

# LEEP시술 절단면에 병변이 잔존하는 자궁경부상피내종양(CIN) 한의학적 치험 4례

이 은\* · 이경엽 · 유병국

노들담한의원

## 4 Cases of Traditional Korean Medicine Treatment for Patients with Surgical Margin Positive after LEEP in Cervical Intraepithelial Neoplasia

Eun Lee\*, Kyung-yeob Lee, Byung-kook Yu

Roadledam Korean Medicine Clinic

The positive margins after LEEP(loop electrosurgical excision procedure) in cervical intraepithelial neoplasia are generally considered to be a risk factor for the recurrence or persistence of CIN currently. When positive margin exists, secondary LEEP or hysterectomy is performed. The aim of this study was to observe effects of Traditional Korean Medicine treatment for patients with surgical margin positive after LEEP. It was conducted retrospective chart review for 4 patients with the surgical margin positive after LEEP, who were scheduled to have secondary LEEP 3 months later. Patients were treated with herbal medicine, pharmacopuncture and herbal liquid vaginal treatment. They were followed up by cytology, colposcopy, human papillomavirus DNA test and punch-biopsy at 1, 3 and 6 months. After 3 month of treatment, three patients did not need secondary LEEP because of normal cytology, negative HPV status and normal colposcopy, while the other patient underwent secondary LEEP because of ASCUS cytology and positive high-risk HPV. After 6 month of treatment, the other patient also had normal cytology, negative HPV status and normal colposcopy and had been in fifth week of pregnancy. This study suggest that Traditional Korean Medicine treatment may be an effective to the patients with surgical margin positive after LEEP in cervical intraepithelial neoplasia.

keywords : Traditional Korean Medicine(TKM), LEEP, Surgical margin positive, CIN(cervical intraepithelial neoplasia), HPV(human papilloma virus)

### 서 론

자궁경부암은 자궁경부암 선별검사인 세포검사를 통해서 우리나라를 비롯한 서구 선진국가에서 발생률이 많이 감소하였으나 아직 전 세계적으로 여성암 중 두 번째로 흔한 암이며, 암으로 인한 사망 원인에 있어서도 두 번째를 차지한다<sup>1)</sup>.

2016년 국가암등록통계에 따르면 자궁경부암환자는 52,758명이며 2016년도에 3,405명의 새로운 환자가 보고되어 자궁경부암은 감소 추세에 있다. 그러나 상대적으로 전암단계인 자궁경부상피내종양(cervical intraepithelium neoplasia, CIN)의 발생 빈도는 증가하는 경향을 보이며 특히 젊은 여성에서 발생 빈도가 증가하고 있다<sup>2)</sup>.

자궁경부상피내종양(CIN)은 인유두종바이러스 감염에 의해 암

세포로 변화되는 중간 단계의 이형세포들이 자궁경부상피에 국한하여 존재하는 상태를 말하며, 바이러스 감염 후 7-15년 장기간에 걸쳐 서서히 침윤암으로 진행된다. 저등급상피내종양(CIN1)의 50-60%에서 국소파괴요법 등의 치료 없이 자연회행 되기도 하지만 20-40%에서 중등급 이상의 상피내종양으로 이행 된다<sup>3)</sup>. 고등급상피내종양(CIN3)을 치료하지 않을 경우 56%에서 지속되며 14%에서 상피내암이나 침윤암으로 진행하기 때문에 전암병변인 고등급상피내병변 및 상피내암에 대한 조기 진단과 치료가 요구된다<sup>4,5)</sup>. 전암병변 치료법은 냉동치료, 레이저소작술, 전기소작술 등의 국소파괴요법과 원추절제술(conization), 전기 루프를 이용하는 환상투열요법(loop electrosurgical excision procedure, LEEP), 자궁적출술 등의 수술 요법이 있다. 이 중 자궁경부 원추절제술, LEEP 등 절제술이 고등급 자궁경부병변 치료와 진단 목적으로 시술되며 자

\* Corresponding author

Lee eun, Roadledam Korean Medicine Clinic, Yeoksam-dong 831-24, Gangnam-gu, Seoul, South Korea

E-mail : euni28@hanmail.net Tel : +82-2-558-8541

Received : 2020/01/20 Revised : 2020/04/20 Accepted : 2020/06/24

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2020.06.34.3.149

Available online at https://kmpath.jams.or.kr

궁보존적 방법인 절제술 후에도 약 5-30%에서 재발하는 것으로 알려져 있다<sup>4-6)</sup>.

CIN 재발 주요 예측 인자는 수술 절단면 양성 병변과 고위험군 인유두종바이러스의 지속감염으로 알려져 있으며<sup>7,8)</sup> 수술 후 3-6개월 주기로 자궁경부세포검사(Pap-smear)와 인유두종바이러스 검사(HPV-DNA test)를 실시하여 재발을 예측하고 조직검사에서 재발이 확인되면 2차 절제술이나 자궁적출술을 실시한 후 추적 검사를 한다<sup>6)</sup>.

한의학에서 자궁경부상피내종양은 陰戶病, 帶下, 癥瘕의 범주에 해당하며, 帶下症 치료에는 한약 뿐 아니라 座薰, 藥浴, 藥栓 등과 같은 다양한 외치법이 활용되고 있다<sup>9)</sup>. 자궁경부상피내종양에 대한 한의학 보고는 in vitro 실험보고가 위주며 유 등<sup>10)</sup>의 자궁경부 이형성증 관련한 연구 고찰 논문과 4편의 임상 보고가 있으나 수술 후 절단면에 병변이 남아 있는 환자를 대상으로 한 한의학 임상 보고는 전무한 실정이다.

수술 후 절단면에 병변이 남아 있는 경우 수술적 치료 이외에 특별한 처치가 없기에 가임기 여성은 2차 수술을 받고 임신과 출산 때문에 어려움을 겪는 실정이다.

본 증례는 고등급상피내병변으로 LEEP 시술 후 절단면에 병변이 남아 있어서 2차 수술이 필요한 가임기 여성 환자 4례에 대한 한의학 임상 보고로서 한약 및 침구치료, 약침치료, 외치법 후 액상세포검사 정상, HPV-DNA 음성, 조직검사 정상(no evidence of dysplasia)의 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

2018년 2월부터 2019년 4월까지 14개월 동안 자궁경부상피내종양 및 상피내암으로 원추절제술이나 환상투열절제술(LEEP) 예정 및 시술 1개월 미만 상태에서 본원에 내원한 환자 29명을 대상으로 조사하였다. LEEP 절단면에 잔존 병변이 있어서 2차 LEEP 수술이 필요한 환자는 5명이었고, 본원에서 한방치료 받은 4명의 환자를 대상으로 개인정보의 수집 및 활용에 대한 동의를 구하고 후향적 연구를 시행하였다(Fig. 1).

