

Human papillomavirus (HPV) DNA 검사시 ThinPrep™ Pap test 용액을 이용한 검사와 Hybrid Capture (HC) II의 Cervical Sampler™을 이용한 검사의 양성률 비교

순천향대학교 의과대학 산부인과학교실, 순천향대학교부속 부천병원
여소진·강미경·남계현·김정식·김태희·이권해

목적 : 인유두종 바이러스 검사의 방법으로 Hybrid Capture II (HC II) system의 Cervical Sampler™를 이용한 방법과 ThinPrep™ Pap test의 Preserv Cyt™ solution을 이용한 방법을 동시에 시행하여 HPV DNA 검사를 시행 후, 두 검사 간의 결과 및 양성률을 비교 연구하고자 하였다.

방법 : 산부인과에 2003년 1월부터 2003년 3월까지 91명의 여성을 대상으로 하였고, Hybrid Capture II (HC II) system의 Cervical Sampler™를 이용하여 채취한 대상 환자의 자궁 경부 검체와 동시에 ThinPrep™ Pap test를 시행하여 세포 도말 검사 후 남아 있는 Preserv Cyt™ solution을 이용한 검체를 Hybrid Capture II (HC II) system의 sample conversion kit로 HPV DNA를 검사하여 두 결과를 비교하였다. HPV DNA의 양성률은 1 pg/mL 이상으로 하였다.

결과 : Cervical Sampler™와 ThinPrep™ solution을 이용한 HC II의 결과 모두 음성으로 나온 경우는 42명, 모두 양성으로 나온 경우는 34명으로 kappa계수가 0.674로 의미있게 높았다. Cervical Sampler™의 HPV titer에 따라 1 미만인 경우 음성, 1 이상인 경우 양성으로 나누었으며, 양성군을 다시 1-10, >10인 경우로 세분화하였다. 그리고, 이에 따른 ThinPrep™ solution의 결과를 비교한 결과, titer가 1 미만인 경우와 10초과인 경우 두 검사의 일치도는 각각 97.7%, 96.8%였으나, Cervical Sampler™ HPV titer가 1-10으로 낮은 titer에서 양성인 경우는 일치도가 17.6%로, 낮은 titer값에서 두 검사의 일치도가 낮음을 알 수 있었다.

결론 : Cervical Sampler™ 검체 kit를 사용한 경우와 ThinPrep™ solution을 이용한 reflex HPV test를 사용한 경우에서 임상적인 진단의 정확도 차이가 없으며, 임상에 적용할 경우 한번의 검체 채취로 인유두종 바이러스 검사가 가능한 편리성이 있어 유용할 것으로 사료된다.

중심단어 : Cervical Sampler™, Preserv Cyt™ solution

서 론

1989년 제안된 The Bethesda System은 인유두종 바이러스의 감염을 분류체계에 포함시켜 전암단계에 대한 새로운 세포 진단학적 분류 체계를 세웠다.¹ 자궁경부암의 선별검사로 이용되는 자궁경부 세포 도말 검사는 시행상의 편리함, 저비용, 높은 특이도 등의 장점이 있으나, 집단 검진 프로그램 자체의 문제와 부적절한 검체 채취 및 고정 등 과정상의 문제, 경과 추적 및 치료의 문

제, 위음성으로 대표되는 검체 판독의 문제 등의 단점을 가지고 있다.²

최근 분자 생물학의 발전으로 인유두종 바이러스가 자궁 경부암의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌으며,³ 인유두종 바이러스 검사가 세포진 검사의 단점을 보완할 수 있는 유용한 검사로 대두되고 있다.⁴

인유두종 바이러스 검사의 방법으로는 현재 중합 효소 반응과 DNA hybridization, solution hybridization법이 이용되고 있다. Solution hybridization 방법으로는 상품화된 Hybrid Capture II™ System(이하 HC II, Digene, USA)이 있는데, Cervical Sampler™를 이용한 검체, ThinPrep™ Pap test의 Preserv Cyt™ solution에 보관된 검체 등을 이용할 수 있다.

