

자궁경부 상피내 병변 환자에서 LEETZ 원추절제술 후 HPV DNA Test 추적 검사의 임상적 의의

김미향 · 이태화 · 오영림 · 이춘준 · 김원규

고신대학교 의과대학 산부인과학 교실

Clinical Significance of HPV DNA Test for Follow up of Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasm After LEETZ

Mi-Hyang Kim · Tae-Hwa Lee · Young-Lim Oh · Chun-Jun Lee · Won-Gyu Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Objective: This study was performed to investigate the clinical significance and timing of HPV test for follow up of patients after LEETZ treatment in CIN lesion

Methods: From January 2005 to December 2008, 105 patients with CIN were treated with LLETZ at Kosin university gospel hospital, Busan, Korea. After LEETZ, HPV test and Pap smear were done after 3months. Every HPV typing was done by HPV DNA chip.

Results: A total of 105 cases were enrolled in this study. There were 25 patients with CIN I, 38 with CINII, 42 with CINIII. Mean age was 41.95 years (range, 23-71 years) at the time of LEETZ. Positive HPV DNA was found about 72.4% before LEETZ procedure and subtype 16 was the most common type (10.5%), follow by subtype 18 (6.6%) and subtype 58 (6.6%). During follow up after LEETZ, 65.6% had negative result after 3 month, 72.1% after 6 month, 73.9% after 9 month, 77.1% after 12 month, 79.2% after 15 month, 79.6% after 18 month, and 80.4% after 24 month. There were 2 cases of abnormal pap smear among persistent positive HPV DNA cases and no abnormal pap smear results in negative HPV DNA cases during follow up.

Conclusion: Positive HPV DNA was found about 72.4% before LEETZ procedure and subtype 16 was the most common type (10.5%), follow by subtype 18 (6.6%) and subtype 58 (6.6%). We suggest that HPV DNA test is recommended per 6 Months, and close observation is recommended in persistent positive HPV DNA test cases.

Key words : HPV DNA test, Cervical Intraepithelial Neoplasm, LEETZ

서 론

자궁경부암은 선별검사가 있음에도 불구하고 아직까지 세계적으로 많은 발생률 및 사망률을 차지하고 있는 여성암이다. 최근 선진 국가들의 자궁경부암 발생률과 사망률은 상당히 감소하였으나 개발도상국에서는 여전히 높은 발생 빈도를 보인다. 통계청 자료에 의하면 한국에서도 자궁경부암은 지난 10년간 발생률은 감소하였지만 여성에서 발생하는 전체 암 중 자궁경부암의 발생 빈도는 5위를 차지하며 여성 생식기암 중에서 가장 흔한

암으로 보고된다.¹⁾ 자궁경부 상피내 병변의 조기 발견 및 치료를 통해 침윤성 자궁경부암을 예방할 수 있고, 조기 발견은 자궁경부암 환자의 생존과 예후에 결정적인 역할을 한다. 초기 자궁 병변인 경우 자궁 경부 원추 절제술과 같은 보존적 방법으로 진단 및 치료를 할 수 있고, 특히 임신을 원하는 가임기 여성에서는 보존적 치료가 권고되고 있다.²⁾ 특히 Large Loop Excision of the Transformation Zone (LEETZ)은 가장 흔한 원추절제술 치료방법이며, 전암 단계에서 시행할 경우 진단과 치료가 동시에 가능하며 시술법이 쉽고, 빠르고 간편하다.³⁾ 조직학적 진단을 정확하게 얻기 위해서 원추절제술을 할 때 병변을 완전히 절제해야 한다. 만약 불완전한 절제술을 시행할 경우 7-85%까지 남아있는 병변에서 재발하거나 침습적인 자궁경부암으로 진행할 수 있다.⁴⁾ 그러나

교신저자 : 김 원 규
주소 : 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 산부인과학교실
TEL : 051-990-6227 FAX : 051-244-6939
E-mail : kwg@ns.kosinmed.or.kr

경계부위에서 병변이 없을지라도 재발할 수 있으며, 새로운 바이러스의 감염이 가능하여 보존적 치료를 받은 환자 중 5-35%까지 재발을 하였다.^{4,6)} 따라서 경계부위의 병변유무만으로 재발여부를 예측할 수 없어 치료 후 자궁경부 상피내 병변(CIN) 재발에 대한 위험성을 예측할 수 있는 방법이 임상적으로 매우 필요하다.

