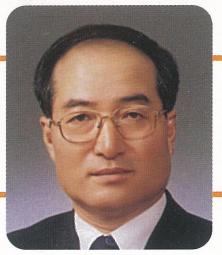
CERVICOGRAPHY NEWS

써비코그래피소식

VOL.7 2001 01

자궁 경부 전암병소의 HPV감염 젊은 여성환자를 위한 대안 : 면역요법



조선대학교 의과대학 교수 **한세준**

인간 유두종 바이러스(human papilloma virus)가 하부 생식기 영역에서 양성과 악성 피부손상의 진행에 영향을 준다는 사실은 이제 분명한 것으로 밝혀졌다. 그러나 HPV 감염에 대한 표준적인 치료는 아직까지 없다. 항-감염(antiinfection)의 목표를 가지고 있는 새로운 보조치료(adjuvant therapy)가 시도되고 있다. 최근 이에 희망적인 단초가 보이기 시작한다. 이미 70년대 말부터 자궁경부암과 그의 전단계인 Dysplasia, CINI~III, LSIL & HSIL에 HPV 감염이 일정한 역할을 한다는 것은 이미 알려져 있는 사실이다.

무엇보다도 스칸디나비아 국가들은 대규모 투자에 의한 Screening-Programme이 증명한 것은 만약에 자궁경부암의 전단계가 파악된다면 이의 침윤성 암으로의 진행을 피할 수 있다는 것이다. HPV 손상 진행을 다루는 전향적인 연구들은 자궁 경부에서 HPV 손상의 자연적 진행이 CIN-손상과 상관관계에 있다는 것을 보여준다.

핀란드의 의사인 Dr. K. J. Syrjnen은 1981년부터 1997년까지 진행된 530명의 여성을 대상으로 한 follow-up 결과 6개의 상이한 발전 양상을 다음과 같이 제시하였다.

조기퇴행 → 지속 → 변동 → 후기퇴행 → 진행 → 새로운 감염의 등장

●● 위험요소 HPV 16

독일 예나의 교수 Schneider에 의해 광범위하게 알려진 것은 CIN과 침윤암 진행의 주요 위험요소로서 간주되는 것은 고위험 HPV-type에 감염되는 것이다. 독일 하노버의 교수 K. U. Petry가 증명할 수 있었듯이 CIN-발전은 Stroma와 Epithelium에서 국소적인 면역결함과 상관관계가 있다는 것이다. CIN I~II단계에 있는 130명의 환자에 대한 그의 연구에 따르면, HPV-16 양성반응을 보이는 환자의 90%가 일년이내에 CIN III로 발전하였다.

●● 재발율은 알려진 것보다 더 높다

만약에 고등급상피내병변(HSIL)이 있는 경우에는 이전과 마찬가지로 암방지로서 원추절제술(Conization)이 선택수단으로 이용되었다. 이탈리아의 파비아의 교수 Zapatore는 이 방법으로 치료를 받은 46명의 환자에 대한 연구를 가지고 다음 사실을 강조하였다. 42개월 동안 진행된 Follow-up의 관찰에서 네 경우에 상피세포내 종양(Intraepithelial Neoplasia)이 새롭게 발생했다. HPV-16 양성을 보이는 환자들에 대한 원추절제술(Conization)후의 재발율은 분명히 지금까지 알려진 것보다 훨씬 높다. 이것은 아마도 아직 존속하고 있는 HPV에 감염되기 때문일 것이다.