논문접수일 : 2005년 1월 17일
교신저자 : 남계현, 420-020 경기도 부천시 원미구 중동 1174
순천향대학교 부천병원 산부인과
전화 : (032) 621-5382 · 전송 : (032) 621-5016
E-mail : khnam@schuh.ac.kr

산부인과에서는 이에 HC II system의 Cervical Sampler™를 이용한 방법과 Thin Prep™ Pap test의 Preserv Cyt™ solution을 이용한 방법을 동시에 시행하여 HPV DNA 검사를 시행 후 두 결과의 일치도, 양성률 및 병리 조직 검사와 비교하여 ThinPrep™ Pap test의 Preserv Cyt™ solution의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

산부인과에 2003년 1월부터 2003년 3월까지 내원한 91명의 여성을 대상으로 하였다.

2. 방법

1) Hybrid Capture II™ System의 Cervical Sampler™

Hybrid Capture II™ System은 자궁경부 도말세포의 HPV DNA를 정량적으로 검사하는 방법으로 고위험군(HPV-16/18/31/33/35/45/51/52/56/58/59/68)과 저위험군(HPV-6/11/42/43/44)을 구분하여 알아 낼 수 있다. 본 연구에서는 고위험군 인유두종 바이러스에 대한 탐색자(probe)를 사용하였다. 대상 환자의 자궁 경부에서 cytobrush를 이용하여 가검물을 채취하고 Cervical Sampler™ (Digene, USA)에 넣어 -20℃에서 보관하였다. 단백질을 분해 효소와 섞어 65℃에서 45분간 항온하여 DNA를 변성시킨 후, 고위험군 HPV의 RNA탐색자와 65℃에서 60분간 배양하여 교잡 반응을 시행하였다. 검체를 RNA/DNA hybrid에 대한 특이항체로 도포된 미세판(microplate)에 옮겨 담아 교잡포획 후 다시 alkaline phosphatase-conjugated antibody와 반응시킨 후 세척하였다. 검출 시약인 Lumi-Phospho 530을 첨가하여 반응 후 발생된 빛의 세기를 발광 측정기(luminometer)를 이용하여 측정하였다. HPV 16 DNA가 1.0 pg/mL로 들어있는 용액을 고위험군 HPV에 대한 양성 대조군으로 설정한 후 모든 검체의 상대적인 빛의 단위는 양성 대조군의 상대적인 밝기(relative light unit, RLU)로 정하고, 이 비율이 1.0 이상이면 HPV DNA 양성으로, 1.0 미만이면 HPV DNA 음성으로 판독하였다.

2) ThinPrep™ Pap test의 Preserv Cyt™ solution

연구 대상 환자의 자궁경부에서 cytobrush를 이용하여

여 가검물을 채취하고 Cervical Sampler™를 채취한 후 동시에 동일한 제품의 다른 cytobrush를 이용하여 ThinPrep™ Pap test를 시행하였다. ThinPrep™ Pap test에 사용되는 Preserv Cyt™ solution(이하 ThinPrep™ solution)은 20 mL로 세포 도말 검사에 약 2 mL를 사용한 후 남아있는 용액 중 8 mL를 이용하여 검사를 시행하였다. 이 용액을 원심침전법을 이용하여 세포를 침전시킨 후 Sample Conversion Buffer 0.4 mL를 첨가하여 잘 섞어 준 후 다시 원심 침전시킨다. Specimen Transport Medium (STM)와 Denaturation Reagent (DNR)의 혼합액을 준비하는데, STM과 DNR의 혼합액을 만들려면 STM 12 mL와 DNR(총 0.35 mL)의 1/2를 섞어주면 된다. 300 µL STM + DNR의 용액을 각각의 샘플에 첨가한 후 다시 잘 섞어주고, 튜브를 65℃의 욕조에 15분 동안 둔다. 다시 한 번 잘 섞어 준 후 65℃의 욕조에 넣고 30분 동안 변성을 계속한다. 이 후는 앞의 Cervical Sampler™처럼 검체를 RNA/DNA hybrid에 대한 특이항체로 도포된 시험관(microplate)에 옮겨 담은 후 같은 방법으로 검사를 시행하고 동일한 기준으로 양성률과 음성률을 판정하였다.

3) 병리 조직 검사

병리 조직 검사는 ThinPrep™ Pap test 결과가 음성이었던 환자의 경우는 시행하지 않았다. 그리고, 질확대경 하 조준 생검, 자궁 경부 원추 절제술, 전자궁적출술 또는 근치적 자궁적출술을 통해 나온 조직병리학적 진단의 결과로 하여 앞의 두 검사의 진단적 정확성을 알아보았다.