자궁경부암의 발생에 가장 중요한 인자는 지속적인 고위험 인유두종 바이러스(human papillomavirus, HPV) 감염이다. 최근 자궁경부암 선별검사로서 HPV 검사가 중요한 방법으로 이용되고 있으며 자궁경부암 및 자궁경부 상피내 병변 환자의 75-100%에서 HPV 검출율이 보고되었다.⁷⁾ CIN 병변의 원추절제술 치료 후 2년 내에 대부분 negative HPV를 나타내지만⁸⁾ HPV는 여전히 남아 있거나 새로운 바이러스의 재감염이 있을 수 있으며,⁹⁾ 같은 HPV 아형이 지속적으로 남아있다면 남아있는 병변이 있거나 재발 가능성을 의심해 볼 수 있고, 새로운 아형이 발견 시 다른 아형의 재감염을 생각할 수 있다.¹⁰⁾ 본 연구에서는 CIN 병변에서 LEETZ 후에 CIN 재발에 대한 위험성을 예측하는 방법으로써 HPV 검사의 임상적인 의미를 알기 위해 CIN 환자 105명중 HPV 양성군 (76명)을 3개월 후부터 HPV 검사 및 자궁경부 세포진 검사(Pap smear)로 재발 여부 및 HPV 제거율을 추적 조사하였다.

연구대상과 방법

2005년 1월부터 2008년 12월까지 고신대학교 복음병원 산부인과에서 LEETZ로 치료받은 CIN 환자 105명을 대상으로 하였으며, 총 105명 중 CIN I은 25명 (23.8%), CIN II는 38명 (36.2%), CIN III는 42명 (40.0%)이었다. 본 연구에 참가한 105명의 환자 중 진단 당시 HPV 양성군이 총 76명(72.4%)이었고, 이 중 CIN I은 15명, CIN II는 24명, CIN III는 37명이었다. LEETZ를 받은 지 3개월 후 24개월 동안 HPV 검사와 Pap smear로 추적 관찰이 가능한 환자는 총 51명으로 CIN I은 10명, CIN II는 17명, CIN III는 24명이었다. 이들 추적 관찰이 가능한 HPV 양성군을 각각 LEETZ 후에 3개월 후 부터 HPV 검사 및 Pap smear로 HPV 제거율 및 이상 Pap 유무를 조사하였다. HPV 양성군 중 LEETZ 술후 추적 검사가 가능한 환자는 3개월째에는 32명이었고, 6개월에는 43명, 9개월에는 46명, 12개월에는 48명, 15개월에는 48명, 18개월에는 49명, 24개월에는 51명이었다.

Table 1. Initial human papillomavirus state in 105 cervical intraepithelial neoplasm.

Pathology	No	HPV (initial)		HPV type	No	%
		(+)	(-)			
CIN	105	76	29	16	8	10.5
				18	5	6.6
				58	5	6.6
				66	3	4
				31	2	2.6
				35	2	2.6
				54	2	2.6
				33	1	1.3
				45	1	1.3
				51	1	1.3
				52	1	1.3
				53	1	1.3
				56	1	1.3
				68	1	1.3
				16,18	1	1.3
				others*	41	54
CIN I	25	15	10	16	1	6.7
				18	1	6.7
				58	3	20.0
				45	1	6.7
				68	1	6.7
				others*	8	53.3
CIN II	38	24	14	16	4	16.7
				18	1	4.1
				66	2	8.3
				54	1	4.1
				53	1	4.1
				16,18	1	4.1
				others*	14	58.3
CIN III	42	37	5	16	3	8.1
				18	3	8.1
				58	2	5.4
				66	1	2.7
				31	1	2.7
				35	2	5.4
				33	1	2.7
				51	1	2.7
				52	1	2.7
				53	1	2.7
				56	1	2.7
				others*	20	54.1