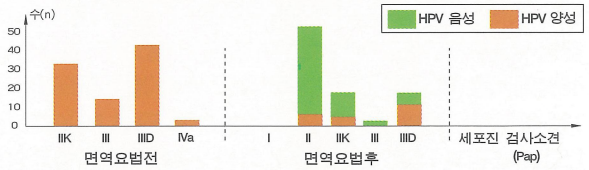
●● 대안으로서 면역조절(Immunnmodulation)

지금까지 치료는 국소파괴적인 방법, 즉 전기소작술, 냉동치료, 고주파, 레이저, 원추절제술로 제한되었다. 그러나 효과적인 면역학적 치료방식은 무엇보다도 젊은 여성들에게 권고될 수 있을 것이다. 인간의 Leucocyteultrafiltrate LeukoNorm CytoChemia를 사용한 면역조절 치료의 효과는 라이프찌히의 교수인 G. Metzer의 연구(offene multizentrische Studie)에서 검토되었다. PAP IIK와 PAP IIID, 그리고 양성의 고위험 HPV 소견을 가지고 있는 115명의 젊은 여성(중간에 위치하는 나이가 27.2세)들에게 이 약을 일주일에 3회, 2주 동안에 주사하였다. 그리고 나서는 2주에 한번 간격으로 주사했다. 10회와 20회의 주사 후에, 그리고 6개월과 12개월 후에 바이러스와 세포학적인 검사의 결과는 64.3%에서 세포학적 소견의 개선을 보여주었고, 바이러스로부터의 소독(virale Dekontamination), 즉 바이러스가 없는 상태가 나타났다. 21명의 경우에서는 소견의 변화가 없었으며, 20명의 경우에는 결과가 불확실하였다(그림 1).

이 Follow-up 연구가 아직 끝나지 않았음에도 불구하고, 이미 드러나고 있는 사실은 이 비침습적인 면역요법이 특히 지속적인 고위험 HPV-손상을 가지고 있는 젊은 여성들, 아직 가족계획을 끝내지 않은 젊은 여성들에게 희망적인 대안으로 제공된다는 점이다.

그림 1 **검사소견의 비교**

여성의 하부 생식기 고위험 HPV감염 환자에서 면역요법 치료전과 후의 세포진과 바이러스 검사 소견의 비교



써비코그래피 연구회지 통권 제7호 / 계간지 / 발행인 : **남상륜** / 편집장 : **남계현** / 발행처 : **써비코그래피 연구회** 서울시 강남구 역삼동 776-21 계유빌딩 2층 ☎ (02) 539 - 0191 / E-mail : NTLAsia@chollian.net

비정상 세포진 처치의 논란
(Controversies in the management of abnormal Pap smears)

원광대학교 의과대학
교수 **김흥곤**

서론

Dr. George Papanicolaou는 그리스에서 미국으로 이주하여 자손의 성을 결정하는 X, Y 염색체 검사를 연구하고 있었다. 배란유무를 결정하기 위하여 기니픽(guinea pig)의 질에 작은 비경(nasal speculum)을 사용하여 질 분비물을 슬라이드에 도말하여 다양하고 특징적인 세포형태를 발견하게 되었다.

그리고 그날 밤 인간으로서는 최초로 그의 아내에게 질 세포진 검사를 시행하였다. 기니픽의 소견은 1917년 American Journal of Anatomy, 신생아, 유아, 폐경기 여성의 질 세포양상은1933년 Journal of Anatomy에 각각 발표하였으며, 자궁암 환자에 대하여는 1941년 American Journal of Obstetrics and Gynecology에 보고하게 된다.

질 세포진 검사를 Papanicolaou는 class I, II, III, IV, V로 분류하였으나 세포진 검사와 조직검사와의 연관성이 어렵고 class II 처치 문제 때문에, 1970년대 WHO에서 제안한 조직학적 용어인 mild, moderate, severe dysplasia, carcinoma in situ와 invasive carcinoma를 사용하다가, 자궁경부 상피내종양(CIN)이 소개되어 mild dysplasia는 CIN I, moderate dysplasia는 CIN II, severe dysplasia와 carcinoma in situ를 CIN III로 명명하게 된다. Bethesda system의 도입으로 HPV 병변과 CIN I은 임상적, 분자 생물학적으로 동일하여 LSIL(low-grade squamous intraepithelial lesion), CIN II와 CIN III는 HSIL(high-grade squamous intraepithelial lesion)로 분류하였으며, ASCUS(atypical squamous cells of undetermined significance)란 반응성 변화 또는 편평 상피내 병변에 의한 비정형세포로 이환율이 4% 이하여야 한다.