4) 통계 분석

연구 결과의 통계학적 분석은 SPSS 11.0을 이용하여 kappa계수를 알아보고 비율 차이 검증을 통해 Cervical Sampler™와 ThinPrep™ solution의 임상적 유용성을 판정하였다.

결 과

1. 환자군 분포

환자의 평균 나이는 40.2±9.1 (mean±1SD)세였고, 91명 중 질확대경 조준하 생검은 13명, 자궁 경부 원추 절제술은 30명, 전자궁 적출술은 17명, 그리고 근치적 자궁적출술은 3명이 시행 받았다.

2. 병리 조직 검사 결과

병리 조직 검사 결과 정상 소견이 72명, CIN (Cervical intraepithelial neoplasia) I 이 5명, CIN II가 3명, CIN III가 8명, 자궁 경부암이 3명이었다(Table 1).

Table 1. Distribution of patients according to pathologic results

| Pathology | Number (%) |
|-----------------|------------|
| Negative | 72 (79.1) |
| CIN I | 5 (5.5) |
| CIN II | 3 (3.3) |
| CIN III | 8 (8.8) |
| Invasive cancer | 3 (3.3) |
| Total | 91 (100.0) |

CIN: Cervical intraepithelial neoplasia

3. 검사 결과

ThinPrep™ solution을 이용한 검사와 Cervical Sampler™를 이용한 검사 결과, Cervical Sampler™를 이용한 검사의 평균 titer는 110.5 ± 256.7 (mean \pm 1SD)였고, 중앙값은 1.1 RLU이었다. ThinPrep™ solution을 이용한 검사의 평균 titer는 109.0 ± 270.4 (mean \pm 1SD)였고, 중앙값은 0.5 RLU이었다.

Table 2. The agreement rate of two assays

| | | ThinPrep™ solution | | Total |
|-------------------|----------|--------------------|----------|-------|
| | | Negative | Positive | |
| Cervical Sampler™ | Negative | 42 | 1 | 43 |
| | Positive | 14 | 34 | 48 |
| Total | | 56 | 35 | 91 |

4. Cervical Sampler™와 ThinPrep™ solution을 이용한 HCII 검사의 일치도

Cervical Sampler™와 ThinPrep™ solution을 이용한 HCII의 결과 모두 음성으로 나온 경우는 42명, 모두 양성으로 나온 경우는 34명으로 kappa계수가 0.674, 기울기가 0.94로 일치도가 의미있게 높았다(Table 2, Fig. 1).

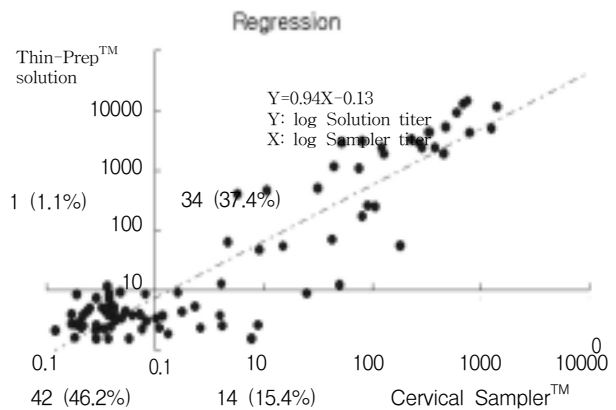


Fig. 1. Plot of results between Thin-Prep™ solution and Cervical Sampler™.

Above the graph represents the logarithm of the HPV value from the Cervical Sampler™ and ThinPrep™ solutions. The HPV titer of < 1 were considered negative, while the HPV titer of ≥ 1 were considered positive. The positive HPV titer results were then subdivided into values of 1~10 and >10 . The result of comparing the test showed a positive result with a significant correspondence rate of a slope of 0.94.

5. Cervical Sampler™의 HPV titer에 따른

ThinPrep™ solution의 결과

Cervical Sampler™의 HPV titer에 따라 1 미만인 경우 음성, 1 이상인 경우 양성으로 나누었으며, 양성군을 다시 1-10, >10 인 경우로 세분화하였다. 그리고, 이에 따른 ThinPrep™ solution의 결과를 비교한 결과, titer가 1 미만인 경우와 10 초과인 경우 두 검사의 일치도는 각각 97.7%, 96.8%였으나, Cervical Sampler™ HPV titer가 1-10으로 낮은 titer에서 양성인 경우는 일치도가 17.6%로 낮은 titer값에서 두 검사의 일치도가 낮음을 알 수 있었다(Table 3).

