

인간 유두종 바이러스 감염을 참조한 자궁경부암 전구병소의 새로운 분류

가톨릭 의과대학 산부인과학교실

박종섭 · 김승조

I. 서 론

침윤성 자궁경부암 및 암 전구병소 조직에서 지난 10여년 동안 수없이 행하여진 연구결과는 80~90%의 빈도에서 human papillomavirus(이하 HPV)의 존재를 증명하였고^{1,2)}, 암 유발 과정에서 특정 바이러스 아형과 자궁경부조직세포와의 관계를 쉽게 연관지을 수 있게 되었다^{3,4)}. 각 아형 바이러스 생성물질의 다양한 작용기전에 대한 이해와 아울러 HPV의 종류와 연관된 암전구병소의 병리 조직학적 관찰은 기존의 분류법을 필연적으로 다시금 생각해 하였다.

Papanicolaou Class System으로 대변되던 자궁경부 세포진(cervical cytology)에 HPV의 존재를 병리학적, 분자생물학적인 방법으로 밝히고, HPV 감염의 임상적 의미를 도입한 Bethesda Cytologic Diagnosis System⁵⁾을 소개하여 자궁경부암 전구병소의 진단과 치료에 새로운 의미를 부여하고자 한다.

II. 본 론

1. HPV의 생활사(HPV life cycle)

Papovavirus 계열에 속하는 HPV는 7,900 염기의 이중 원형 DNA로 구성되어 있으며, 현재까지 60여종의 아형중에서 20종류가 여성 생식기에서 분리되었다. Open reading frame(이하 ORE)라 일컫는 특정 DNA 부분은 바이러스의 기능을 조절하는 단백질을 생성

하는 early (E) genes와 바이러스 구조와 형성에 관여하는 단백질을 책임지는 late (L) genes, 이외에 long control region (LCR), noncoding region (NCR) 또는 upstream regulatory region (URR)이라 하는 RNA 합성을 시작하는 (promoters), 전사(transcription)를 조절하는 (enhancers & repressors) 부분들로 구성되어 있다.

HPV의 생활사는 자궁경부 편평상피세포의 분화과정과 밀접히 연계되어 있다 (Fig. 1). 성적 접촉에 의해 자궁경부상피 기저세포층에 HPV가 감염되어 잠복 바이러스감염(latent viral infection)이나 적극적인 자가 복제(self replication)상태에서 세포의 분열 또는 증식과 함께 공존한다. 바이러스 유전인자가 체세포의 염색체 외부에서 episome상태로 복제되면, 바이러스 증식이 세포의 분화과정과 비례하여 증가되면서 정상적인 바이러스 생활사가 유지된다⁶⁾. 어느 특정한 경우에 E1-E2 ORF의 일부분이 결손되면서 체세포 염색체와 융합(integration)되면^{7,8)}, 바이러스의 구조 단백질을 책임지는 mRNA를 생산하는 전사 과정이 불가능해지며, 체세포의 악성화 기전에 관여하는 단백질의 형성을 책임지고 있는 E6-E7 ORF의 억제 조절을 잃어 세포는 악성화 변성이 유발된다^{9,10)}. 그러나 체세포 염색체내 바이러스 융합이 침윤성 자궁경부암 조직내에서 항상 발견되는 것은 아니므로, 바이러스와 체세포간의 생성 물질들과 내적, 외적 요인들의 다양한 생물학적 작용 기전이 악성화 과정에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

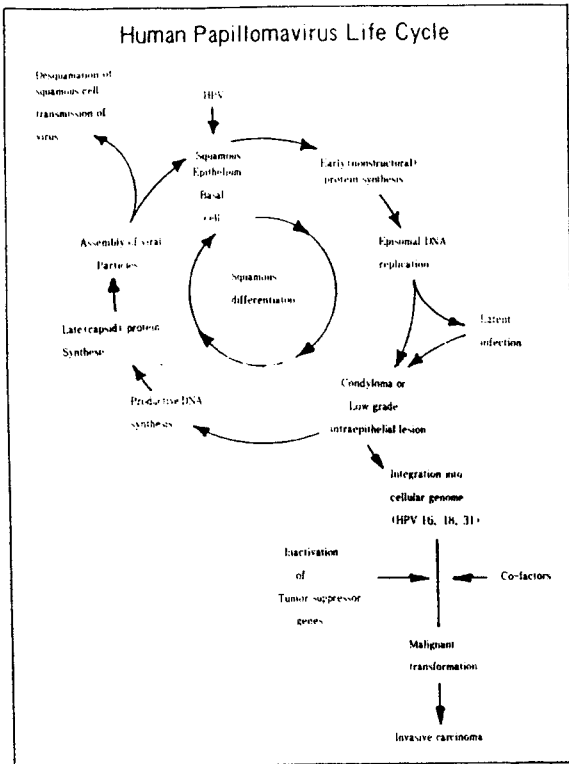


Fig. 1. Stages of HPV infection depicted in the outer circle are linked to squamous differentiation shown in the inner circle.