자궁경부 상피내암의 자연사

Nasiell 등은 세포진 검사에서 mild dysplasia로 진단된 555명을 치료하지 않았을 때 62% 관해(regression), 22% 지속(persistence), 16%는 진행(progression) 되었다고 보고하였다. 진행된 89명 중 2명이 침윤성 자궁암으로 진행되었다. 조직학적 분류법을 Bethesda system으로 설명하면 LSIL을 치료하지 않았을 때 mild dysplasia가 moderate dysplasia로 진행된 경우를 progression으로 간주하면 62% 관해, 10% 지속, 27%에서는 HSIL로 진행되었으며, 4년 동안 추적 검사한 555명 중 1% 이하에서 침윤암으로 진행되었다.

그리고 moderate dysplasia로 진단된 894명을 치료하지 않았을 때 54% 관해, 16% 지속, 30%에서는 진행되었다. 진행된 271명 중 3명이 침윤성 자궁암으로 진행되었다. 위와 같이 설명하면 HSIL을 치료하지 않았을 때 54% 관해, 46%에서는 지속되었으며, 4년동안 추적 검사한 894명 중 1% 이하에서 침윤암으로 진행되었다. 따라서 Nasiell 등은 LSIL 555명과 HSIL 894명에서 각각 2명과 3명이 침윤암으로 진행되는 것을 예방하기 위하여 모든 환자를 치료 한다는 것은 불필요하다고 보고하였다. Montz 등은 ASCUS에서 46.2% 지속, 53.8% 관해되었고 진행된 경우는 없었으며, LSIL 환자의 18.2% 지속, 3.4% 진행, 78.3%에서 관해되었다고 보고하고 있다.

그러나 평편 상피내 병변이 있는 모든 환자를 치료하자는 주창자들은 30년간의 경험으로 자궁암을 예방하는데 매우 효과적이며 안전하다고 확신하고 있다.

처치

일반적으로 ASCUS와 HSIL의 처치에 대해서는 의견이 일치되나 LSIL에 대하여는 논란이 많다.

질 세포진 검사에서 ASCUS가 반복된다면 2/3는 정상으로 관해되나 39%에서는 평편 상피내 병변을 갖는다. 질 확대경 검사로 병변의 100%를 찾을 수 있으나 51%에서는 질 확대경 검사가 필요하지 않다. HPV-DNA 양성에서만 질 확대경 검사를 하면 21%에서 SIL이 발견되나 34%는 질 확대경 검사가 필요하지 않다.

LSIL이 반복된다면 62% 관해, 10% 지속, 27%에서 진행된다. 따라서 반복적인 질 세포진 검사가 불합리한 것은 아니지만 Richart와 Wright는 HSIL과 침윤암을 배제하기 위하여 확대경 검사를 추천하고 있다. HPV-DNA 음성 중 60%, HPV-DNA 양성 중 76%에서 평편 상피내 병변을 나타내므로 HPV-DNA 검사는 환자의 치료를 결정하는데 도움이 되지 않는다.

HSIL이 반복된다면 54% 관해, 46% 지속되며, 300명중 1명만이 침윤암으로 진행된다. CIN 3병변이 침윤암의 전단계라는 것을 일반적으로 동의하지만, CIN 2병변은 CIN 3병변으로 진행한다 할지라도 침윤암 전단계라는 것은 명확하지 않다. 그러므로 HSIL의 처치는 논란이 없으며 조직학적으로 증명된 병변은 절제하거나 제거하여야 한다.

