측할 수 있는 인자로 사용될 수 있는지 여부와 또한 어떤 요인들이 유의하게 재발을 예측할 수 있는지 알아보고자 한다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 고려대학교 안산병원 산부인과에서 자궁경부 세포진 검사를 시행 받거나 타 병원에서도 시행 받고 이상소견을 보여 본원으로 전원된 환자 중 저등급 편평상피내병변(Low-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL) 이상이거나 고등급 편평상피내병변이 의심되는 비정형 편평상피(Atypical squamous cells-cannot exclude HSIL; ASC-H), 미확정 비정형 편평상피(Atypical squamous cells of undetermined significance; ASCUS)로 판정되었으며 고위험 인유두종 바이러스 검사상 양성 소견을 보여 질확대경 조준하 생검을 시행하여 고등급 상피내 종양으로 진단받고 자궁경부 원추절제술을 시행 후 자궁경부 상피내암으로 확인된 154명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

대상 환자군은 수술 전에 Hybrid capture II test (HC II test)을 통하여 고위험 인유두종 바이러스 감염 유무와 RLU/CO 값을 구하여 viral load를 반영하는 정량검사를 시행하였다. RLU/CO 값에 따라 1 이하인 경우를 음성으로, RLU/CO 값이 1 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.

외래에서 질확대경 검사 및 질확대경 조준하 생검을 시행하여 고등급 상피내 종양으로 진단된 경우 자궁경부 원추절제술 또는 자궁경부 환상투열절제술(Loop electrosurgical excision procedure; LEEP)을 사용하였다.

자궁경부 원추절제술은 시술 중 출혈을 줄이고 자궁 경부를 견인하여 조작이 용이하도록 12시에 Vicryl 1.0으로 봉합 견인한 후 루골 용액을 도포하여 병변을 재확인하였으며 시계방향으로 Bovie electrocautery를 사용하여 병변을 포함한 자궁경부 이행대 전체를 절제하였으며 지혈을 위하여 흡수성 봉합사로 봉합 후 충분한 지혈을 확인한 후 거즈를 24시간동안 압박한 후 제거하였다.

치료 후 환자의 추적 관찰은 첫 방문은 치료 후 3개월에, 그 후 2년까지는 6개월 간격으로, 그 이후는 연 1회 실시하였고 방문 시 자궁경부 세포진 검사와 고위험 인유두종 바이러스 정량검사(HC II test)를 시행하였으며 자궁경부 세포진 검사에서 ASCUS 이상의 병변을 보이거나 HC II test상 양성을 보인 경우 질확대경 조준하 생검을 시행하였다. 질확대경 조준하 생검에서 CIN I 이상의 소견을 보인 경우 잔존/재발 병변으로 간주하였다. 환자의 병록지를 조사하여 인구학적 특성을 분석하고 나이, 출산력, 수술 전후 HC II test의 RLU/CO, 원추절제술 후 절제면 침범 여부 등의 예후 인자와 잔존/재발 병변과의 상관관계를 구하였다. 수술 후 첫 3개월 때 방문 시 자궁경부 세포진 검사에서 ASCUS 이상으로 나온 경우를 잔존으로 보았으며 수술 후 자궁경부 세포진 검사에서 정상 소견을 보인 후에 추적 관찰 도중 이상을 보인 경우를 재발로 간주하였으며 잔존 및 재발을 합산하여 통계 분석을 하였다.

또한 추적 관찰 기간이 2년 미만인 경우는 재발한 경우만을 대상군에 포함하였으며 재발하지 않은 경우는 제외하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 SPSS 10.0 프로그램을 이용하였으며, 교차분석에는 Fisher's exact test와 Pearson 2 test를 이용하였으며 비교위험도를 구할 때는 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. p value가 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

2003년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 본원에서 질확대경하 조준하 생검에서 고등급 상피내종양으로 진단받고 자궁경부 원추절제술을 시행한 후 자궁경부 상

피내암으로 확진된 총 154예를 대상으로 환자의 병력지를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 연구 대상의 인구학적 특성