2. 암 전구병소의 형태학(Morphology of preinvasive lesion)

자궁경부의 경도 이형증(mild dysplasia or cervical intraepithelial neoplasia I : CIN I)은 상피세포 기저층의 경미한 증식과 핵 이형(nuclear atypia)과 koilocytosis로서 형태학적인 특징을 규정할 수 있다¹¹⁻¹³⁾.

Koilocytosis는 핵 크기의 증가, 염색질의 농축 및 변성, 핵막의 불규칙성과 세포질의 괴사 결과인 핵 주위 공동(perinuclear halo)을 보이는 세포를 일컬으며, 이러한 변화는 condyloma accuminatum과 CIN I의 고도로 분화된 표피 세포층에서 세포의 분화 정도와 비례하여 증가하며, HPV mRNA와 DNA의 존재를 in situ hybridization 방법^{14,15)} HPV 구조 단백질을 면역조직 염색법¹⁶⁾으로 발견할 수 있다. 핵의 다양화(nuclear pleomorphism), 위축과 표피층의 각질화 비후(hyperkeratosis), 유두상 돌출과 혈관의 증식등이 병리조직학적 특징으로 나타나며, 질 확대경 소견상 백색 상피, 점상 변화, 모자이크 형태 및 비정상 혈관들로 진단할 수 있다.

중등도 이형증(moderate dysplasia : CIN 2), 중증 이형증(severe dysplasia) 및 상피내 종양(carcinoma in situ) (CIN 3)은 CIN I의 연속적인 개념인 형태학적 변화로서 임상적으로 또는 조직 병리학적으로 인식되어 왔다. 그러나 CIN I은 상피세포의 비정상적인 분화, koilocytosis의 증가로 특징지을 수 있고, CIN 2와 CIN 3 조직은 상피세포층이 미분화된 비정상 기저세포층으로 대체되고, 분열세포(mitotic cell)의 증가로서 구별된다(표 1).

표 1. Features of Low-and High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions

Feature	Low-Grade SIL (CIN 1)	High-Grade SIL (CIN 3)
Koilocytosis	Present	Usually absent
Abnormal mitoses	Rare	Frequent
Ploidy	Frequently diploid	Diploid or aneuploid
HPV		
Type	Over 20 types*	Mostly 16, 31, 33, 35
Capsid antigen	Present (30-50%)	Rare
Oncogenic potential	Low	High

* 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58,

Abbreviations: CIN, cervical intraepithelial neoplasia; SIL, squamous intraepithelial lesion.

3. HPV 감염과 자궁경부암의 병인론 (Pathogenesis of HPV infection and cervical neoplasia)

침윤성 자궁경부암이 암 전구병소로부터 진행되는 사실은 역학적 조사와 병리학적 연구로 알려져 왔으며, 분자생물학적인 분석에 의하면, 대부분의 경우에서 동일 환자의 암 전구병소와 침윤성 조직에서는 동일 종류의 HPV가 동일한 생물학적 특성을 간직한 형태로 발견됨을 밝힐 수 있었다^{17,18}.

원래는 자궁경부 상피 이행증과 상피내암은 서로 다른 두가지의 병소로서 인식되었었다. 전자는 비정상적인 미성숙 기저세포층의 상피내 포함 범위로 결정되었고, 후자는 상피세포의 성숙도가 완전히 소실되어, 상피층이 진성 암 조직으로 대치된 상태를 뜻하였다. 자궁경부암 전구병소의 전향적인 임상 추적 연구결과에서 상피내암의 경우는 거의 침윤암으로 진행되었고, 상피 이행증은 정상화되거나, 정도의 쇠퇴를 보이는 증례들이 자주 보고되었다^{19,20}. 근래에 Richardt²¹에 의해 주창된 CIN 분류는 비정상적인 미성숙 기저세포층의 상피내 대치정도에 따라 CIN 1, CIN 2, CIN 3로 나누었고, CIN 3 병소는 중증 상피 이행증과 상피내암을 함께 포함시켰다.