요약

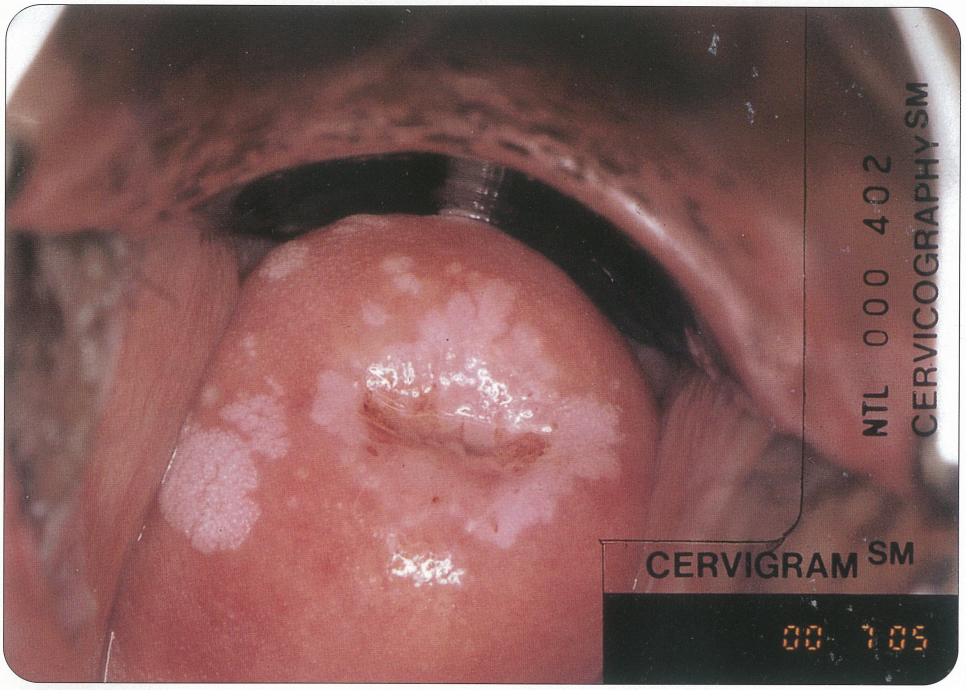
질 세포진 검사는 100% 정확한 것이 아니라 overdiagnosis나 underdiagnosis 가 일어난다.

평편 상피내 병변의 대부분은 자연적으로 관해되며 1% 이하에서 침윤암으로 진행한다. HPV-DNA검사는 확실한 병변 분류 방법은 아니다. 그러므로 비정상 세포진의 처치는 개개인 의사의 경험에 달려 있으며 다음과 같은 상황을 고려하여 판단한다.

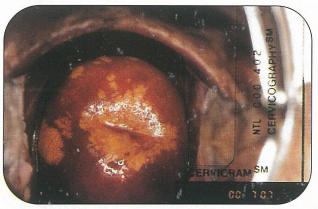
1)당신의 세포검사실 정확도는 얼마나 되는가 ?
2)overdiagnosis나 underdiagnosis는 얼마나 되는가 ?
3)ASCUS나 LSIL이 조직학적 검사에서 HSIL 또는 침윤암이 얼마나 되는가 ?
4)환자의 추적 검사는 잘 되는지 ?
5)추적 검사 중에 침윤암으로 진행되는 것을 피하기를 원하는지 ?

| 증례 | Severe dyplasia

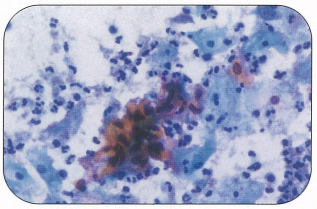
자궁경부 확대촬영술 PIB : 1예



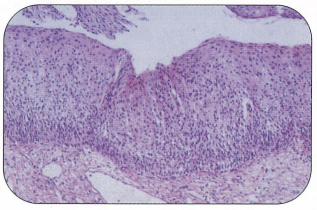
자궁경부 확대 촬영술



루골 용액 도포 현황



세포진



고등급 조직검사

순천향의과대학 교수 **남계현**

나이 : 40세

세포진 검사 : 고등급 상피내병변(HSIL)