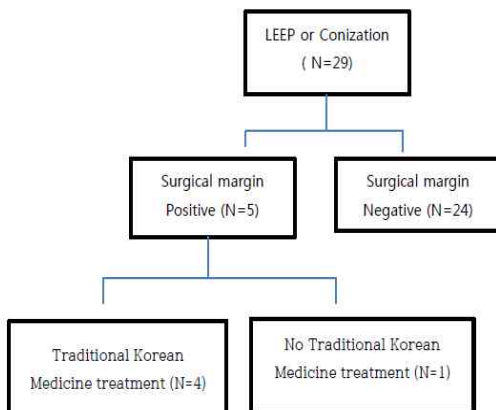


Fig. 1. Flow chart on the selection of research subjects.

### 2. 치료

#### 1) 한약치료

담소은탕<sup>11)</sup>을 기본으로 증상에 따라 活血祛瘀藥, 清熱解毒藥, 補氣補血藥을 가감하여 투여하였다.

#### 2) 약침치료

자하거약침액을 30 gauge 1cc syringe를 사용하여 氣海(CV6), 關元(CV4) 각 0.15cc 주입하여 총 0.30cc 시술하였고 주 1회 치료하였다. 자하거약침액은 자생원의탕전실에서 조제하여 사용하였다.

#### 3) 침구치료

氣海(CV6), 關元(CV4), 合谷(LI4) 경혈을 선택하였다. 일회용 stainless steel needles(0.25×30mm, 행림서원)을 사용하여 5mm내외로 자침하고 15분간 유침하였고 주 1회 치료하였다. 神闕(GV8) 혈에 황토흔(옥황바이오)을 사용하여 주 1회 15분간 치료하였다.

#### 4) 질정액 치료

경부보호제 (蛇床子 3g, 黃連 4g, 龍膽草 4g 1첩 기준, pH 4.5) 煎湯液을 1일 1-2회 3ml씩 질내에 주입하였다(Table 1).

Table 1. The Composition of cervical-protector

Scientific Name	Amount(g)
Coptidis Rhizoma	4
Cnidii Fructus	3
Gentianae Radix	4
Total Amount	11

### 3. 평가

일정 기간 치료 후, 자궁경부암세포검사(액상세포검사), 인유두종바이러스검사 (HPV-DNA test), 자궁경부확대경검사(colposcopy) 및 조직검사(punch-Biopsy)를 시행하였다.

## 증례

### 1. 증례

1) 이름 : 정○○ (F/26)

2) 초진일 : 2018년 2월 28일

3) 주소증

자궁경부상피내암, LEEP 절단면 병변 양성

HPV 16(+) 18(-) 기타고위험군HPV (+) 저위험군HPV (+)

4) 발병일 : 2017년 3월

5) 산과력 : 0-0-0-0

6) 월경력

월경주기 : 35-40일

월경통 : 월경 첫날 심한 통증으로 진통제 복용

월경양 및 덩어리(塊) : 양-보통,塊-보통

7) 帶下(질분비물) : 미황색 다소 많은 편, 평소 질염 자주 발생했음

8) 망문문절

소화 : 불량 (자주 체함)

대변 : 1회/일

소변 : 빈뇨

한열 : 수족냉증, 하복부냉감

脈/舌 : 脈數, 舌尖紅 苔薄白

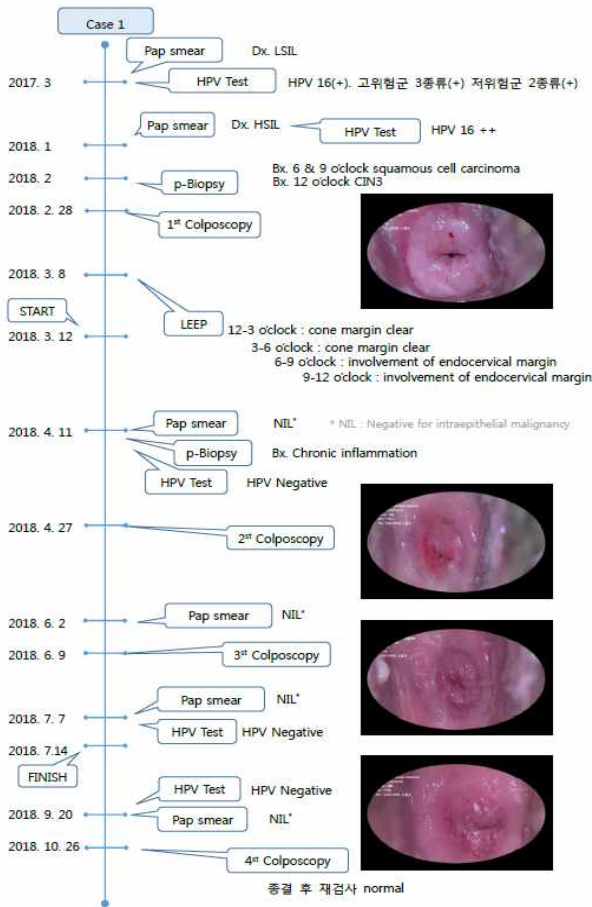


Fig. 2. Timeline of treatment and outcomes in case 2.

9) 과거력/현병력

2017년 3월 자궁경부암검사 LSIL(저등급상피내병변), HPV 16형을 포함한 고위험군 HPV 3종류, 저위험군 HPV 2종류에 감염되었고, 2018년 1월 액상세포검사 HSIL(고등급상피내병변), 조직검사 CIS(상피내암) 및 CIN3 진단을 받았다. 2018년 3월 8일 LEEP 수술절단면 양성병변으로 1개월 뒤 재수술 예정 상태에서 2018년 3월 12일부터 한방치료를 시작하였다.

10) 치료

(1) 한약 치료 : 2018년 3월 13일부터 2018년 7월 14일까지 한약을 복용하였고 1개월마다 40첩 60포, 하루 2포 복용하여 총 160첩을 복용하였다(Table 2).

(2) 침구치료 : 氣海(CV6), 關元(CV4), 合谷(LI4) 15분간 유침, 神闕 뜰치료 17회 (주1회)

(3) 약침치료 : 氣海(CV6), 關元(CV4) 각 0.15cc 자하거 약침 치료 17회 (주1회)

11) 치료경과(Fig. 2)

(1) 2018년 4월 11일 (1개월 치료 후) : 액상세포검사 정상, HPV (-), 조직검사 no dysplasia

(2) 2018년 6월 2일 (3개월 치료 후) : 액상세포검사 정상

(3) 2018년 9월 20일 (치료종료 2개월 후) : 액상세포검사 정상, HPV (-)

(4) 2018년 10월 26일 (치료종료 5개월 후) : 자궁경부확대경검사 정상

12) 간기능검사

(1) 초진시 : AST/ALT 25/20(IU/L)

(2) 3개월 한약 치료 후 : AST/ALT 20/20(IU/L)

13) 부작용

한약을 복용하면서 설사, 복통, 간기능장애 등 기타 부작용은 발생하지 않았고, 자하거약침 시술과 침치료 및 뜰치료를 부작용은 발생하지 않았다.