6. Cervical Sampler™와 ThinPrep™ solution을 이용한 HCII의 양성률

Cervical Sampler™와 ThinPrep™ solution을 이용한 병변에 대한 HCII의 양성률은 병변이 없는 경우가 각각 41.7%, 25.0%이었다. 그러나, CIN의 경우는 각각 93.8%, 87.5%, 자궁 경부암의 경우에는 모두 100%가 나와 병변이 존재하는 경우의 양성률은 두 검사 모두 의미있게 높았다(Table 4).

Table 3. Agreement rate according to HPV titer of Cervical Sampler™

| Cervical Sampler™ | No. | ThinPrep™ solution | Agreement rate |
|-------------------|-----|---------------------------|----------------|
| Negative <1 | 43 | Negative:42 Positive:1 | 97.7% |
| Positive 1~10 | 17 | Negative:14 Positive:3 | 17.6%* |
| >10 | 31 | Negative:1 Positive:30 | 96.8% |
| Total | 91 | | |

*p<0.01, Calculated by chi-square test

Negative: the HPV titer of <1

Positive: the HPV titer of ≥1

Table 4. Positive rate of Hybrid Capture II HPV between Cervical Sampler™ and ThinPrep™ solution

| Pathology | Number | Positive rate of Cervical Sampler™ | Positive rate of ThinPrep™ solution | p value* |
|--------------------------|--------|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Negative | 72 | 41.7% | 25.0% | NS |
| CIN | 16 | 93.8% | 87.5% | NS |
| Invasive cervical cancer | 3 | 100.0% | 100.0% | NS |
| Total | 91 | | | |

NS: No significance

CIN: Cervical intraepithelial neoplasia

*: Calculated by chi-square test

7. Cervical Sampler™와 ThinPrep™ solution을 이용한 두 검사의 진단적 정확성

Cervical Sampler™을 이용한 경우의 민감도는 95.0%, 특이도는 59.2%였으며, ThinPrep™ solution을 이용한 경우의 민감도는 90.0%, 특이도는 76.1%였다. 양성 예측율은 ThinPrep™ solution는 51.4%, Cervical Sampler™는 39.6%이나 통계학적 의미는 없었다(Table 5).

고 찰

자궁 경부 세포 도말 검사가 선별검사로 시행되면서 자궁 경부암의 유병률과 사망률은 급격하게 감소해 왔다.⁵ 그러나, 자궁 경부의 전암 단계의 병변과 암에 대한 기존의 자궁 경부 세포진 검사의 위음성율은 15%에서 50%에 이르고 있으며, 위양성율은 거의 30%에 이르고 있고,⁶ 게다가 잘못된 검체의 채취는 생검과 조직학적인 불일치를 가져오는 경우도 있다.⁷ 자궁 경부 세포 도말

Table 5. Diagnostic accuracy of two assays

| | Cervical Sampler™ | ThinPrep™ solution | p value* |
|-------------|-------------------|--------------------|----------|
| Sensitivity | 95.0% | 90.0% | NS |
| Specificity | 59.2% | 76.1% | NS |
| PPV | 39.6% | 51.4% | NS |
| NPV | 97.7% | 96.4% | NS |

Negative: no lesion

Positive: over cervical intraepithelial neoplasia

PPV: Positive predictive value

NPV: Negative predictive value

Calculated by chi-square test

NS: No significance

검사의 위음성율은 위음성의 75% 정도는 부적절한 세포 채취나 표본제작 등의 표본 오류에서 기인되며, 세포 진단시 선별 및 판독의 오류에 의한 검사실 위음성이 25% 정도를 차지한다고 알려져 있다.⁸

비정형 편평 세포(Atypical squamous cells of undete-

rmind significance: ASCUS)와 저등급 상피내 병변(Low grade squamous intraepithelial lesion: LSIL)에 대한 처치는 아직도 많은 논란의 대상이다.⁶⁹ 이러한 병변의 경우 정기적인 세포 도말 검사를 반복하도록 권유하는 것이 일반적이다. 그러나 대부분의 ASCUS나 LSIL에서 고등급 병변의 위험도는 낮으나, 전체적으로 볼 때에는 많은 수의 고등급 병변이 검출될 수 있기 때문에 이러한 고등급 병변을 발견하기 위한 정확하고 비용 효과적인 수단이 요구되고 있다.