대상자의 연령분포는 20-74세로 평균 연령은 46.45 ± 11.52 세였으며 20대가 22명, 30대가 59명, 40대가 46명 50대 이상이 27명이었다. 환자의 산과력은 출산력이 0회인 경우가 15명, 1회인 경우가 29명, 2회인 경우가 76명, 3회 이상인 경우가 34명이었다. 폐경유무로 나뉘었을 때 폐경 전 환자가 129명, 폐경 후 환자가 25명이었다. 초진 시 자궁경부 세포진 검사 결과는 ASCUS 26명, ASC-H 6명, LSIL 13명, HSIL 87명, SCC 15명이었다(Table 1). 자궁경부 원추절제술 후 재발한 경우는 12예(7.8%) 평균 연령은 42.09 ± 7.63 세였으며 재발이 없는 경우는 142예(92.2%)이었고 평균연령은 41.30 ± 11.59 세였다. 또한 재발한 예 중, 경도의 자궁경부 이형성증이 5예, 중등도 자궁경부 이형성증 1예, 자궁경부 상피내암 5예, 자궁경부

암이 1예로 확인되었다.

2. 나이 및 산과력과 잔존/재발 병변과의 상관관계

45세를 기준으로 하였을 때 45세 미만인 경우가 113명, 45세 이상인 경우가 41명이었으며, 45세 미만인 경우에 8명(7.1%)에서 재발하였으며 45세 이상인 경우에 4명(9.8%)에서 재발하였으며 통계적으로 유의성은 없었다($p=0.734$).

출산력이 0회인 경우가 15명으로 재발은 없었으며, 1회인 경우가 29명이었고 2명(6.9%)에서 재발을 보였으며, 2회인 경우가 76명이었고 7명(9.2%)에서 재발하였으며, 3회 이상인 경우가 34명이었고 3명(8.8%)에서 재발을 보였지만 출산력과 재발과는 통계적으로 유의성은 없었다($p=0.668$). 또한 임신횟수가 0회인 경우가 4명이었으며 재발은 없었고, 1-4회인 경우가 108명이었고 이 중 8명(7.4%)에서 재발하였으며, 5회 이상인 경우가 42명이었고 이 중 4명(9.5%)에서 재발하였고 역시 통계적으로 유의성은 없었다($p=0.765$)(Table 2).

Table 1. Patients characteristics

		n (%)
Age	<30	22 (14.3)
	31~40	59 (38.2)
	41~50	46 (30.0)
	>51	27 (17.5)
		154 (100.0)
Parity	0	15 (9.7)
	1	29 (18.8)
	2	76 (49.4)
	>3	34 (22.1)
		154 (100.0)
Menopause	Pre	129 (83.8)
	Post	25 (16.2)
Pap smear		154 (100.0)
	ASCUS	26 (16.9)
	ASC-H	6 (3.9)
	LSIL	13 (8.4)
	HSIL	87 (56.5)
	SCC	15 (9.7)
		147 (100.0)

ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-H: atypical squamous cells-cannot excluded HSIL, LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion, SCC: squamous cell carcinoma

Table 2. Correlation between age, pretreatment HPV viral load, cone margin, parity and recurrence after conization

	n	Recurrent disease		
		n	(%)	p value
Age				
<45	113	8	7.1	0.734
>45	41	4	9.8	
Para				
0	15	0	0	0.668
1	29	2	6.9	
2	76	7	9.2	
>3	34	3	8.8	
Gravida				
0	4	0	0	0.765
1~4	108	8	7.4	
>5	42	4	9.5	
Pretreatment HPV viral load (RLU/CO)				
1~100	26	1	3.8	<0.05
>100	48	5	19.0	
Cone margins				
Negative	128	5	3.9	<0.05
Positive	24	7	29.2	

3. 원추절제술 전의 고위험 인유두종 바이러스 부하 (High risk HPV viral load)에 따른 재발의 양상
원추절제술 전 HPV의 viral load가 1-100인 경우가 26명이었으며 이 중 1명(3.8%)에서 재발하였으며 viral load가 100 이상인 경우가 48명이었고 이 중 5명(19.0%)에서 재발하였으며 통계적으로 유의함을 보였다($p < 0.05$) (Table 2).

4. 원추절제술 후 절단면 침범 여부에 따른 재발의 양상
원추절제술 후 절단면에서 음성이 나온 경우가 128명이었고 이 중 5명(3.9%)에서 재발하였으며 절단면 양성이 나온 경우가 24명이었고 이 중 7명(29.2%)에서 재발하여 절단면 양성인 경우가 통계적으로 유의하게 재발의 빈도가 높았다($p < 0.05$) (Table 2).