Table 2. The Composition of damsoeun-tang gagam

Scientific Name	Amount(g)
Scutellariae Radix	1
Coptidis Rhizoma	1
Lithospermi Radix	1
Astragali Radix	1
Coicis Semen	5
Glycyrrhizae Radix	2
Persicae Semen	2
Angelicae Gigantis Radix	2
Zingiberis Rhizoma Recens	2
Jujubae Fructus	1
Total Amount	18

2. 증례 2

1) 이름 : 양○○ (F/35)

2) 초진일 : 2018년 8월 29일

3) 주소증

자궁경부이형성증2단계, LEEP 절단면 병변 양성 HPV 33(+), 35(+), 저위험군HPV(+)

4) 발병일 : 2018년 7월

5) 산과력 : 2-0-0-2

6) 월경력

월경주기 : 28일

월경통 : 無

월경양 및 덩어리(塊) : 양-보통,塊-보통

7) 帶下(질분비물) : 출혈 및 혈성분비물, 평소 분비물 많은 편이었음

8) 망문문절

소화 : 항상 더부룩하고 소화불량 심함

대변 : 1회/2일

소변 : 빈뇨

한열 : 면창백, 수족냉증 심함, 특히 하복부 냉감 심함

脈/舌 : 脈無力弱, 舌淡紅 苔薄白

9) 과거력/현병력

2016년 출산 후 갑상선 절제술을 받고 갑상선호르몬약 복용해 음

2016년 둘째 출산 후 자궁경부암검사 정상, 2018년 7월 자궁경부암검사에서 이상조건, HPV 33형, 35형 감염, 2018년 8월 조직검사 CIN2로 2019년 8월 23일 원추절제술(LEEP)시술받고 절단면에 병변이 남아있어서 3개월 뒤 2차 LEEP 예정 상태에서 2018년 8월 29일 본원 내원하여 한방치료 시작하였다(Fig. 3).

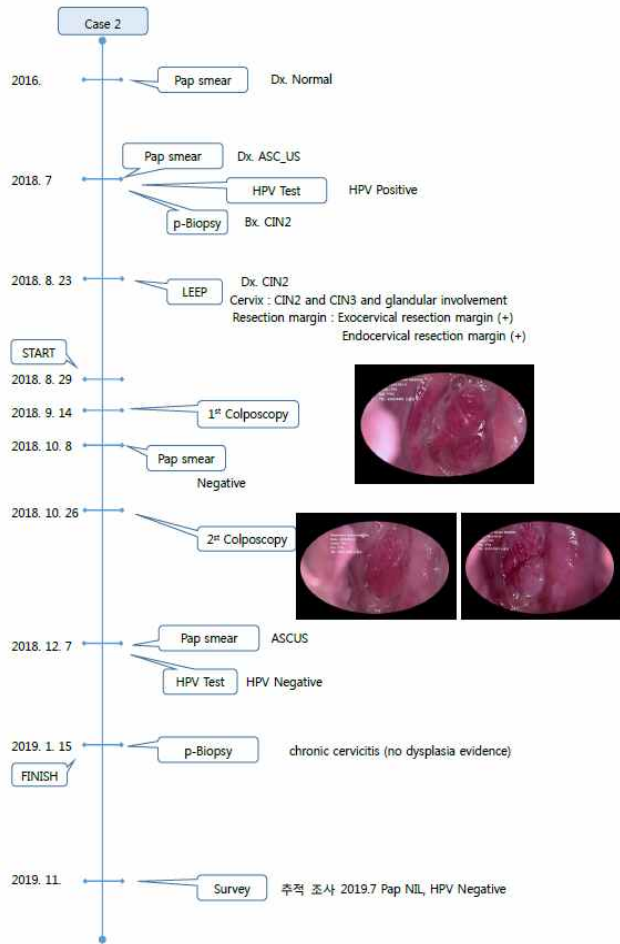


Fig. 3. Timeline of treatment and outcomes in case 2.

10) 치료

(1) 한약 치료 : 2018년 9월 6일부터 2018년 12월초까지 한약을 복용하였고 1개월마다 40첩 60포, 하루 2포 복용하여 총 120첩을 복용하였다(Table 3).

(2) 침구치료 : 氣海(CV6), 關元(CV4), 合谷(LI4) 15분간 유침, 神闕 뜰치료 13회 (주1회)

(3) 약침치료 : 氣海(CV6), 關元(CV4) 각 0.15cc 자하거 약침 치료 13회 (주1회)

Table 3. The Composition of damsoeun-tang gagam

Scientific Name	Amount(g)
Scutellariae Radix	1
Coptidis Rhizoma	1
Lithospermi Radix	1
Astragali Radix	1
Coicis Semen	5
Glycyrrhizae Radix	2
Persicae Semen	2
Angelicae Gigantis Radix	2
Zingiberis Rhizoma Recens	2
Jujubae Fructus	1
Cervi Cornus Colla	3
Total Amount	21

11) 치료경과(Fig. 3)

(1) 2018년 10월 4일 (1개월 치료 후) : 대학병원 액상세포검사 정상, HPV 16(-) 18(-), 기타고위험군 (-)

(2) 2018년 12월 (3개월 치료 후) : 대학병원 액상세포검사 이상, HPV (-)

(3) 2019년 1월 : 대학병원 조직검사 정상, 만성경부염

(4) 2019년 7월 : 대학병원 액상세포검사 정상, HPV (-)

12) 부작용

한약을 복용하면서 설사, 복통, 기타 부작용은 발생하지 않았고, 자하거약침 시술과 침치료 및 뜰치료를 부작용은 발생하지 않았다.

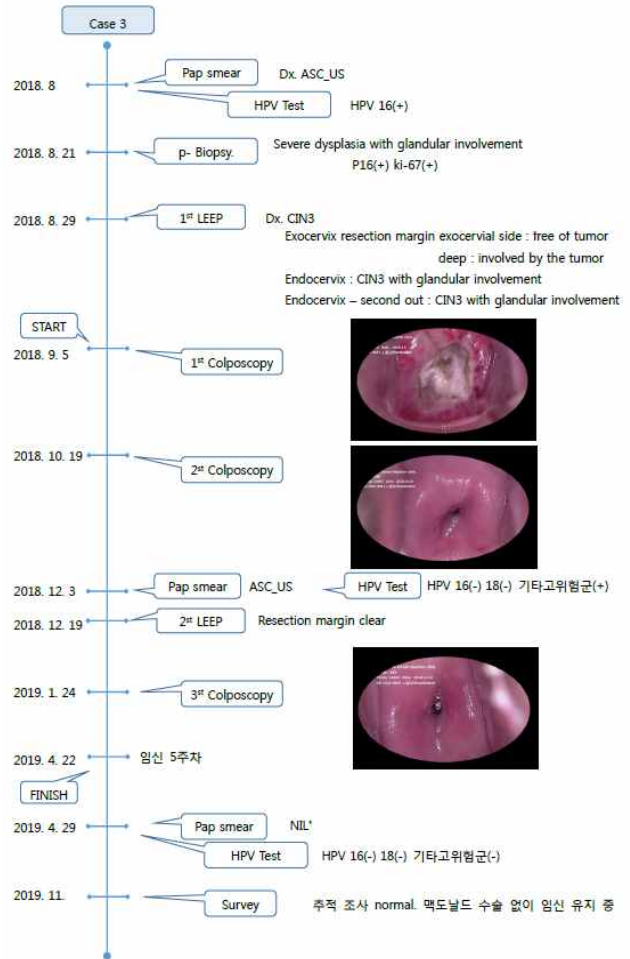


Fig. 4. Timeline of treatment and outcomes in case 3.