2001년 ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)에서 발표된 ASCUS에 대한 지침에 따르면 반복적인 세포 도말 검사, 질확대경 검사, 인유두종바이러스 검사를 선택할 수 있다. 그러나 반복적인 세포 도말 검사는 병변의 진단이 확실해 지거나 완전히 배제가 될 때까지 추적 관찰하는 것으로 간편하다는 장점이 존재하지만, 임상적으로 추적 관찰이 가능한 경우에 선택되어야 하며, 이미 언급했듯이 높은 위음성률로 고등급 병변을 놓칠 수 있다.¹⁰ 또 다른 방법은 질확대경검사를 하는 것으로 97%라는 민감도를 보이지만 모든 ASCUS환자에게 질확대경 검사를 시행하는 것은 다수의 정상 소견의 사람들에게 불필요한 정밀검사로 비용이 과도하게 드는 문제가 있으며, 고가의 장비가 필요하고 숙련된 전문가가 진단해야 하는 어려움이 있다. 따라서 인유두종 바이러스 검사가 보조적인 진단방법으로 자궁 경부 도말 검사의 단점을 보완할 수 있는 유용한 검사로 대두되고 있다.⁴

인유두종 바이러스의 검사의 역할은 크게 3가지로 생각할 수 있는데 첫째, 세포 도말 검사상 ASCUS시 선별 검사, 둘째, 자궁 경부 원추 절제 수술 후 추적 검사, 셋째, 자궁 경부 침윤암의 선별 검사로서의 역할이다. 또한 이 검사는 일차적 또는 보조적 선별검사로 세포 도말 검사에 비해 고등급 상피내 병변이나 암의 진단의 양성 예견율이 높고, 검체 채취가 쉬우며 여러 검체를 동시에 검사할 수 있고 결과의 해석이 명확하다는 장점을 가지고 있다.

인유두종 바이러스 검사의 방법으로는 현재 중합 효소 반응과 DNA hybridization, solution hybridization법이 이용되고 있다. Solution hybridization방법으로는 상품화된 Hybrid Capture II™ System(이하 HC II, Digene, USA)이 있는데, 이는 자궁 경부 상피 세포의 인유두종 바이-

러스 DNA를 RNA 소식자를 사용하여 화학 발광 검출법을 이용한 sandwich capture hybridization방법을 이용한 것이다. 이 검사는 쉽게 할 수 있고 방사선 동위 원소를 사용하지 않으면서도 southern blot hybridization과 그 일치도가 90%에 이른다.¹¹ 또한 감염된 인유두종 바이러스를 저위험군과 고위험군으로 구분할 수 있고, 동시에 감염 정도를 정량적으로 파악할 수 있다는 장점이 있다.^{5,7}

기존의 세포진 대신 ThinPrep™ Pap test법에 이용되는 액체 배지 검체가 HC II의 인유두종 바이러스 검사에 이용될 수 있는데, 저등급 병변의 경우 다시 반복 세포 도말검사를 시행하고 인유두종 바이러스 검사를 하는 것보다는 ThinPrep™ Pap test법을 이용하여 세포 도말 검사를 한 후 남아 있는 액체 배지 검체를 이용하여 인유두종 바이러스 검사를 하는 것(reflex HPV test)이 비용 효과적이라고 여러 연구에서 보고하고 있다.^{5,10,12}

본원에서는 이 연구에서 이러한 reflex HPV test, 즉 ThinPrep™ solution을 이용한 방법과 Hybrid Capture II (HC II) system의 Cervical Sampler™를 이용한 방법을 동시에 시행하여 HPV DNA 검사를 시행 후, 두 검사 결과의 일치도, 양성률 및 병리 조직 검사 결과와 비교 연구하였다.