자궁경부의 암 전구병소와 침윤암 조직의 80~90%에서 HPV의 존재가 DNA 교잡법(Southern hybridization)에 의해 증명되었다^{24,22}. Condylomata accuminata 조직의 70~90%에서는 HPV-6형과 -11형이 발견되며, 침윤암 조직에서는 HPV-16형이 과반수 이상에서 나타나는 비교적 일률적인 분포도를 보이고 있으나, 암 전구병소에서는 20여종의 HPV 형이 모두 발견되고 있다. CIN 1으로 표현되는 초기 병변에서는 상기의 HPV들이 편평 화생(squamous metaplasia) 과정에서 편평-원주 상피 접합부의 세포에 감염되어 바이러스의 생성, 복제, 전파 능력을 가진 완전한 생활사를 보이며, 이는 바이러스의 막 구성 단백질을 면역 조직 화학법으로 찾고, 전자현미경으로 성숙된 바이러스 입자들을 발견함으로써 증명할 수 있었다. 또한, 상피 이행증의 정도가 심해질수록 HPV-16형

의 발견빈도는 증가하며, CIN 1에서 20%, CIN 2에서 40%, CIN 3에서 66%로 나타난다. 이와는 반대로 HPV-6형과 -11형은 CIN 1에서 15%, CIN 2에서는 아주 적은 빈도로, CIN 3와 침윤암에서는 거의 발견되지 않는다. 즉 CIN 1에서는 다양한 HPV형이 발견되나, CIN 2와 CIN 3에서는 발견되는 HPV의 80%가 HPV-16형인 균일한 양상을 보인다. 따라서 바이러스 검사결과에 의하여도 자궁경부암 전구병소를 저위험군(low grade lesion : CIN 1)과 고위험군(high grade lesion : CIN 2 & 3)으로 구분할 수 있다.

CIN 2, 3와 침윤암 조직에서 주로 발견되는 HPV-16, -18형과 비교적 적은 빈도인 HPV-31, -33, -35형의 특정한 아형은 대개 체세포 유전인자에 융합되어, 악성화 변성 능력을 가진 단백질을 생산하는 E6-E7 ORF mRNA의 전사능력의 억제 효과가 불가능케 되고, 바이러스 형성 단백질을 책임지는 L1-L2 ORF의 전사 기능도 소실된다. 이와 같은 바이러스와 체세포 염색체간의 융합은 모든 경우의 자궁경부암 조직에서 HPV의 감염과 연관되어 나타나는 것은 아니므로, 악성화 변성의 절대적인 단독 원인 기전은 아니라고 밝혀지고 있으나, 여러 병원체들의 복합 감염^{23,24}, 흡연²⁵, 호르몬 체제^{26,27}, 면역기능의 악화²⁸, 암 유전인자(oncogene)들의 과잉 표현^{29,30}, P53³²와 Rb³³ 유전인자 등의 종양 억제 유전인자(tumor suppressor gene)의 비활성화 등의 내외인자들의 복합 과정으로 유발된 유전인자의 변이는 세포의 악성화 변성을 실험적, 논리적으로 증명할 수 있었다. HPV-16형과 -18형은 침윤성 자궁경부암 조직의 약 70%에서 발견되는 주요 HPV 종류이나, HPV-18형은 HPV-16형과 명확히 다른 특성을 보여주고 있다^{34,35}. 예를 들면, HPV-18은 침윤성 조직의 20%에서 추출되나, 암 전구병소에서는 CIN 1의 몇 예를 제외하면 거의 발견하기 어렵다. 이는 HPV-18과 연관된 병소는 침윤암으로 빠른 진행을 하거나, CIN 1과 같이 경한 병소에서 직접 기저막을 침범할 수 있다는 가설을 주장할 수 있다. FIGO 분류 임상기 Ib 환자의 암 조직중 임상적인 빠른 진전과 높은 빈도의 재발로 예후가 나쁜 경우로 알려진 젊은 여성과 미성숙

분화(poorly differentiated) 세포형, 선암(adenocarcinoma), 소형 세포종양(small cell carcinoma)에서 발견되는 가장 높은 빈도의 바이러스이며, 생물학적으로 언제나 체세포 염색체와 융합된 상태에서 존재하는 가장 고위험도의 악성화 가능성이 내재하는 HPV 아형으로 알려지고 있다.