3. 증례 3

1) 이름 : 김○○ (F/31)

2) 초진일 : 2018년 9월 5일

3) 주소증

자궁경부이형성증3단계, LEEP 절단면 병변 양성 HPV 16(+)

4) 발병일 : 2018년 8월

5) 산과력 : 0-0-0-0

- 6) 월경력  
 월경주기 : 30일  
 월경통 : 無  
 월경양 및 덩어리(塊) : 양-보통,塊-보통
- 7) 帶下(질분비물) : 수술 전 미황색 분비물 소량, 수술 후 2주간 출혈
- 8) 망문문질  
 소화 : 少食  
 대변 : 1회/2일  
 소변 : 정상  
 한열 : 수족냉증, 하복부 냉감  
 脈/舌 : 脈沈弱, 舌淡紅 苔薄白  
 피부 : 건선
- 9) 과거력/현병력  
 2018년 8월 자궁경부암검사 ASCUS, HPV 16형 감염, 2018년 8월 20일 조직검사 severe dysplasia with glandular involvement, p16(+), Ki-67(+)으로 2019년 8월 29일 LEEP 절단면에 병변이 남아있어서 3개월 후 2차 수술 권유받고 2018년 9월 5일 본원 내원하여 한방치료 시작하였다(Fig. 4).
- 10) 치료

- (1) 한약 치료 : 2018년 9월 5일부터 2019년 3월까지 한약을 복용하였고 1개월마다 40침 60포, 하루 2포 복용하여 총 240침을 복용하였다. 2차 수술 후 구성 약재의 용량을 변경하였다(Table 4).
- (2) 침구치료 : 氣海(CV6), 關元(CV4), 合谷(LI4) 15분간 유침, 神闕 뜰치료 23회 (주1회)
- (3) 약침치료 : 氣海(CV6), 關元(CV4) 각 0.15cc 자하거 약침 치료 23회 (주1회)

Table 4. The Composition of damsoeun-tang gagam

Scientific Name	Amount(g)	
	2018.9~2018.12	2018.12~2019.3
Scutellariae Radix	1	1
Coptidis Rhizoma	1	1
Lithospermi Radix	1	1
Astragali Radix	1	2
Coicis Semen	5	5
Glycyrrhizae Radix	2	2
Angelicae Gigantis Radix	2	4
Persicae Semen	2	0
Zingiberis Rhizoma Recens	2	2
Jujubae Fructus	1	1
Cervi Cornus Colla	3	3
Total Amount	21	22

- 11) 치료경과(Fig. 4)
- (1) 2018년 12월 3일 (3개월치료후) : 대학병원 액상세포검사 ASCUS, HPV 16(-), 18(-) 기타고위험군 (+)
- (2) 2018년 12월 20일 : 2차 LEEP 기술
- (3) 2019년 4월 22일 (6개월치료중) : 임신 5주차
- (4) 2019년 4월 30일 (6개월치료후) : 대학병원 액상세포검사 정상, HPV 16(-) 18(-) 기타고위험군 (-)
- 12) 간기능검사

- (1) 초진시 : AST/ALT 20/20(IU/L)
- (2) 3개월 한약 치료 후 : AST/ALT 정상
- (3) 6개월 한약 치료 후 : AST/ALT 정상
- 13) 부작용  
 한약을 복용하면서 설사, 복통, 간기능장애 및 기타 부작용은 발생하지 않았고, 자하거약침 시술과 침치료 및 뜰치료를 부작용은 발생하지 않았고, 피부 건선 증상이 악화되지 않았다.

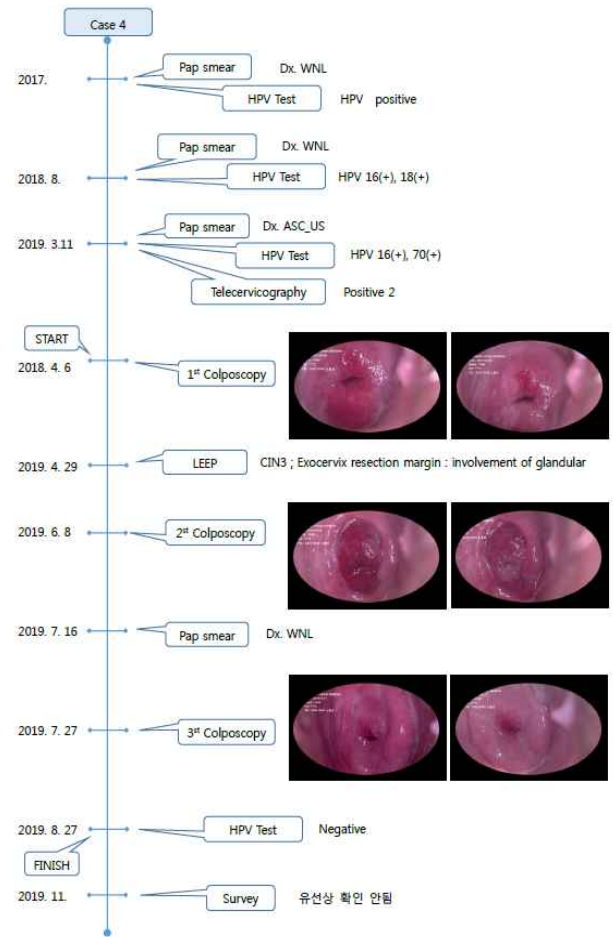


Fig. 5. Timeline of treatment and outcomes in case 4.

4. 증례 4

- 1) 이름 : 윤○○ (F/26)
- 2) 초진일 : 2019년 4월 6일
- 3) 주소증  
 자궁경부이형성증3단계, LEEP 절단면 병변 양성 HPV 16(+) 70(+)
- 4) 발병일 : 2019년 3월 11일
- 5) 산과력 : 0-0-0-0
- 6) 월경력  
 월경주기 : 28-30일  
 월경통 : 통증이 심해서 항상 진통제 복용  
 월경양 및 덩어리(塊) : 양-보통,塊-덩어리 많은편

7) 帶下(질분비물) : 황색 분비물 많음, 평소 질염 자주 발생 했음

8) 망문문절

소화 : 불량 (더부룩하고 소화 안 됨)

대변 : 1회/2일

소변 : 단백뇨 주기적으로 검사 해옴

한열 : 수족냉증 특히 하복부 냉감 심함

脈/舌 : 脈弱, 舌淡 苔薄白

피부 : 건선

9) 과거력/현병력

2017년 자궁경부암검사 정상, HPV저위험군 감염이었고 2018년 7월 자궁경부암검사 정상, HPV 16번 감염, 2019년 3월 자궁경부암검사에서 비정형상피세포 발견, HPV 16형 70형 감염, 2019년 3월 22일 대학병원 조직검사서서 CIN3 with glandular involvement으로 1개월내 LEEP 예정이 되어 있었으며 2019년 4월 6일 본원 내원하여 한방치료 시작하였다(Fig. 5).