ASCUS나 LSIL의 세포진에서 인유두종 바이러스의 양성률은 26-85%로 다양하다. ASCUS보다는 LSIL에서 HPV의 양성률을 더 높게 보고하고 있으며, 고위험 병변으로 갈수록 비례하여 HPV 양성률이 높아진다. 이 등⁴이 발표한 연구에서는 ASCUS나 LSIL의 세포진에서 인유두종 바이러스의 양성률은 50.8%였으며, 고위험 인유두종 바이러스 감염에 양성인 경우 조직 검사상 CIN2 이상의 고위험 병변을 보인 것은 51.6%로 감염이 음성인 경우의 10%보다 통계적으로 유의하게 증가된 소견을 보였다고 보고했다. 본원의 연구 결과 Cervical Sampler™와 ThinPrep™ solution을 이용한 병변에 대한 HC II의 인유두종 바이러스의 양성률은 CIN의 경우는 각각 93.8%, 87.5%, 자궁 경부암의 경우에는 모두 100%가 나와 두 검사 모두 병변이 존재하는 경우 고위험 인유두종 바이러스의 감염율이 역시 의미있게 높았다.

Cox 등¹²은 HC II의 인유두종 바이러스 검사가 검체에 존재하는 인유두종 바이러스의 양을 상대적으로 측정할 수 있으며, 고위험군 인유두종 바이러스의 HPV DNA titer가 높게 나타나면 고등급 병변이 발견될 가능

성이 높다고 하였다.

그러나, liquid based 검체의 경우 세포 도말 검사에 약 10% 가량의 세포가 사용하게 되어 남아 있는 세포의 수가 감소하게 된다.¹³ 이는 다시 말하면 세포 도말 검사 후 남아 있는 검체를 이용하는 경우 유용한 세포의 수가 감소됨으로 인유두종 바이러스 검사에 있어 민감도를 낮출 수도 있다는 것을 의미한다고 Ferenczy 등¹⁴은 보고 하였다.

본원의 연구에서는 병리 조직 검사 결과를 기준으로(Table 1) 한 두 검사의 진단적 정확성은 Cervical Sampler™의 경우 민감도는 95.0%, 특이도는 59.2%, ThinPrep™ solution의 경우 민감도는 90.0%, 특이도는 76.1%였다. 즉, 세포 도말 검사를 한 후 남아 있는 액체 배지 검체를 이용하여 인유두종 바이러스 검사를 한 ThinPrep™ solution의 민감도가 90.0%로 Cervical Sampler™보다 낮아 역시 유용한 세포의 수가 감소되었음을 알 수 있었다.

인유두종 바이러스 검사는 그 결과에 따라 환자의 정확한 진단과 임상적인 예후를 결정할 수 있으나, 아직 FDA의 공인을 받고 있지 못하다. 그 이유에는 여러 가지가 있는데, 자궁 경부암이 조직적인 자궁 경부 세포도말 검사 이후 발생 빈도가 현저하게 줄었으며, 세포 조직학적 배경이 없는 인유두종 바이러스 검사 결과는 의사와 환자에게 불필요한 정신적인 부담을 주며 과잉진료를 할 수 있다는 것이다.¹⁵ 즉, 병변이 존재하지 않는 경우에도 인유두종 바이러스 검사의 양성률이 높아 위양성률이 높다는 것을 의미하는 것인데, 이 등⁴의 연구에서도 조직학적으로 병변의 악성도가 심할수록 고위험군의 인유두종 바이러스의 검출율이 높아지는 결과를 보였지만 정상 조직 소견에서 33.3%의 양성률을 보였고, 본원의 연구에서도 역시 Cervical Sampler™는 병변이 없는 경우 47.1%의 양성률을 보여 ThinPrep™ solution의 25.0%보다 상대적으로 높은 양성률을 보였다.

그래서, Cervical Sampler™의 결과 양성, ThinPrep™ solution의 결과 음성이었던 14명의 경우의 병리 조직학적 결과를 확인하여 보니, 1명의 경우에서만 CIN I 이 나왔으며, 그 외에는 병변이 없었다. 다시 말해 ThinPrep™ solution은 민감도가 Cervical Sampler™보다 낮으나, 병변에 대한 특이도는 76.1%로 상대적으로 높음을 알 수 있었다(Table 5). 그러나, 병변이 존재하는 경

우 ThinPrep™ solution의 양성율은 CIN의 경우 87.5%, 자궁 경부암의 경우 100%로 Cervical Sampler™와 큰 차이가 없었다(Table 4).