* HPV 아형을 알 수 없는 경우나 저위험군인 경우

Table 2. Distribution of human papillomavirus subtypes in HPV positive group

Pathology	HPV high risk subtypes															Others* No	
	16	18	58	66	31	35	54	68	45	56	51	52	33	53	16,18		
CIN I	1	1	3					1	1							8	15
CIN II	4	1		2			1							1	1	14	24
CIN III	3	3	2	1	1	2				1	1	1	1	1		20	37
Total	8	5	5	3	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	42	76

* HPV 아형을 알 수 없는 경우나 저위험군인 경우

결 과

지난 4년 동안 본 연구에 총 105명의 환자가 참가하였으며, 이 중 CIN I은 25명 (23.8%), CIN II는 38명 (36.2%), CIN III는 42명 (40.0%)이었다. LEETZ 당시 평균 연령은 41.95세이며, 23세부터 71세까지 다양한 연령대였다. 본 연구에서 환자들의 진단 당시 HPV 양성군은 76명 (72.4%)으로 CIN I은 15명 (60.0%), CIN II는 24명 (63.2%), CIN III는 37명 (88.1%)이었다. 전체 환자 중 HPV 아형에서 가장 흔한 아형은 16번으로 전체 환자의 10.5%를 차지하였고, 다음으로 아형 18번 (6.6%), 아형 58번 (6.6%)의 순이었다.

CIN I 군에서는 가장 흔한 아형이 58번으로 20.0%를 차지하였고, 아형 16번, 18번, 45번, 68번이 각각 6.7%를 차지하였다. CIN II 군에서는 가장 흔한 아형이 16번 (16.7%)이었으며, 아형 66번 (8.3%)의 순이었다. CIN III에서는 아형 16번, 18번이 각각 8.1%로 가장 흔한 것으로 나왔고, 아형 58번 (5.4%) 35번 (5.4%)의 순이었다(table 1, table 2).

진단 당시 HPV 양성군인 76명중에서 LEETZ 3개월 후부터 24개월 내에 HPV 검사를 추적한 환자는 51명이었다. 3개월까지 추적 검사한 환자 32명 중 21명 (65.6%)이 음성으로 전환되었고, 6개월까지 추적 검사한 43명 중에서 31명 (72.1%), 9개월까지 추적 검사한 46명 중 34명 (73.9%), 12개월까지 추적 검사한 48명 중 37명 (77.1%), 15개월까지 추적 검사한 48명 중 38명 (79.2%), 18개월까지 추적 검사한 49명 중 39명 (79.6%), 24개월까지 추적 검사한 51명 중 41명 (80.4%)이 음성으로 전환되었다. CIN I은 24개월 동안 총 10명이 추적 관찰하였으며 이 중 7명이 음성으로 전환되었고, CIN II는 17명이 추적 관찰하였고, 이 중 10명이 음성으로 전환되었고, CIN III는 24명이 추적 관찰하였고, 24명 모두에서 HPV 음성으로 전환되었다(table 3, fig. 1).

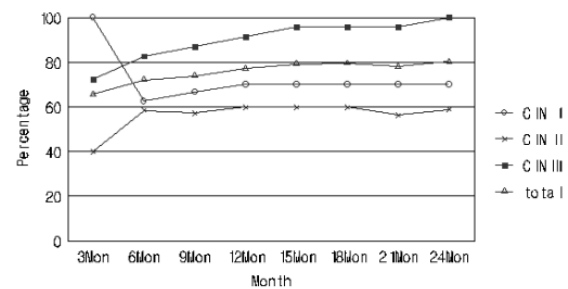


Fig. 1. Follow up human papillomavirus state; negative conversion rate in precone HPV (+) group

본 연구 참가자들 중에 LEETZ 후 지속적으로 인유두종 바이러스 양성으로 나오는 환자 중에 2건에서 이상 Pap smear결과가 나왔으며, 각각 High grade intraepithelial lesion (HSIL), Atypical squamous cell of undetermined significance (ASCUS)였다. LEETZ 후 HPV 음성군에서는 추적 Pap smear에서 이상 소견을 보이지 않았다.