10) 치료

(1) 한약 치료 : 2019년 4월 9일부터 2019년 8월까지 한약을 복용하였고 1개월마다 40첩 60포, 하루 2포 복용하여 총 120첩을 복용하였다(Table 5).

(2) 침구치료 : 氣海(CV6), 關元(CV4), 合谷(LI4) 15분간 유침, 神闕 뜸치료 8회 (주1회)

(3) 약침치료 : 氣海(CV6), 關元(CV4) 각 0.15cc 자하거 약침 치료 8회 (주1회)

Table 5, The Composition of damsoeun-tang gagam

Scientific Name	Amount(g)
Scutellariae Radix	1
Coptidis Rhizoma	1
Lithospermi Radix	1
Astragali Radix	1
Coicis Semen	5
Glycyrrhizae Radix	2
Persicae Semen	2
Angelicae Gigantis Radix	2
Zingiberis Rhizoma Recens	2
Jujubae Fructus	1
Cervi Cornus Colla	3
Total Amount	21

11) 치료경과 (Fig. 5)

(1) 2019년 4월 29일 : ○○여성병원에서 LEEP 시술, LEEP 절단면 병변 양성

(2) 2019년 7월 6일 (3개월치료중) : 액상세포검사 정상, 1년 후 추적 검사로 전환

(3) 2019년 8월 (3개월치료후) : HPV (-)

12) 간기능검사

(1) 초진시 : AST/ALT 33/20(IU/L)

(2) 2개월치료후 : AST/ALT 정상

13) 부작용

한약을 복용하면서 설사, 복통, 간기능장애, 및 기타 부작용은 발생하지 않았고, 단백뇨가 악화되지 않았으며 자하거약침 시술과 침

구 치료시 부작용은 발생하지 않았고, 피부 건선 증상은 호전되었다.

## 고 찰

자궁경부상피내종양(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)은 편평상피와 원주상피의 경계부위인 변형대에서 비정형 화생(metaplasia) 이후 이형성(dysplasia) 과정을 거쳐서 발생하기 때문에 자궁경부이형성증(cervical dysplasia)이라고도 하며 경증이형성증을 CIN1, 중등도이형성증을 CIN2, 중증이형성증과 상피내암을 CIN3로 분류한다.

자궁경부상피내종양의 자연사에 대한 연구에 따르면 CIN1을 치료하지 않을 경우 20-40%에서 CIN2, 3으로 진행하였고, 50-60%는 2년 이내 자연퇴행 하였다. CIN2를 치료하지 않을 경우 35%에서 지속되고 22%에서 상피내암이나 침윤암으로 진행하였고 CIN3을 치료하지 않을 경우 56%에서 지속되며, 14%에서 상피내암이나 침윤암으로 진행하였다고 보고하였는데<sup>4-6,12)</sup>, 암을 예방하기 위해서는 자궁경부상피내병변 및 상피내암에 대한 조기 진단과 치료가 필요하다.

CIN 치료는 ASCCP<sup>13)</sup> 권고를 따르는데, 조직학적 병변을 기준으로 저등급병변 CIN1과 고등급병변 CIN2, 3 두 가지로 분류한다. 자궁경부암 스크리닝 검사인 Pap smear에서의 저등급상피내병변(LSIL)은 조직검사 결과인 CIN1과 동일한 의미가 아니며, 고등급상피내병변(HSIL)과 CIN2, 3이 동일한 의미가 아니므로 세포검사와 조직검사 결과가 다를 때는 조직검사(biopsy) 결과를 따르는 것이 타당하다. 치료 방법은 크게 두 가지이며 병변 조직을 파괴하는 국소파괴요법과 병변 조직을 제거하는 절제술이 있다.

국소파괴요법에는 냉동요법, 레이저요법, 전기소작술, 냉응고법이 있는데, 조직생검에서 미세침윤암 혹은 침윤암의 증거가 없어야 하고, 병변이 자궁경관 외에 국한되어 있을 때 적용되고, 재발률이 10% 이상이므로 3개월 간격의 정기적인 세포학적 추적검사가 필요하다. 절제술은 병리검사를 위한 조직 검체를 얻을 수 있어서 임신 부나 청소년기 혹은 젊은 여성과 같은 특별한 경우를 제외하고 CIN2, 3 치료에서 일차적으로 권고된다. 그러나 절제술 후에도 재발 기준에 따라 다르기는 하지만 5-30%에서 재발한다고 보고되었다. 본 증례 4명 모두 고등급상피내종양(CIN2, 3) 진단 후 일차적으로 환상투열요법(LEEP) 시술을 받았고, LEEP 절단면에 병변이 남아 있어서 2차 수술이 필요한 상태였다.

절제술 방법에는 크게 냉도 원추절제술(cold conization)과 환상투열요법(LEEP, LLETZ)이 있는데, 냉도 원추절제술은 과거 자궁경부이형성증의 표준 치료법이었으나 최근에는 시술이 간편하고 출혈 등의 합병증이 적은 환상투열요법(LEEP)으로 대체되고 있다. 그러나 LEEP 시술시 자궁경부 심부조직 절제가 쉽지 않고 생검 절단면이 전기적 열에 파괴되어 절단면 상태를 해석하기 어렵기 때문에 경계면의 병변 침범 유무에 대한 조직검사 해석에 대한 논란이 있다. 또한 수술 후 첫 내원시 세포검사는 조직의 열손상으로 인해 신뢰하기 어렵다는 보고가 있다<sup>14-16)</sup>. 조직절제술에서 경계면 병변 조직검사 해석이 중요한 이유는 절제 마진(margin)에 병변이 남아 있는 것이 자궁경부상피내종양 재발에 있어서 중요한 인자이기 때

문이다. 류<sup>7)</sup>에 의하면 원추절제술 후 절단면에 잔존 병변이 있는 경우 18.6%에서 재발했고 병변이 없는 경우는 4.6%에서 재발되어 절단면에 병변이 남아 있을 때 재발 가능성이 높다고 하였다.

재발에 관여하는 인자는 환자의 나이, 흡연, 유전학적 요인 등이 있으며, 수술 절단면 양성 병변과 고위험군 인유두종바이러스의 지속감염이 가장 중요한 예측 인자로 보고 되었다<sup>7,17-19)</sup>. 선 등<sup>19)</sup>은 154명의 환자를 대상으로 한 연구에서, 원추절제술 후 재발 예측에 있어서 고위험군 HPV가 음성일 때 음성 예측률 100% 라고 보고 하였고, Houffin 등<sup>20)</sup>은 205명 환자를 대상으로 한 연구에서 수술 전 고위험군 HPV 감염과 재발은 상관관계가 없지만, 수술 후 고위험군 바이러스의 지속 감염은 재발의 유의한 상관관계가 있다고 보고하였다. 원추절제술 후 고위험군 HPV에 감염된 환자에 대한 지속적인 추적 관찰이 필요한 이유이다.

알려진 인유두종바이러스의 종류는 150여 가지 이상이고 생식기 감염을 일으키는 것이 40여 종류이다. 최근까지 밝혀진 고위험군은 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82형이 대표적이며, 저위험군은 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81형이 대표적이고, 26, 53, 66, 70형은 암 발생 가능성이 있어서 잠재적 고위험군으로 분류된다<sup>21)</sup>.