4. 암 전구병소의 새로운 조직학적 분류 (New histologic classification of preinvasive lesion)

지금까지 대부분의 의료기관에서 자궁경부 및 질 부 도말 세포진(cytology)으로 사용되고 있던 “Papanicolaou Class System”을 대체하기 위하여, 최근 “Bethesda System for Cytology”이라는 분류를 임상적, 생물학적 개념을 도입하여 새로이 규정하여, 일부의 부인과 병리학자, 세포학자 및 종양 전문의사들에게서 통용되고 있다(표 2).

과거 형태학적 구분에 의해 네 종류(상피 이형증/상피내암) 또는 세 종류(CIN)로 분류되었던 암 전구병소를 1988년 미국 NIH(Bethesda)에서 권위가 있는 병리학자 및 세포학자들이 모여 새로운 분류법으로 저위험군(low-grade)과 고위험군(high-grade) 편평상피내 병소(squamous intraepithelial lesion; SIL)로 나누었다. 이 분류법은 암 전구병소의 생물학적 특징, HPV의 분포도, 임상적 진단 및 치료에 대한 개념을 조직 병리학적 분류법에 적용시켰다. 저위험군 편평상피내 병소(low-grade SIL; CIN 1)는 20종류의 HPV 감염이 모두 발견되는 병변으로 세포의 분화 정도와 비례하여 나타나는 HPV DNA와 mRNA의 증가를 생화학적, 병리학적 연구로서 관찰할 수 있고, 고위험군 편평상피내 병소(high-grade SIL; CIN 2 & CIN 3)에서는 주로 HPV-16형이 발견되며, 체세포의 염색체와 융합되어 체세포의 분열과 연관이 되거나, episome 상태로 세포내에서 바이러스가 자가복제되는 독립적인 생활사를 갖는다. 간혹, 예상을 할 수 없는 특별한 경우도 있지만, 저위험군 병소 환자의 대부분은 병변의 정도가 쇠퇴하거나, 지속적인 경향을

보이는 반면, 고위험군 병소를 가진 환자들의 대부분의 경우에는 침윤암으로 진행된다. 따라서, 저위험군 병소는 생검 및 관찰을 하며 임상 추적을 하거나, 근처 수술을 시행할 지는 치료 의사의 주관적인 방침에 의하여 정할 수 있다. 고위험군 병소는 근처적 방법으로 거의 예외없이 시행되어야 하며, 병리학적으로 완전한 병소의 절제와 기저막하 미세 침윤(microinvasion) 여부를 꼭 확인하여야 한다. Bethesda 세포진 분류법은 자궁경부 조직의 병리학적인 분류법으로도 공통적으로 사용될 수 있다. 새로운 분류법은 HPV 감염상태와 암화(carcinogenesis) 기전을 생각하게 하며, 신생물(neoplasia)이라는 용어 대신에 사용하는 병소(lesion)라는 단어는 특히 저위험군 병소에서 거의 발병이 가능성이 없는 침윤암에 대한 연상을 줄일 수 있다는 의미도 있다.

표 2. The 1988 Bethesda System for Reporting Cytological Diagnoses of Squamous Cell Abnormalities

Atypical squamous cells of undetermined significance
Squamous intraepithelial lesion(SIL)
Low-grade SIL, encompassing:
Cellular changes associated with HPV
Mild dysplasia/CIN 2
High-grade SIL, encompassing:
Moderate dysplasia/CIN 2
Severe dysplasia/CIN 3
Carcinoma in situ/CIN 3
Squamous cell carcinoma

5. Bethesda 세포진 분류법의 문제점

1988년 미국 National Cancer Institute에서 있었던 Cervical/Vaginal Cytology Workshop에서 “Bethesda System”으로 제정되어, the International Academy of Cytology에서 상기와 같은 이유들로 인하여 사용되어 지기를 권유하였다. Papanicolaou 분류법(I-V)의 숫자는 조직학적 진단 용어와는 일치하지 않는 문제점이 있고, 가검물의 정확한 진단 구분이 어려운 경우

(즉, 경증, 중등도, 중증 이형증 및 상피내암의 네 가지 또는 세 가지의 CIN 분류)에 low grade와 high grade SIL로 크게 대별하여 줄 수 있다는 장점이 있다. 따라서, 병리 세포 학자들 사이에서도 차이가 많았던 동일한 조직 또는 세포진의 진단명을 비교적 일치시킬 수 있는 가능성이 있다.