5. 수술 후 자궁경부 세포진검사 및 고위험 인유두종 바이러스 감염 지속 여부와 재발과의 상관관계
수술 후 자궁경부 세포진 검사에서 이상 소견이 없는 경우가 82명이었고 이 중 3명에서 재발하였고 이상 소견이 나온 경우(ASCUS 이상)가 30명이었으며 이 중 9명이 재발하여 통계적으로 유의성을 보였다($p < 0.05$). 또한 수술 후 고위험 인유두종 바이러스 검사상 음성인 경우가 56명이었고 재발한 경우는 한 예도 없었으며 양성인 경우가 28명이었고 이 중 9명에서 재발을 보여 HPV 감

Table 3. Correlation between results of the posttreatment Pap smear, posttreatment HPV test with recurrent disease

Posttreatment Pap smear result	Non recurrence (n=112)	Recurrence (n=12)	p value
Negative	82	3	<0.05
Abnormal	30	9	
ASCUS	21	4	
ASC-H	3	0	
HSIL	6	5	
Posttreatment HPV viral load	Non recurrence (n=84)	Recurrence (n=9)	p value
Negative	56	0	<0.05
Positive	28	9	
1-100	22	6	
> 100	6	3	

염 지속 여부는 재발과 유의한 상관관계가 있음을 보였다. 또한 HPV viral load가 높은 경우(>100)가 낮은 경우(1-100)보다 재발률이 유의하게 높았다($p < 0.05$) (Table 3).

6. 각 변수의 비교위험도

이상의 결과를 바탕으로 각 변수에 따른 재발을 예측할 비교위험도를 계산해보았다(Table 4). 나이, 절단면의 침범 여부, 수술 후 이상 자궁경부 세포진 검사 결과, 수술 후 고위험 인유두종 바이러스 검사 양성에서 통계적으로 유의하게 비교위험도가 높게 나왔으며 특히 절단면 양성이 있을 때 27.316으로 가장 높게 측정되었다. 또한 절단면의 침범이 민감도가 58.3%로 낮게 측정되었지만 특이도는 87.9%로 가장 높게 계산되었다. 모든 변수에서 음성 예측도가 높게 나왔고 특히 수술 후 고위험 인유두종 바이러스 검사가 가장 높은 것으로 나왔다. (Table 5).

Table 4. Univariate logistic regression of factors associated with recurrent disease

Parameter	Odds ratio	95% CI	p value
Age	1.149	1.005 ; 1.313	0.042
Pretreatment HPV	3.824	0.269 ; 54.392	0.322
Positive cone margin	27.316	1.062 ; 702.884	0.046
Posttreatment Pap smear	10.772	2.685 ; 43.225	0.001
Posttreatment HPV	23.579	2.766 ; 201.007	0.004

Table 5. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) for recurrent disease after treatment of cone margin, pretreatment HPV, posttreatment Pap smear, posttreatment HPV

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Positive cone margin	58.3	87.9	29.2	96.1
Pretreatment HPV viral load	40.0	79.4	12.5	94.7
Posttreatment Pap	75.0	78.2	29.0	96.3
Posttreatment HPV viral load	100.0	74.3	32.1	100.0

고 찰

자궁경부암 및 자궁경부 상피내암은 편평 상피와 원주 상피의 경계부위인 변형대에서 비정형 화생 이후 이형성의 과정을 거쳐서 발생한다고 알려져 있다. 이러한 진행 과정은 매우 완만하므로 자궁 경부의 전암 병변을 치료하는 보존적 방법인 원추절제술로 치료될 수 있다. 그러나 병변의 완전한 제거가 수술적 치료의 기본 원칙이라고 볼 때 수술 후 잔존 조직에 잔여 병변이 존재할 때 재발할 가능성이 있기 때문에 이에 대한 많은 연구 결과들이 보고되고 있다.

현재까지 원추 절제술 후 재발에 관여하는 인자로 생각되었던 것으로는 고위험 인유두종 바이러스 감염 유무와 자궁경부 세포진 검사 결과, 수술 후 절단면의 상태, 환자의 나이 등이 주로 연구 대상으로 연구자들에게 따라 상반된 결과가 발표되었다.^{2,5,10,13,16,17}

Jansen 등은 원추절제술 후 자궁경부 세포진 검사는 잔류 병변의 믿을만한 예측인자이며 검사에서 지속적인 이상 소견은 침습적 병변의 위험성의 증가와 관련이 있다고 하였다.¹⁴ Buxton 등은 원추절제술 후 자궁경부 세포진검사서 이상 소견이 원추절제술의 절단면 양성보다 더 잔류 병변의 예측인자라고 하였고,¹⁵ Narducci 등도 원추절제술 후 절단면 양성인 환자에서 수술 후 자궁경부 세포진 검사와 질확대경 검사는 재수술 결정에 도움이 될 수 있다고 하였다.¹⁶