본 증례는 절제술예정 및 수술 후 1개월 미만 상태에서 본원에 내원한 29명 중 수술 절단면 양성 병변으로 2차 수술이 필요한 5명 중에서 본원에서 한의학적 치료를 받은 4명을 대상으로 하였다 (Fig. 1).

증례 1은 20대 초반 미혼 여성으로 2017년 3월 자궁경부암검사에서 저등급상피내병변(LSIL), HPV 16형을 포함한 고위험군 및 저위험군 바이러스에 감염되었고 1년 후 2018년 세포검사에서 고등급상피내병변(HSIL)으로 병변이 진행하였다. 추가 조직검사에서 상피내암 및 CIN3 진단을 받고 LEEP 예정 상태에서 2018년 2월 28일 본원 내원하였다. 자궁경부상피내종양의 자연사연구<sup>22)</sup>에서 저등급상피내병변의 경우 특별한 치료가 없어도 2년 이내에 자연 퇴행 가능성이 50% 이상이라고 하였다. 그러나 본 증례에서는 면역기능저하 등 특별한 기저질환이 없었음에도 1년 만에 상피내암으로 진행하였다. 경부확대경검사에서 5% 아세트산 도포시 편평상피접합주(SCJ)에서 뚜렷한 백색상피(acetowhite epithelium)가 관찰되었고 질과 자궁경부내에 황색 분비물이 많았다. 2018년 3월 8일 LEEP 수술 하였고, 수술 절단면에 병변이 남아 있어서 1개월 뒤 재수술을 앞두고 2018년 3월 12일부터 한의학적 치료를 시작하였다. 한약은 담소은탕을 기본으로 하였는데, 담소은탕은 임상에서 인유두종바이러스 감염으로 발생하는 성기사마귀, 편평사마귀 치료에 활용되고 있는 처방이다<sup>11)</sup>. 하복부냉증 및 자궁 및 부속기 순환을 개선시키기 위해서 주 1회 氣海, 關元에 약침 치료와 神闕 뜸 치료를 하였다. 1개월 후 재수술을 위해 대학병원에서 실시한 검사에서 자궁경부암검사 및 조직검사 정상, HPV-DNA 음성 결과를 얻었기에 재수술 대신 6개월 후 추적검사로 전환되었다. 일반적으로 LEEP 후 추적 검사는 6개월 주기로 2년간 세포검사를 하며 이상이 없을 경우 년 1회 검진 스케줄로 돌아간다. 본 증례는 LEEP 시술시 발생하는 열 때문에 조직이 손상 되어 첫 번째 추적 검사에서 위음성이 나올 가능성<sup>16)</sup>이 있다고 판단되어 3개월 후 세포검

사 정상 및 인유두종바이러스 음성 전환시까지 한의학적 치료를 계속하기로 하였다. 3개월이 경과한 2018년 6월 2일 세포검사에서 정상 소견을 받았고 4개월 경과한 2018년 7월 7일 세포검사와 인유두종바이러스 검사 모두 정상이며 경부확대경검사에서 이상 발견되지 않아서 한의학적 치료를 종료하였다. 이후 9월 20일 대학병원 추적검사에서 세포검사 정상, 인유두종바이러스 음성 결과를 얻었고, 10월 26일 경부확대경검사에서 이상 병변이 관찰되지 않았다(Fig. 2).

증례 2는 30대 중반 여성으로 2016년 둘째 출산 후 자궁경부암검사는 정상이었으나 2년이 경과한 2018년 7월 자궁경부암검사에서 이상이 발견되었고, 인유두종바이러스 33형 35형 고위험군 감염, 조직검사에서 CIN2으로 2019년 8월 23일 대학병원에서 원추절제술(LEEP)을 받았다. LEEP 절단면에 병변이 남아 있었기 때문에 3개월 뒤 2차 LEEP 예정 상태에서 2018년 8월 29일 본원 내원하여 한의학적 치료를 시작하였다. 내원시 갑상선 호르몬 복용 중이었고 허증이 뚜렷하여 담소은탕에 鹿角膠를 가감하였다. 출혈은 2주간 지속된 후 갈색분비물로 바뀌어 2주 더 나왔고 2018년 10월 26일 경부확대경검사에서 수술 후 외경부 상피 일부가 재생되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 수술 40일 경과한 2018년 10월초 대학병원 추적검사에서 자궁경부암검사 정상, 고위험군 인유두종바이러스 음성 결과를 받고 나서 환자는 한의학적 치료 중단하기를 원하였다. LEEP 후 열손상 때문에 자궁경부암검사가 위음성 가능성이 있다고 판단되어 다음 추적검사 때까지 치료를 계속하도록 권유하였으나 120첩의 한약을 복용하는 3개월간 치료를 받고 중단하였다. 2018년 12월 대학병원 세포검사 이상, 인유두종바이러스 음성, 조직검사 정상으로 2차 수술은 하지 않았고 2019년 7월 세포검사 정상, 인유두종바이러스 음성의 결과를 받고 6개월 검사 스케줄로 전환되었다(Fig. 3). CIN 치료 후 추적검사는 3-6개월 주기의 세포검사를 하며 HPV DNA 검사가 음성이고 2번 연속해서 세포검사에서 음성으로 나올 때 정규 검진 스케줄로 돌아가도록 권장하고 있으며<sup>23)</sup>, 또 다른 보고에서는 3개월 간격으로 2회 실시한 HPV 검사와 세포검사가 정상일 때 상피내종양이 자연 퇴행한 것으로 판정하여 정규 검진으로 회귀 가능하다고 하였다<sup>12)</sup>.

자궁경부상피는 편평상피세포(squamous cell)과 선세포(glandular cell)로 이뤄져 있는데, 인유두종바이러스감염에 의해 편평상피세포에서는 편평상피암(squamous cell carcinoma), 선세포에서는 선암(adenocarcinoma)이 발생하기 쉽다. 증례 3과 4는 조직 검사에서 고등급상피내병변과 함께 선침범 진단을 받았는데, 조직검사에서 선침범은 내경부 병변이 있을 가능성을 암시한다. 자궁경부 세포검사도 편평상피세포 이상과 선세포의 이상을 구분하며, 선세포이상은 비정형선세포(AGC)로 분류하며 조직검사에서 선암이 발견되는 경우가 있다<sup>24)</sup>.