그러나 low grade SIL에 속하는 koilocytosis는 HPV의 감염을 의미하는 소견으로 세포의 일반적인 염색성 변화와 구별이 어려울 경우가 있으므로, 가끔 과잉 진단 평가되는 경우가 있다. 또한 high grade SIL의 중등도 이형증의 경우는 병소의 자연 쇠퇴를 보이는 경우도 간혹 있다. HPV DNA 검색법이 병인론과 연구 과제로서 관심을 많이 가질 수 있는 부분이나, 아직은 검사법의 복잡성, 경제성의 문제가 있으며, HPV 존재의 의미를 치료법의 결정이나 예후의 판정에 이용하는 것에는 어렵다.

일반적으로 Bethesda 분류법은 병리학자와 세포학자들에 의해 선호되고 있으며^{36,37)}, 과거의 분류법에 익숙하여진 임상 의사들에서는 일반적으로 새로운 개념의 변화를 수용하고 싶지 않고, 이러한 변화가 진단과 치료의 절대적인 도움을 주고 있지 않다는 의미에서 아직도 기존의 분류법을 유지하기를 원하는 의사들의 의견도 크게 나타나고 있다³⁸⁾.

III. 결 론

자궁경부와 암 전구병소와 HPV 감염의 밀접한 연관은 과거 수많은 역학, 병리학, 분자생물학적 연구들에 의하여 밝혀졌다. Flat condyloma와 경증상피 이형증을 일컫는 저위험군 편평 상피내 병소(low-grade SIL; CIN 1)와 중등도와 중증의 상피 이형증을 뜻하는 고위험군 편평 상피내 병소(high-grade SIL; CIN 2 & 3)에서는 각각 다른 종류의 HPV 분포 양상을 보이며, 바이러스 생활사의 생물학적 특성과 암 유발 능력에도 명백한 차이점을 나타냈다. 20여종의 바이러스가 발견되는 저위험군 병소에서는 체세포의 분열과 비례하여 자가 복제 능력이 증가되는 바이러

스의 군집이 상피층의 고도로 분화된 세포들에서 koilocytosis, dyskaryosis라고 하는 HPV에 감염된 특징적인 병리학적 소견을 보이게 된다. 고위험군 병소는 조직학적으로 상피세포의 성숙도가 거의 소실되어 있으며, 매우 제한된 HPV 종류인 HPV-16, -31, -33, -35형들이 체세포 유전인자가 융합된 상태로 존재하여 악성화 변성 기전을 유발하게 된다.

일반적인 종양 DNA, RNA 바이러스들과 비교적 유사한 기전으로 특정한 종류의 HPV형이 자궁경부암 전구병소의 생성과 암화 과정에 결정적인 역할을 하지만, Southern blot hybridization, in situ hybridization, polymerase chain reaction 등의 첨단적인 방법으로 조직내 HPV 존재의 여부를 밝혀, 임상적인 진단과 치료 과정에 그 의미를 부여하여 일상적인 임상 검사로서의 효용 가치는 아직도 대부분의 부인암 전문 의사들에서 부정적인 견해가 압도적이며 커다란 논란의 대상이 되고 있다.

참 고 문 헌

1. Zur Hausen H: Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understanding the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 1989;49:4677-4681
2. Shah KV, Howley PM: Papillomaviruses. In: Fields BN, Knipe DM ed. *Virology*. New York, Raven Press Ltd. 1990; 1651-1675
3. Reid R, Greenberg M, Jensen AB, et al.: Sexually transmitted papillomaviral infections. I. The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:212-222
4. Lorincz AT, Temple GF, Kurman RJ, Jensen AB, Lancaster WD: Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. *J Nat Cancer Inst* 1987;79: 671-677
5. National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. *JAMA* 1989;262:931-934
6. Schwarz E, Durst M, Demankowski C et al.: DNA sequence