Paraskevaïdis 등은 123명의 환자를 대상으로 조사한 결과 고위험 인유두종 바이러스 감염만이 수술 후 재발에 관여하였으며(OR 52.7, $p < 0.001$) 자궁경부 세포진 검사의 이상소견과 양성 절단면은 재발과의 유의한 상관관계는 없었다고 발표하였다(OR 2.5, $p > 0.05$ 및 OR 1.4, $p > 0.05$).⁵ 그렇지만 본 연구에서는 수술 후 인유두종 바이러스 감염이 지속되었을 때 재발과 유의한 상관관계가 있었고 절단면 양성으로 판정된 경우 역시 재발과 상관관계가 뚜렷한 것으로 조사되었다.

절단면의 상태가 잔존 병변의 예측 인자로 여겨지지만,^{5,9,14} Alonso 등에 의하면 63.6%의 양성 절단면을 가진 환자에서 재발이 없었으며, 이와 반대로 11.8%의 음성 절단면을 가진 환자에서 재발하였다고 보고하였다.¹⁷ 이를 뒷받침하는 가설이 Lapaquette 등에 의해 제안되었는데, 그는 절단면이 양성인 경우에도 자연적인 회복과 수

술 후 발생하는 조직 괴사 또는 염증 반응으로 남은 경계부위 조직의 병변이 파괴된다고 하였다.¹⁸

또한 조직의 절단면이 음성이더라도 반드시 잔여 병변이 없는 것이 아니기 때문에 철저한 추적 검사가 필요하다. 특히 Kolstad 등에 따르면 자궁 경부 병변이 적절하게 치료된 경우에 최소 10년 이상 환자를 추적 관찰하였을 때 2%에서 침윤암으로 진행할 가능성이 있다고 주장하면서, 한번 자궁 경부에 병변이 있었던 환자는 최소 10년 이상 주의 깊게 추적 관찰하는 것이 중요하다고 하였다.¹⁹

고위험 인유두종 바이러스에 감염된 여성에서 출산력과 자궁경부암 발생과의 의미있는 상관성은 여러 연구에서 발표되었다.²⁰⁻²² 이는 임신 마지막 삼분기에 자궁경부 변형대의 노출이 고위험 인유두종 바이러스에 직접 노출되는 상태가 되는 것으로 설명할 수 있다.²³ Jansen 등은 원추절제술 후 절단면 양성인 경우에서 재발이 젊은 여성에서 유의하게 증가한다고 하였고,¹⁴ Alonso 등과 Schermerhorn 등은 환자의 나이는 재발과 연관이 없다고 하였다.^{17,24} 그러나 Chao 등은 환자의 연령이 높을수록 고등급 상피내 종양의 치료 후 재발률이 더 높을 것이라고 제안하였다.⁷ 본 연구에서는 45세 전후를 기준으로 하였을 때 나이와 원추절제술 후 재발과는 유의한 상관관계가 없었지만 연령에 따른 비교위험도는 1.149 ($p = 0.042$)로 연령 증가 자체도 위험요인으로 생각된다. 따라서 연령이 높아지면서 자궁경부 내전이 일어나는 것을 감안한다면 수태력 보존이 요구되지 않는 나이의 환자라면 자궁경부 변연부를 충분히 절제하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

고위험 인유두종 바이러스 검사는 자궁 경부 세포 검사에서 비정형 편평 상피 세포나 저등급 상피내 병변이 나오는 경우 숨겨진 고등급 상피내 병변이 있는지 알아보기 위해 질 확대경이나 조직검사의 적응증이 되는지를 판단하는데 사용할 수 있다. 고위험 인유두종 바이러스 검사의 민감도는 55-93% 정도인 것으로 알려져 있으며 원추절제술 후 시행할 경우 잔류 병변에 대한 민감도 및 음성 예측률이 높아 원추절제술 후 추적 관찰에 유용하게 이용된다.^{25,26} 본 연구에서도 자궁경부 원추절제술 후 재발을 예측하는 민감도가 100%, 음성 예측률이 100%로 조사되었으며 이는 이번 연구의 대상수가 작았지만 주목할 만한 결과로 생각된다.