고 찰

전 세계적으로 여성암 중 두 번째로 많은 자궁경부암은 연간 약 50만 명의 새로운 환자가 발생되고 아시아인, 아프리카인 및 남미 등에서는 발생빈도가 높으나 선진국에서는 선별검사가 잘 보급되고 있어서 비교적 발생빈도가 높지 않다.¹¹⁾ 우리나라에서는 통계청 보고에 따르면 2005년 한 해 동안 3,737명이 발생했으며, 전체 암발생률의 5.7%가량 차지하고, 여성암중 5위를 차지한다고 보고되었다.¹⁾

자궁경부암은 장기간의 전암 단계를 거쳐서 암으로 발전되기 때문에 전암 단계의 시기에 적절한 선별검사를 통해 진단되어 치료하면 침윤성 자궁경부암의 발생빈도와 이로 인한 사망률을 낮출 수 있다. 전암 단계인 자궁경부 상피내 중양의 선별검사 방법으로는 Pap smear,

Table 3. Follow up human papillomavirus state; negative conversion rate in precone HPV (+) group

Pathology	3Mon	6Mon	9Mon	12Mon	15Mon	18Mon	21Mon	24Mon
CIN I	4/4* (100.0%)	5/8** (62.5%)	6/9 (66.7%)	7/10 (70.0%)	7/10 (70.0%)	7/10 (70.0%)	7/10 (70.0%)	7/10 (70.0%)
CIN II	4/10 (40.0%)	7/12 (58.3%)	8/14 (57.1%)	9/15 (60.0%)	9/15 (60.0%)	9/15 (60.0%)	9/16 (56.3%)	10/17 (58.8%)
CIN III	13/18 (72.2%)	19/23 (82.6%)	20/23 (87%)	21/23 (91.3%)	22/23 (95.7%)	23/24 (95.8%)	23/24 (95.8%)	24/24 (100.0%)
Total	21/32 (65.6%)	31/43 (72.1%)	34/46 (73.9%)	37/48 (77.1%)	38/48 (79.2%)	39/49 (79.6%)	39/50 (78.00%)	41/51 (80.4%)

* LEETZ 전에 HPV 양성으로 나온 CIN I 환자 15명 중에서 4명이 LEETZ 3개월 후 추적 관찰을 하였고, 추적 관찰한 4명 모두 음성으로 전환되었음을 의미한다.

** LEETZ 전에 HPV 양성으로 나온 CIN I 환자 15명 중에 LEETZ 6개월까지 추적 관찰한 환자 8명(누적 인원) 중에서 5명이 HPV 음성으로 전환되었음을 의미한다.

HPV 검사, 질확대경 검사가 있고, 확진 검사 방법으로는 조준 생검, 원추절제술 등이 있다. 진단의 효율성을 높이기 위해 서로 보완적으로 사용되고 있다.

자궁경부암 발생의 역학조사 결과, 자궁경부암은 성생활 양상과 밀접한 관련이 있으며, 그 위험 인자로 성교 배우자수, 조기 성경험, 흡연, 호르몬 복용, HPV 감염, 단순 포진 바이러스 II형, Cytomegalovirus, trichomonas 감염 등이 외적 요인으로 알려져 있고, 이중 HPV 감염이 자궁경부암 발생의 가장 중요한 원인 인자로 알려지고 있다.¹²⁻¹³⁾ HPV 감염은 침윤성 자궁경부암이나 그 전구병변의 발생 원인의 대부분을 차지하며, HPV의 검출율은 75-100%로 보고되고 있다.⁷⁾

HPV 감염은 병변이 보이지 않는 경우나 저위험 등급의 병변에서는 일시적인 현상이고, 대부분의 경우 자연 소멸된다. 그러나 분만력, 경구 피임제, 흡연, 면역력 저하, 영양상태가 좋지 않은 경우, 다른 성감염 질환이 있는 등의 여러 요인들의 작용으로 지속적인 HPV 감염 양성 환자가 자궁경부암으로 진행되는 것으로 보인다.¹⁴⁻²⁰⁾