증례 3은 30대 초반, 결혼 2년차 여성으로 임신 계획 중이던 2018년 8월 자궁경부암검사에서 비정형상피세포, HPV 16형 양성, 2018년 8월 20일 조직검사에서 severe dysplasia with glandular involvement, p16(+), ki-67(+)으로 진단되어 2019년 8월 29일 원추절제술(LEEP)을 실시하였고 LEEP 절단면에 병변이 남아 있어서 3개월 후 2차 수술 권유 받고 2018년 9월 5일 본원 내원하여 한의

학 치료를 시작하였다. 면역세포화학조직검사 p16, ki-67은 일반조직검사에 비해서 화생(metaplasia)과 이형성(dysplasia)을 명확하게 구분하여 이형성 진단에 이용되는 검사법으로 바이러스감염에 의한 생성된 유전자 단백질을 특수물질로 염색하여 병변이 침윤 정도를 확인한다. p16은 세포주기를 조절하는 유전자로 인유두종바이러스의 E7에 의해 세포주기가 활성화되어 계속 증식될 때 p16이 증가하고, ki-67 항원은 세포주기의 G0, G1초기를 제외한 모든 세포핵내에 존재하며 ki-67 지수가 높을수록 세포증식 속도가 빠르다는 것을 의미하여 p16, ki-67 침윤 농도가 짙어질수록 침윤암의 가능성은 높아진다<sup>25</sup>). 면역화학조직검사에서 p16과 ki-67 모두 양성이며, 조직검사에서 선침범이 확인된 경우 내경부 병변 가능성 때문에 병변을 깊게 절단하는 경우가 일반적이지만 본 증례는 10 mm 미만 두께로 절단하였다. 병변을 평균보다 얇게 제거한 것은 수술 후 발생할 수 있는 합병증 자궁경관협착증, 자궁경관무력증, 조산의 위험성 등을 방지하기 위한 조치였으나 병변을 확실하게 제거하지 못하여 2차 수술이 필요하게 되었다.

절제술 후 세포검사는 잔류병변의 민을 만한 예측 인자이며 검사에서 지속적인 이상 소견을 보이는 것은 침습적 병변의 가능성이 높아지는 것인데<sup>26</sup>) 본 증례는 3개월 치료 후 추적검사에서 비정형상피세포가 검출되었고, 고위험군 HPV가 양성이었다. 수술 후 세포검사 이상과 고위험 HPV 지속 감염은 이형성증 재발의 주요 원인이며 수술 절단면에 병변이 남아 있었기 때문에 2018년 12월 20일 2차 절제술을 받았다. 두 번째 수술 1개월 후 경부확대경검사에서 수술 부위 회복을 확인하였고 2019년 4월 30일 대학병원 추적검사에서 세포검사 정상, 고위험군 인유두종바이러스 음성 확인 후 한의학 치료를 종료하였다. 본 증례는 두 번의 수술을 받았으나 자궁경부협착 등의 수술 부작용 없이 한의학 치료 중 자연 임신이 되었고 이후 맥도날드 수술 없이 12월 15일 출산을 앞두고 있음은 2019년 11월 유선으로 확인하였다(Fig. 4).

모든 증례에서 고위험군 인유두종바이러스가 검출되었는데 특히 HPV 16형은 3례에서 양성이었다. HPV 16형 감염시 상피내병변이 자발적으로 퇴행할 가능성은 낮기 때문에 암으로 진행하기 쉬우며, 고등급 상피내병변일수록 HPV의 부하량이 증가하였다고 보고 되었다<sup>19,20,28</sup>).

증례 4는 20대 후반 미혼 여성으로 2017년 자궁경부암검사 정상, HPV 저위험군 양성이고 1년 후 경부암검사 정상, HPV 16형이 추가 발견되었으나 별다른 치료 없이 2019년 추적 검사를 하였다. 추적검사에서 비정형상피세포가 검출되었고 HPV 16형 뿐만 아니라 잠재적 고위험군으로 알려진 HPV 70형이 확인되어 2019년 3월 22일 대학병원 조직검사에서 CIN3 with glandular involvement 진단받고 1개월 이내 원추절제술(LEEP) 예정인 상태에서 2019년 4월 6일 본원 내원하여 한의학 치료를 시작하였다.

HPV 자연사 연구에서 HPV 감염 대부분은 일시적이며 증상이 없고, 70%는 1년 이내에, 약 90%는 2년 이내에 소실된다고 하였으나<sup>27</sup>) 증례 4는 1년 후 추적검사에서 바이러스가 자연 소실되지 않고 오히려 고위험군 16형이 추가 감염되었다. 내원시 경부확대경검사에서 transformation-zone에서 백색상피(acetowhite epithelium)를 뚜렷하게 관찰할 수 있었다. 조직검사에서 선

(gland)을 침범한 CIN3 진단을 받았는데, 선침범은 심부에 다른 병변이 있을 가능성이 높기 때문에 CIN1 진단에서도 원추절제술 등의 절제술이 1차적으로 권고되기도 한다. 본 증례는 미혼으로 수술을 원하지 않았지만 선침범 등 위험 요소 때문에 절제술이 필요하다고 판단되어 한의학 치료와 수술을 병행하였다. 한약과 침구치료, 외치법을 실시하면서 2019년 4월 29일 ○○여성병원에서 LEEP 시술을 받았고 LEEP 절단면에 병변이 남아 있어서 2차 수술이 필요하였다. 2019년 7월 6일 ○○여성병원에서 추적검사 후 재수술은 필요하지 않으며 1년 후 추적검사로 전환한다고 하였다. 수술 3개월 경과한 2019년 8월 HPV-DNA 음성 확인 후 한의학 치료를 종료하였는데, LEEP 시술시 열에 의해 조직이 손상되어 위음성이 나올 가능성이 있기 때문에 3개월 이상 경과하여 세포검사 및 HPV 검사를 한 번 더 하지 않고 치료를 종료한 것에 대하여 아쉬움이 남는다(Fig. 5).

한의학 고전에서는 陰戶病, 帶下, 癥瘕 등의 부분에서 자궁경부상피내종양을 다루고 있는데, 帶下症 치료에 있어서 한약 뿐 아니라 座薰, 藥浴, 藥栓 등과 같은 다양한 외치법이 활용되고 있다<sup>9</sup>). 중국에서 중약재를 이용한 외치법이 활발하게 이뤄지고 있는데, Li<sup>29</sup>)는 白砒, 明礬, 雄黃, 沒藥을 이용한 자궁경부 소독법인 中藥錐切療法으로 자궁경부이형성증을 치료한다고 보고하였고, 二黃散(雄黃, 黃連, 白礬, 冰片, 鉛粉)을 병변에 도포하는 방법 등이 중국에서 사용된다고 보고하였다<sup>10</sup>). 본 증례에서도 경부보호제(黃連, 蛇床子, 龍膽草 煎湯液)를 질내 주입하여 질내 pH를 약산성으로 유지하고, 염증을 억제하도록 하였다.

최근 세균성질염과 자궁경부상피내종양에 대한 연구에서 세균 감염이 자궁경부상피내종양에 영향을 미친다고 보고되었는데<sup>30</sup>), 자궁경부의 만성 염증 상태가 유전자 불안정성을 유발해 상피의 비정상 증식을 촉진할 수 있기 때문이며, 인터루킨-1(IL-1), 인터루킨-6(IL-6), TNF- $\alpha$  같은 염증매개산물의 작용과 대식세포 및 T-cell의 역할이 중요하다<sup>31</sup>). 항염 효능의 경부보호제를 질내에 직접 주입하는 외치법은 LEEP 수술 후 질내 염증을 감소시키고 질내 정상 세균총에 의미 있는 영향을 미쳤을 것으로 사료되는데, 이에 대해 질내 pH 측정 및 STD 검사 등 추가 검증이 필요하다.