Houfflin 등은 205명의 환자를 대상으로 한 연구 결과에서 수술 전후의 고위험 인유두종 바이러스 감염간에는 상관관계가 없고 수술 전의 고위험 인유두종 바이러스 감염과 재발 사이에도 상관관계가 없지만 수술 후의 고위험 인유두종 바이러스 감염 양성은 재발과 유의한 상관관계가 있다고 발표하였다($p < 0.05$).⁹ 본 연구에서 수술 전의 고위험 인유두종 바이러스 감염 양성은 비교 위험도가 3.824 ($p=0.322$)로 측정되었으며 수술 후의 감염 양성은 비교 위험도가 23.579 ($p=0.004$)로 높게 나왔다. 이러한 상반된 결과에도 불구하고 대다수의 연구 결과에서는 원추절제술 후 고위험 인유두종 바이러스 감염이 발견되는 것은 재발의 요인으로 여겨진다고 발표되고 있다.

따라서 Nagai 등은 원추절제술 후 계속해서 고위험 인유두종 바이러스 감염이 있는 환자에서는 끊임없는 추적관찰을 해야 한다고 하였다.²⁷

또한 본 연구에서는 고위험 인유두종 바이러스 정량검사(HC II test)를 시행하였으며 RLU/CO 값의 증가가 있을 때 유의하게 재발이 많음을 알 수 있었다. 따라서 수술 후 HC II test를 시행하였을 때 viral load의 증가를 보이는 환자군에 대하여는 보다 철저한 추적 관찰이 필요하다.

이상의 결과로 볼 때 자궁경부 원추절제술 후 자궁경부 병변의 재발은 절단면이 양성으로 나온 군이 절단면 음성인 군보다 많이 재발함을 알 수 있었다. 그리고 원추절제술 실시 후 자궁경부 세포진 검사와 고위험 인유두종 바이러스 감염 검사에서 이상 소견을 보인 경우 병변의 재발률이 높음을 알 수 있었다.

본 연구에서는 대상군의 범위를 자궁경부 상피내암으로 진단받은 환자를 대상으로 하였고 모든 환자를 대상으로 방문 시마다 자궁경부 세포진검사 및 고위험 인유두종 바이러스 정량검사를 시행하지 못한 것이 한계라 여겨지며 향후 자궁경부 이형성증으로 진단받은 환자까지 대상군을 넓힌 연구가 필요하다고 사료된다.

2003년 1월 1일부터 2005년 12월 31일까지 고려대학교 안산병원 산부인과에서 자궁경부 원추절제술을 시행한 후 자궁경부 상피내암으로 진단된 환자를 대상으로 후향적으로 연구를 시행하였다. 수술 전후에 자궁경부 세포진 검사 및 Hybrid capture II test를 시행하여 HPV DNA load를 반영하는 RLU/CO 값을 구할 수 있었으며,

병리학적으로 절단면의 상태를 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 수술 후의 병리학적으로 절단면 양성인 경우가 가장 유의하게 재발을 예측할 수 있었다.
 2. 수술 후 Hybrid capture II test를 통한 RLU/CO 값의 상승은 재발을 예측하는데 사용될 수 있었다.
 3. 환자의 나이와 산과력은 자궁경부 원추절제술 후 재발을 예측하는데는 통계학적으로 유의성이 없었다.
 4. 수술 후 절단면의 상태와 수술 후의 자궁경부 세포진검사 및 HPV test 모두에서 높은 특이도와 음성 예측률을 보였지만 상대적으로 낮은 양성 예측율을 보였다.
- 결론적으로 자궁경부 원추절제술 후 자궁경부 상피내암으로 진단되었을 때 외래에서 추적 관찰을 하는 동안 절단면 양성인 경우와 HPV DNA load가 높은 경우 재발의 위험도가 증가할 것으로 생각되어 보다 적극적인 검사와 치료가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. IARC (International agency for research on cancer). Cancer incidence in five continent. IARC Sci Publ 2002; 155: 1-781.
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. CA cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
3. 대한산부인과학회. 한국 여성의 부인암 등록사업 조사보고서(2002.1.1.-2002.12.31.). 대한산부회지 2004; 47: 1029-70.
4. Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: Defining progression and its consequences. Clin Obstet Gynecol 2000; 43: 352-62.
5. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2001; 98: 833-6.
6. Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. Int J Gynecol Obstet 2000; 68: 25-33.
7. Chao A, Lin CT, Hsueh S, Chou HH, Chang TC, Chen MY, et al. Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1046-51.
8. Jain S, Tseng CJ, Homg SG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following-conization of the cervix uteri. Gynecol Oncol 2001; 82: 177-80.
9. Houfflin DV, Collinet P, Vinatier D, Ego A, Dewilde A, Boman F, et al. Value of human papillomavirus testing