- and organization of genital human papillomavirus type 6b. *EMBO J* 1983;2:2341-2348
7. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L et al.: Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical cancer cells. *Nature* 1985;314:111-114
8. Baker CC, Phelps WC, Lindgren V, Braun NJ, Conda MA, Howley PM: Structural and transcriptional analysis of human papillomavirus type 16 sequences in cervical carcinoma cell lines. *J Virol* 1987;61:962-971
9. Phelps WC, Yee CL, Munger K, Howley PM: The human papillomavirus type 16 E7 gene encodes transactivation and transformation functions similar to adenovirus E1A. *Cell* 1988;539-547
10. Wadanabe S, Kanda T, Yoshiike K: Human papillomavirus type 16 transformation of primary human embryonic fibroblasts requires expression of open reading frames E6 and E7. *J Virol* 1989;63:29-43
11. Koss LG, Durfee GR: Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix. Cytologic and pathology study. *Ann NY Acad Sci* 1956;63:1245-1261
12. Meisels A, Fortin R: Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976;20:505-509
13. Meisels A, Fortin R: Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol* 1977;21:379-390
14. Stoler MH, Broker TR: In situ hybridization detection of human papillomavirus DNAs and mRNAs in genital condyloms and a cervical carcinoma. *Human Pathol* 1986;17:1250-1258
15. Park JS, Kurman RJ+, Kessiss TD, Shah KV: Comparison of peroxidase labeled DNA probes with radioactive RNA probes for detection of human papillomaviruses by in situ hybridization in paraffin sections. *Mod Pathol* 1991;4:81-85
16. Kurman RJ, Jensen AB, Lancaster WD: Papillomavirus infection of the cervix. II. Relation to intraepithelial neoplasia based on the presence of specific viral structural proteins. *Am J Surg Pathol* 1983;7:39-52
17. Reid R, Crum CP, Herschman BR et al.: Genital warts and cervical cancer. III. Subclinical papillomaviral infection and cervical neoplasia are linked by a spectrum of continuous morphologic and biologic change. *Cancer* 1984;53:943-953
18. Fuchs PG, Girardi F, Pfister H: Human papillomaviruses DNA in normal, metaplastic, preneoplastic, and neoplastic epithelia of the cervix uteri. *Int J Cancer* 1988;41:41-45
19. Fox CH: Biologic behavior of dysplasia and carcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 1967;99:960-972
20. Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V: Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1983;61:609-614+
21. Richart RM: Colpomicroscopic studies of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1966;19:395-376
22. de Villiers EM, Wagner D, Schneider A, et al.: Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology. *Lancet* 1987;2:703-706
23. Vonka V, Kanka J, Roth Z: Herpes simplex type II and cervical neoplasia. *Adv Cancer Res* 1987;48:149-191
24. Geder L: Oncogenic properties of human cytomegalovirus. In Rapp F ed. *Oncogenic Herpesvirus*, Vol 2, Boca Raton, Florida, CRC Press, 1980;47-60
25. Buckley JD, Harris RW, Doll R: Case control study of the husbands of women with dysplasia and carcinoma of the cervix uteri. *Lancet* 1981;II:1010-1012
26. Forsberg JG: Developmental mechanism of estrogen-induced irreversible changes in the mouse cervicovaginal epithelium. *Natl Cancer Inst Monogr* 1979;51:41-56
27. Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D: Neoplasia of the cervix uteri and contraception: a possible adverse effect of the pill. *Lancet* 1983;II:930-934
28. Reid TMS, Fraser NG, Kernohan IR: Generalized warts and immune deficiency. *Br J Dermatol* 1976;95:559-564
29. Durst M, Croce CM, Gissmann L, et al.: Papillomavirus sequences integrate near cellular oncogenes in some cervical carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:1070-1074
30. Matlashewski G, Scheider J, Banks L, et al.: Human papillomavirus type 16 DNA cooperates with activated ras in transforming primary cells. *EMBO J* 1987;6:1741-1746
31. Riou G, Barrois M, Le MG, et al.: C-myc proto-oncogene

- expression and prognosis in early carcinoma of the uterine cervix. *Lancet* 1987;7:761-763
32. Werness BA, Levin A, Howley PM: Association of human papillomavirus type 16 and 18 E6 protein with p53. *Science* 1990;248:76-79
33. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E: The human papillomavirus 16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243:934-937
34. Barnes W, Delgado G, Kurman RJ, et al. : Possible prognostic significance of human papillomavirus type in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1988;29:267-276
35. Walker J, Bloss JD, Liao SY, et al. : Human papillomavirus genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989;74:781-785
36. Richart RM: A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990;75:131-132
37. Ambros RA, Kurman RJ: Current concepts in the relationship of human papillomavirus infection to the pathogenesis and classification of precancerous squamous lesions of the uterine cervix. *Semin Diag Pathol* 1990;7:158-172
38. Herbst AL: The Bethesda system for cervical/vaginal cytologic diagnoses: A note of caution. *Obstet Gynecol* 1990;76:449-450
-