LEEP 후 절단면에 병변이 남아 있으면 재발을 방지하기 위해서 절제술을 반복하거나 자궁적출술을 하게 된다. 그러나 20세 전후 젊은 여성이나 가임기 여성이라면 반복되는 수술로 인해 자궁경관협착증, 자궁경관무력증, 조산, 불임의 등 부작용과 수술을 하지 않았다가 암으로 진행하는 것에 대한 두려움 때문에 수술과 비수술 치료 사이에서 갈등하게 되는데, 한의학 치료는 잔존 병변 퇴행 및 인유두종바이러스 소실 뿐 아니라 심리적 안정 등으로 삶의 질 개선에 긍정적인 영향을 줄 것으로 기대된다.

본 증례에서 3명은 재수술 없이 한의학 치료로 LEEP 후 남아 있던 병변이 소실되었고, 인유두종바이러스의 음성 전환은 4명 모두에서 이루어졌다. 수술 후 재발의 주요 인자인 고위험군 인유두종바이러스의 음성 전환은 의미 있는 결과라 사료 된다.

본 증례를 통해 한의학 치료 효과를 확인할 수 있었으나 인유두종바이러스와 병변이 자연 퇴행할 가능성도 있기 때문에 한계점이 있는 것이 사실이다. 본 증례는 LEEP 시술 절단면 잔존 병변



환자에 대한 임상 치료 기준을 만들기 위한 기초로서 활용될 수 있을 것으로 사료되며 향후 대조군 연구가 함께 이루어져서 자궁경부상피내종양에 대한 한의학 임상 치료 근거가 마련되기를 기대해 본다.

## 결 론

본 논문에서는 LEEP 시술 후 절단면에 병변이 잔존하여 2차 수술 예정인 가임기 여성 환자 4명을 대상으로 한의학 치료를 실시하여 3명은 재수술을 하지 않았고, 보고된 부작용 없이 4명 모두 인유두종바이러스 음성, 자궁경부 정상으로 회복되어 한의학 치료의 유효성을 알 수 있었다. 수술 절단면에 병변이 남아 있는 가임기 여성에 대한 한의학 치료는 인유두종바이러스를 음성으로 전환시켜 재발을 방지하며 2차 수술을 대신할 치료가 될 수 있을 것으로 기대된다.

## References

- IARC (International agency for reserch on cancer). Cancer incidence in five contient. IARC Sci Publ 2002;155:1-781.
- Korea central cancer resistry. Annual report of cancer statistics in Korea in 2016. Monistry of Health and Welfare:2018.
- Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986;67:665-9.
- 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.
- Oster AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
- Jung DH, Lee KB, Kim KT. Management of gynecologic patients with precancerous disease. *Korean J Obstet Gynecolo* 2010;53(4):291-302.
- Ryu AL, Nam KH, Chung SH, Kim JS, Lee HH, Koh ES, Bae DH. Absence of dysplasia in the excised cervix by a loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol oncol* 2010;21(2):87-92.
- Pirtea L, Grigoraş D, Matusz P, Pirtea M, Moleriu L, Tudor A, et al. Human papilloma virus persistence after cone excision in women with cervical high grade squamous intraepithelial lesions: a prospective study. *Canadian J of infection diseases and medical mrobiology* 2016, Article ID 3076380, 6 pages.
- Heo KJ, A Study of External Treatment on the obstetric and gynecologic diseases, Daegu Haany University doctoral dissertation. 2007.
- Yoo JE, Lee JY, Yoon YJ. A review on Korean traditional medicine research against cevical dysplasia - focused on studies of cervical cancer and cervical dysplasia. *J Korean Obst Gynecol* 2013;26(4):191-203.
- Lee KY, Lee E, Cho NK. Korean medicine treatment for 326 patients with Genital Warts : Retrospective Chart Review. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2015;28(4):196-207.
- Cho YS, Jung HJ, Jeon SR, Cjo HJ, Son GH, Choi EK. Spontaneous regression of the mild cervical dysplasia and its related factors. *Korean J Obstet Gynecolo* 2007;50(1):111-116.
- 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.
- Baggish MS, Barash F, Noel Y, Brooks M, Comparison of thermal injury zones in loop elctrical and laser cervical excisional conization. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:545-8.
- Choi IJ, Kwak BG, Cha MS. Effication of loop conization with right-angled triangular shaped excisor in patients with cervical intraepithelial neoplasia 3. *J of Gynecolgic oncology* 2006;17(3):222-6.
- Bollen LJ, Tjong-A-Hung SP, Velden J, Mol BW, Kate FW, et al. Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. *Gynecologic Oncology* 1999;72(2):199-201.
- Lee ES, Jeong DH, Kim JH, Jand DY, Jeoung CH. Analysis of residual tumor based on pathologic severity and site of positive margin after cold-knife conization of the uterine cervix. *Korean J Obstet Gynecolo* 2008;51(11):1295-1301.
- Kim GY, Kim SN, Lee SJ, Gwan HS, Lee GY, Son YS. Human papillomavirus test for prediction of recurrent and residual disease after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Korean J Obstet Gynecolo* 2009;52(10):1007-13.
- Sun HG, Yoon YS, Jeong NH, Kim T, Kim HJ, et al. Significance of HPV viral load for prediction of recurrence after treatment in patients with carcinoma in situ of cervix. *J of Gynecolgic oncology*

- 2007;187(3):187-94.
20. Houffin DV, Collinet P, Vitatier D, Ego A, Dewilde A, Boman F, et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision after high grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2003;90:587-92.
  21. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
  22. Mark S, Nicolas W. Human papillomavirus(HPV) infection and the multi-stage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol biomarkers prev.* 2013;22(4):553-60.
  23. 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.
  24. Chun YG, Hong SR, Kim HS, Kim JY, Kim HS. Histologic correlation of atypical glandular cells in cervical smears. *Korean J of pathol* 2009;43:453-7.
  25. Yu L, Fei L, Liu X, PiX, Wang L, Chen S. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *J Cancer.* 2019;10(12):2654-60.
  26. Jansen FW, Trimbos JB, Hermans J, Fleuren GJ. Persistent cervical intraepithelial neoplasia after incomplete conization: Predictive value of clinical and histological parameter. *Gynecol Obstet invest* 1994;37: 207-4.
  27. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
  28. Cornelia L, Steven P, Patti G, Brigitte R, Ellen P, Andrea E, et al. Spontaneous Regression of High-Grade Cervical Dysplasia: Effects of Human Papillomavirus Type and HLA Phenotype. *Clin Cancer Res.* 2005 July 1: 11(13):4717-23.
  29. Li HM. zhong yao zhui qie zhi liao gong jing fei dian xing xing zeng sheng 96 li lin chuang guan cha(中藥錐切治療官頸非典型性增生96例臨床觀察). *Chinese Medicine of Factory and Mine* 2005;18(1):67-8.
  30. Evy G, Joris F, Hans V, Rita V, Philippe D, Marleen T, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(10):e45201.
  31. Bocaardo E, Lepique AP, Villa LL. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. *Carsinogenesis.* 2010;31(11):1905-12.