- after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 587-92.
10. Sarian LO, Derchain SF, Pittal Dda R, Morais SS, Rabelo-Snatos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Clin Virol* 2004; 31: 270-4.
11. Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendville W, Clinch J, Turner MJ. Persistent intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 419-22.
12. Benchimol Y, Mergui JL, Uzan S. The role of viral HPV testing in post-operative follow-up. *HPV handbook. Current evidence-based applications*. 1st ed. New York: Taylor and Francis; 2005.
13. Paraskevaidis E, Kichener H, Adonakis G, Parkin D, Lolis D. Incomplete excision of CIN in conization: Further excision or conservative management? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 53: 45-7.
14. Jansen FW, Trimpos JB, Hermans J, Fleuren GJ. Persistent cervical intraepithelial neoplasia after incomplete conization: Predictive value of clinical and histological parameter. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 270-4.
15. Buxton EJ, Luesley DM, Wade-Evans T, Jordan JA. Residual disease after cone biopsy: Completeness of excision and follow-up cytology as predictive factors. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 529-32.
16. Narducci F, Occelli B, Boman F, Vinatier D, Leroy JL. Positive margins after conization and risk of persistent lesion. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 311-4.
17. Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 631-6.
18. Lapaquette TK, Dinch TV, Hanngin EV, Doherty MG, Yandel RB, Buchanan VS. Management of patients with positive margin after cervical conization. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 440-3.
19. Kolstad P, Klem V. Long-term follow up 1121 cases of carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 125-9.
20. Hernandez-Hernandez DM, Ornelas-Bernal L, Guido-Jimenez M, Apresa-Garcia T, Alvarado-Cabrero I, Salcedo-Vargas M, et al. Association between high-risk human papillomavirus DNA load and precursor lesions of cervical cancer in Mexican women. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 310-7.
21. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093-101.
22. Parazzini F, Catenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Bolis G. Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women. *Br J Cancer* 1998; 77: 838-41.
23. Palle C, Bangsbo S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 306-10.
24. Schermerhorn TJ, Hodge J, Saltman AK, Hackett TE, Sprance HE, Harrison TA. Clinicopathologic variable predictive of residual dysplasia after cervical conization. *J Reprod Med* 1997; 42: 189-92.
25. Kalman RH, Adam E. Is human papillomavirus testing of value in clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1049-53.
26. Lin CT, Tseng CJ, Lai CH, Hsueh S, Huang KG, Huang HJ, et al. Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in prediction of residual disease in subsequent hysterectomy specimen. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 940-5.
27. Nagai Y, Machama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: Is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000; 79: 294-9.

Significance of HPV viral load for prediction of recurrence after treatment in patients with carcinoma in situ of cervix

Hong Gil Sun, Young Sun Yoon, Nan Hee Jeong, Tak Kim, Hai Joong Kim, Kyu Wan Lee, Nak Woo Lee

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Korea University, Ansan, Korea

Objective : The purpose of this study is to verify association between HPV viral load and recurrence after conization and analyse clinicopathological characteristics in patients with carcinoma in situ of cervix.

Methods : We reviewed the chart of 154 women with carcinoma in situ who underwent conization from January 2003 to December 2005. Pap smear and high risk HPV test was performed before treatment and colposcopic examination with biopsy was performed in necessary. After operation, repeated Pap smear and quantitative high risk HPV test (Hybrid capture II test, HC II) were performed in three month after conization for recurrence of disease. We studied the medical records of the patients, analyzed demographic characteristics and conducted the correlation between the prognostic factors of the age, parity, presence of high risk HPV infection before and after the operation, existence of invasion of resection margin after conization and remaining or recurrent lesions.

Results : Positive of cone margin showed significantly high recurrence rate than negative cone margin ($p < 0.05$). And posttreatment HPV viral load was significantly higher in recurrent patients ($p < 0.05$). But initial Pap smear, age and parity has not shown in difference.

Conclusion : We can conclude that a clear association between positive cone margin, high HPV viral load and recurrence of disease after conization. A patient with positive resection margin after or high viral load after conization should be evaluated and treated aggressively.

Key Words : CIS, Cone margin, HPV viral load, Recurrence