자궁경부 확대촬영술 : P1B

착공생검 : 중증 이형성증(severe dysplasia) 및 편평콘딜로마

환상투열요법(LEEP) : 중증 이형성증 및 편평콘딜로마

과거력 : 1)약 5년 전 신장 이식수술 및 면역억제제 복용중

2)약 21개월 전 세포진검사: 저등급 상피내병변

3)착공생검 : 편평콘딜로마

선천성 면역결핍이나 후천성 면역결핍 환자(HIV)에서 암의 발생이 높다. 면역 억제 약물을 복용하는 신장 이식환자도 비슷하게 하부생식기 신생물 발생이 일반인에 비해 높으며, 5~40% 환자에서 자궁경부 신생물(neoplasia)을 가지고 있다. HIV 환자에서 일반인에 비해 CIN 빈도가 약 10배 높은 것으로 보고 있다.

본 환자도 빠른 기간내에 편평 콘딜로마에서 CIN III로 발전한 양상을 보여주고 있다.

외자궁경부 입구 주위에는 고등급 상피내병변을 보여주고 있고, 변형대에서 벗어난 지역에는 위성적으로 9시에서 12시 방향에 다양의 크기로 편평콘딜로마가 산재해 있다. 편평콘딜로마 표면은 미세한 첨형(spiky) 양상을 보여주고 있다. 1)요드를 포함한 루골용액 도포시 뚜렷한 경계를 이루며, 병변의 분포를 잘 보여주고 있다. 2)리드지수(Reid's index)를 이용한 외경부 주위 병변 등급 예측시(경계:뭉게구름 모양(flocculated) 0점, 색조: 중등도 1점, 혈관:없음 1점,요드반응: 반응없음 0점, 총 2점) 저등급 병변을 예측할 수 있으나, 최종 조직검사는 고등급 상피내병변으로 나온 예이다. 변형대 주위의 병변은 리드지수 예측과 일치하였다. 자궁경부 확대촬영술 판독 PIB에서 최종 조직검사시 고등급 상피내병변이 나온 예이다. 입구 주위 전체에 병변이 있어서 상위 등급 병변을 예측할 수도 있는 예이다.

폐경기 여성에서의 써비코그래피

대구가톨릭대학교
교수 이태성

자궁경부검사의 경우 반드시 적절히 밝은 조명과 적절한 크기의 질경을 사용하여 진찰하여야 한다. 질경 삽입시에는 윤활제는 쓰지 말아야 하며 먼저 주의 깊은 시진이 필요하다.

만약 확실한 암이 의심되는 병소가 보일 시에는 다른 검사 결과에 관계없이 이전에 반드시 조직검사를 시행해야 하며 이때는 콜포스코피를 시행한 후 하는 것이 좋다. 세포진 검사나 써비코그래피시 가장 큰 실패의 원인중 하나는 확실한 암 병소가 있는데도 검진의 방법을 먼저하고 그 결과에 따라 처치를 하고 육안적 소견을 무시하는 것이다. 세포진 검사나 써비코그래피는 진단적 목적이 아니고 검진의 목적으로만 사용한다는 것을 명심해야 한다.

Schneider 등(Am J Obstet Gynecol 1999 Feb;180:290~8)은 폐경 후 여성의 고등급 병변 진단 민감도가 써비코그래피는 26.9%인데 비하여 세포진 검사는 84.6%로 폐경 후 여성의 써비코그래피의 문제점을 지적한 바 있다. 이 문제점의 원인은 대부분의 폐경 여성은 질의 위축성 변화로 인하여 질이 좁아 질경의 삽입이 어려워 사진 촬영이 어려운 경우가 많고 에스트로겐 부족으로 질벽이 얇아져 점막하 출혈을 동반할 경우 육안적으로 심한 병소의 양상을 보여 진단이 어려운 경우가 많다.

또 자궁경부는 위축되어 내번이 됨으로 인하여 SC junction이 보이지 않게 되어 대부분의 병소가 자궁경부의 내구에서 발생하게 된다.

초산을 바를 때 환자는 질점막의 위축성 변화로 인하여 심한 통증을 호소하는데 초산을 바르기 전에 반드시 환자에게 통증의 가능성을 설명해 주는 것이 좋다.