HPV는 현재까지 118종에 달하는 유전형이 생물학적 특성, 계통 발생적 지위, 암 유발 가능성에 의하여 분류되어 있는데, 이중 약 35종이 생식기 감염과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이중 암이나 전암성 병변의 발생과 관련이 있는 HPV는 고위험군(HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 69)으로 분류하고, 주로 양성 종양의 일종인 유두종을 일으키는 HPV는 저위험군(HPV-6, 11, 34, 40, 42, 43, 44)으로 분류하고 있다.²¹⁾

International Agency for Research on Cancer (IARC)에서는 자궁경부암을 일으키는 HPV 중 아형 16번이 53%로 가장 많은 것으로 보고하였고, 다음으로 아형 18번 (15%), 45번 (9%), 31번 (6%), 33번 (3%)으로 보고하고 있다. 전체적인 감염 빈도를 보면 본 연구에서는 HPV 아형 16, 18, 58, 66으로 전 세계적으로 알려진 16, 18, 31, 33의 빈도 순과는 다소 차이가 있었지만 우리나라에서 보고된 HPV 아형에 관한 연구와는 비슷한 결과를 보였다.²²⁻²³⁾

현재 자궁경부에 병변은 없지만 HPV에 지속적으로 감염되어 있는 경우 향후 자궁경부 상피내 병변이 발생할 위험이 증가한다. 따라서 비정상 자궁경부 세포검사 결과를 보였거나, 조직검사에서 병변이 확인된 환자에서 뿐만 아니라, 정상적인 결과를 보인 환자에서도 HPV의 감염여부의 확인은 환자의 치료와 관리에 많은 도움을 제공할 수 있으며, 자궁경부암 환자의 조기 발견 외에,

암이 발생할 가능성이 있는 환자들을 찾아내 보다 효율적인 관리가 이루어 질수 있을 것이다.

자궁 경부 상피내 종양의 처치는 크게 두 가지로 나뉜다. 국소 파괴 요법과 절제술 및 자궁절제술이 있다. 국소 파괴 요법으로는 냉동요법(cryosurgery), 전기소작술, 냉응고법(cold coagulation), CO2 레이저 등이 있고, 원추절제술의 방법에는 환상 투열 요법과, 냉도 원추절제술, 레이저 원추절제술 등이 있다.

본 연구에서 사용한 LLETZ는 1984년 Cartier가 고안한 loop diathermy의 원리를 이용하였으며, 1989년 Prendiville 등이 큰 환상고리를 이용하여 절단과 응고를 동시에 가능하게 보안한 방법으로 LEEP(loop electrosurgical excision procedure)이라고도 불린다. 적응증으로는 질세포진 검사 및 질 확대경 검사를 시행한 경우라도 병변이 자궁 외경부에 있으면서 그 상부 경계가 보이지 않는 경우, 생리적 자궁 경부 이행대의 상부 경계를 질 확대경으로 확인할 수 없는 경우, 질 세포진 검사와 질 확대경 소견 및 착공 생검의 결과가 일치하지 않을 경우, 자궁 경관 내구 소파 소견이 양성인 경우, 그리고 이미 생검으로 확진된 CIN의 치료로도 이용될 수 있다.²⁴⁾ LLETZ의 장점으로는, 임신을 원하는 가임여성에서 치료를 겸할 수 있고, 이행대의 크기나 위치에 상관없이 모든 CIN의 치료에 적용시킬 수 있으며, 시술이 쉽고, 시술 시간이 짧고, 비용이 저렴하며, 레이저 노출에 의한 눈의 손상이 없고, 시술 중의 동통이 적어 전신 마취가 필요한 cold knife conization, laser conization과는 달리 국소 마취로 외래에서 처치가 가능하다는 점이다.²⁵⁾ 또한, 미세 침윤암의 유무를 조직 병리학적으로 판정할 수 있고, 조직학적으로 확인된 자궁 경부의 이행 병변 부위와 이행대를 모두 절제할 수 있으며, 병변 주위에서 상피 내암이나 침윤암 유무를 확인할 수 있는 충분한 조직을 얻을 수 있고, 질확대경 조준하 착공 생검의 진단에 대한 조직학적 확진이 가능하다. 이러한 이유로 본 연구에 참가한 CIN 환자에서 LLETZ를 사용하게 되었다.