써비그램을 판독하다 보면 폐경 이후의 여성에서는 N2가 많이 나올 뿐만 아니라 위축성 질염으로 인한 점막하 출혈 등으로 인하여 판독이 잘되지 않는 경우가 많다. 그러므로 폐경 이후의 여성에서 심한 위축성 질염을 보일시에는 바로 촬영을 할 것이 아니고 에스트로겐 질정을 10~14일 쓰거나 또는 premarin 1.25mg/day로 10일 정도 쓰고 난 후 촬영하게 되면 육안적인 소견 뿐만 아니라 사진의 질도 좋아져 진단의 정확도를 높이며 동시에 위축성 질염의 치료도 될 수 있어 추천해 볼만한 방법이라 생각이 된다. 특히 강조하고 싶은 것은 반드시 세포진 검사를 동반해야만 한다는 것이다.

게시판

써비코그래피 연구회 2000년 4/4분기 모임 개최

써비코그래피 연구회 모임이 지난 2000년 12월 8일 서울 강남 중식당 아리아에서 개최되었다.

연구회 동정

▶ 2002년 서울 국제 부인암학회 조직위원회에 충남대 남상륜 교수, 경북대 조영래 교수, 계명대 차순도 교수가 각 위원회 공동위원장에 선임되었다

▶ 순천향대 남계현 교수가 "질확대경 검사(Colposcopy practice)" 라는 제목의 비디오를 제작하였다.
(HP:011-9087-9325. Tel:032-621-5377
http://doctor.ac.kr/colposcopy)

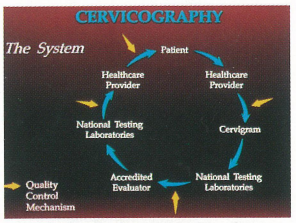
▶ 아주대 유희석 교수가 2000년 11월 15일 대한부인종양 콜포스코피학회에서 학술상 수상자로 선정되었다.
제목: 자궁경부암에서 TRAIL 수용체의 발현

▶ 카톨릭대 안웅식 교수가 의계신문에 "알기쉬운 유전자 공학(기초에서 임상 응용까지)"을 연재하고 있다.

▶ October 22~6, 2000 Buenos Aires, Argentina에서 개최된 8차 IGCS(International Gynecologic Cancer Society) 학회에 박종택 교수, 남상륜 교수, 남계현 교수가 참석하였고, 박종택 교수, 남계현 교수의 논문 발표가 있었다.

자궁경부암을 발견하는 최신의 검사법
자궁경부확대촬영검사법
CERVICOGRAPHY SM

● 미국 FDA, 한국생산기술연구원, 식품의약품 안전본부의 승인을 받고 임상증명된 국내 유일의 CERVISCOPE®의료기기입니다.



● 엄격한 Quality Control Mechanism을 통한 CERVICOGRAPHY℠의 높은 정확도와 객관성을 유지합니다.

● 객관적인 영상자료(CERVIGRAM™ 사진)를 제공합니다.

● CERVICOGRAPHY℠ 전문판독 Licence를 받은 한국 써비코그래피 연구회 소속 부인종양 전문의에 의한 세계적 수준의 판독시스템입니다.

● 세계적으로 표준화되고 임상증명된 Evaluation Report 양식을 사용하여 정확한 병변분류에 따른 판독시스템입니다.

◆Note: 한국써비코그래피 연구회에서는 써비코그래피 임상관련 질의사항 상담을 환영합니다.
(Web site: WWW.Cervicography.co.kr)

NTL National Testing Lab Asia
(주) 내쇼날 테스팅 랩 아시아
서울 강남구 역삼동 776-21 계유빌딩2층
Tel: 539-0191~2 Fax: 3452-7256
E-mail: NTLAsia@chollian.net
Web site: WWW.NTLAsia.co.kr
한국써비코그래피연구회
WWW.Cervicography.co.kr