본 연구에서 LLETZ 술후 3개월 후부터 추적 HPV 검사로 바이러스 제거율을 조사한 바 3개월에는 65.6%의 제거율을 보였으며, 이후 추적 검사 동안 지속적으로 제거율이 증가하여 6개월에 72.1%, 9개월에 73.9%, 12개월에 77.1%, 15개월에 79.2%, 18개월에 79.6%, 24개월에 80.4%가 음성으로 나왔다. CIN I의 경우 70.0%, CIN II는 58.8%, CIN III는 100%가 음성으로 나왔다. 추적 검사한 환자 중 HPV 음성으로 나온 환자에서는 Pap smear에서도 음성으

로 나와 원주 절제술 치료 후 HPV 추적 검사를 시행하는 것은 이후 재발의 위험을 알기 위한 방법으로 효율적일 것이라고 생각된다.

Nuovo 등²⁶⁾은 잠복 지속적 HPV 감염이 LEETZ 후 상피내 종양 재발에 중요하다고 보고하였고, Elfgrén 등²⁷⁾은 상피내 종양을 가진 HPV 감염에서 HPV 항체 검사를 시행하는 HPV DNA 검사가 절제술 후 치료 성공을 추적하는데 사용될 수 있다고 하였다.

본 연구 참가자들 중에 LEETZ 치료 후 HPV 검사가 지속적으로 양성으로 나오는 경우에서 Pap smear에서 이상 소견을 보이는 경우가 2건이 있었으며, LEETZ 후 HPV 검사가 음성으로 나오는 군에서는 Pap smear에서 이상 소견을 보이는 경우는 없었다. 따라서 LEETZ 치료 후 HPV 검사를 추적 관찰하는 것은 이후 재발 병변을 조기에 진단하는 데 도움을 줄 것이라고 생각된다.

본 연구에서는 모집단의 크기가 작아 향후 더 많은 환자를 포함한 연구가 필요할 것으로 보이며, 3개월마다 추적 관찰할 것을 권유함에도 불구하고 많은 환자들이 외래 경과 관찰을 받지 않아 환자들의 순응도를 높이는 방안이 마련되어야 할 것이다.

결 론

LEETZ 후 HPV 검사 및 Pap smear를 동시에 시행하는 것이 Pap smear만을 하는 것보다 병변 재발의 양성 예측도를 높일 수 있으며, LEETZ 술후 재발의 위험을 조기에 발견하기 위한 방법으로 효율적인 방법이다. 본 연구에서 LEETZ 3개월 후 부터 HPV DNA 검사로 HPV 제거율을 검사하였다. 바이러스 감염의 제거율은 3개월에 65.6%, 6개월에 72.1%, 9개월에 73.9%, 12개월에 77.1%, 15개월에 79.2%, 18개월에 79.6%, 2년 안에 80.4%의 제거율로 조사되었다. LEETZ 후 초기에는 바이러스 감염 제거율이 높았으나 6개월 이후부터는 제거율이 완만한 상승곡선을 보이는 바 LEETZ 후 HPV 검사는 6개월마다 검사하는 것이 가장 적절할 것으로 사료된다. 또한 지속적으로 HPV 양성이 나온 환자 중에서는 2건에서 비정상 Pap smear가 나왔으며 HPV 음성 환자에서는 Pap smear가 모두 음성으로 나와 LEETZ 후 HPV 양성 환자들을 정밀 추적 관찰하는 것이 이후 재발 병변을 조기에 진단하는데 도움을 줄 것이라고 사료된다.

참고문헌

- 1) <http://www.kostat.go.kr>
- 2) Lin CT, Tseng CJ, Lai CH, Hsueh S, Huang HJ, Chao A : Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. *Am J Obstet Gynecol* 184: 940-945, 2001
- 3) Gonzalez DI Jr, Zahn CM, Retzlaff MG, Moore WF, Kost ER, Snyder RR : Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedure with long-term follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 184: 315-321, 2001
- 4) Narducci F, Occelli B, Boman F, Vinatier D, Leroy JL : Positive margins after conization and risk of persistent lesion. *Gynecol Oncol* 76: 311-314, 2000
- 5) Elfán K, Bistoletti P, Dillner L, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J : Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynecol* 174: 937-942, 1996
- 6) Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K : Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3. *Gynecol Oncol* 79: 294-299, 2000
- 7) Jae-Kwan Lee : HPV DNA test as a Diagnostic Tool for Cervical Cancer. *대한산부인과학회* 49: 261-275, 2006
- 8) Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, Verheijen RH, Helmerhorst TJ : Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 84: 796-801, 2001
- 9) Costa S, De Simone P, Venturoi S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, Terzano P, Santini D, Cristiani P, Syrjänen S, Syrjänen K : Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol* 90: 358-365, 2003
- 10) Chua KL, Hjerpe A : Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 66: 108-113 1999
- 11) Bauer H, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Cadell DM, Kerman RJ, Manos MM : Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women Portland, Oregon. *Sex Transm Dis* 20: 274-278, 1993
- 12) Lorincz at, Temple GF, Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD : Oncogenic association of specific human papillomavirus types with cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 79: 671, 1987
- 13) zur Hausen H : Papillomavirus in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 49: 4667-4681, 1989
- 14) Hildesheim A, Herero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, Lorincz AT, Burk RD, Morales J, Rodriguez AC, Helgesen K, Alfaro M, Hutchinson M, Balmaceda I, Greenberg M, Schiffman M : HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer* 84:

1219-1226 2001

- 15) Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX : Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359: 1093-1101, 2002
- 16) Castle PE, Giuliano AR : Chapter 4: Genital tract infections cervical inflammation, and antioxidant nutrients-assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2934, 2003
- 17) Goodman MT, Kiviat N, McDuffie K, Hankin JH, Hernandez B, Wilkens LR, Franke A, Kuypers J, Kolonel LN, Nakamura J, Ing G, Branch B, Bertram CC, Kamemoto L, Sharma S, Killeen J : The association of plasma micronutrients with the risk of cervical dysplasia in Hawaii. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7: 537-544, 1998
- 18) Haverkos HW : Multifactorial etiology of cervical cancer: a hypothesis. *Med Gen Med* 7: 57, 2005
- 19) Misra JS, Das V, Srivastava AN, Singh U : Role of different etiological factors in progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Diag Cytopathol.* 34: 682-685, 2006
- 20) Berrington A, Jha P, Peto J, Green J, Hermon C : Oral contraceptives and cervical cancer. *Lancet* 360: 410, 2002
- 21) de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H : Classification of papillomavirus. *Virology* 324: 17-27, 2004
- 22) Kim CJ, Jeong JK, Park M, Han TS, Park TC, Namkoong SE, Park JS : HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesions. *Gynecol Oncol* 89(2): 210-217, 2003
- 23) Hwang TS, Jeong JK, Park M, Han HS, Choi HK, Park TS : Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray. *90(1):* 51-56, 2003
- 24) Jones HW : cone biopsy in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Clinical Obstet Gynecol* 26: 968, 1983
- 25) 정윤돈, 정수경, 박지원, 김현수, 이은영, 김용민, 이규완 : 자궁경부 이형증에서 3가지 자궁경부 원추생검법 비교분석(냉도 원추생검, 레이저 원추생검, 환상투열요법). *대한산부인과학회지* 41: 2207-2211, 1998
- 26) Nuovo G, Moritz J, Kowalik A, Chalas E, Kaplan B, Mann W : Human papillomavirus types and cervical squamous intraepithelial lesions that recur after cold-knife conization. *Gynecol Oncol* 46: 304-308, 1992
- 27) Elfgrén K, Bistoletti P, Dillner L, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J : Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynecol* 174: 937-942, 1996