Ferenczy 등¹⁴은 ThinPrep™ Pap test법을 이용하여 세포 도말 검사를 한 후 동시에 남아 있는 인유두종 바이러스 검사를 하는 경우 비록 유용한 세포의 수가 감소되나 고등급병변의 95%를 발견할 수 있었고, 두 검사 모두 음성인 경우 고등급 병변과 자궁 경부암을 놓칠 가능성은 3% 정도로 매우 낮다고 보고하였다.

우리는 이 연구에서 ThinPrep™ Pap test의 Preserv Cyt™ solution이 임상적 유용성이 있는지 알아보려고 하였다. 그래서, Cervical Sampler™ 검체 kit를 사용한 경우와 ThinPrep™ solution의 인유두종 바이러스의 상대적인 양을 알아 본 결과 두 검사에서 모두 음성으로 나온 경우는 42명, 모두 양성으로 나온 경우는 34명으로 kappa 계수가 0.674, 기울기가 0.94로 일치도가 의미있게 높았다. 따라서 Cervical Sampler™ 검체 kit를 사용한 경우와 ThinPrep™ solution을 이용한 reflex HPV test를 사용한 경우에서 임상적인 진단의 정확도 차이가 없으며, 기존의 자궁 경부 세포 도말 검사의 위음성율이 15%에서 50%에 이르는 것을 고려할 때, 임상에 적용할 경우 한번의 검체 채취로 인유두종 바이러스 검사가 가능한 편리성이 있어 유용할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. National Cancer Institute Workshop. The 1989 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. JAMA 1989; 262: 931-4.
2. Fetherston WC. False-negative cytology in invasive cancer of the cervix. Clinical Obstet Gynecol 1983; 26: 929.
3. Reid R. Human papilloma viral infections. The key to rational triage of cervical neoplasia. Obstet Gynecol Clin North Am 1987; 14(2): 407-29.
4. 이정례, 송은섭, 이정현, 김세련, 박지현, 황성욱 등. 세포진 검사상 ASCUS/LSIL이 나온 환자의 치료에 있어서 HPV DNA검사의 임상적 유용성. 대한산부학회지 2003; 46: 268- 75.
5. Cox JT, Schiffman MH, Witzelberg AJ, Patterson JH. An evaluation of human papilloma virus testing as part of referral to colposcopy clinics. Obstet Gynecol 1992; 80: 389-95.
6. San XW, Ferenczy A, Johnson D, Koulos JP, Lungu O, Richart RM. Evaluation of the Hybrid Capture human papilloma virus deoxyribonucleic acid detection test. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1432-7.
7. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End-Results. Washington, DC: Dept. of Health and Human Services

- 2000.
8. Jacobs MV, Snijders PJF, Voorhorst FJ. Reliable high risk HPV DNA testing by polymerase chain reaction: an intermethod and intramethod comparison. *J Clin Pathol* 1999; 52: 498-503.
 9. McNeil C. Getting a handle on ASCUS: a new trial could show how. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 787-90.
 10. Wright TC, Sun XW, Koulos J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 202-10.
 11. Impramin C. Abstract presented at 92nd General meeting of the American society of Microbiol. 1992.
 12. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papilloma virus testing by hybrid capture is useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 946-54.
 13. Hutchinson ML, Ararwal P, Denault T, Berger B, Cibas ES. A new look at cervical cytology: ThinPrep multicenter trial results. *Acta Cytol* 1992; 36: 499-504.
 14. Ferenczy A, Franco E, Arseneau J, Wright TC, Ricart RM. Diagnostic performance of Hybrid Capture human papilloma virus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 651-6.
 15. 박종섭. HPV test의 역할을 포함한 비정형 세포진의 올바른 관리법. *대한산부회지* 1998; 41: 355-64.

Comparison of the solution of ThinPrep™ Pap test with the Cervical Sampler™ of Hybrid Capture (HC) II for detecting Human papillomavirus (HPV) DNA

So-Jin Yeo, M.D., Mi-Kyeong Kang, M.D., Kei-Hyun Nam, M.D.,
Jeong-Sig Kim, M.D., Tae-Hee Kim, M.D., Kwon-Hae Lee, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Soonchunhyang University, Bucheon, Korea*

Objective : Our purpose was to compare the difference and the positivity rate between Preserv Cyt™ solution of Thin-Prep™ Pap test and Cervical Sampler™ of Hybrid Capture II for detecting HPV DNA.

Methods : We collected samples of the cervix by using Preserv Cyt™ solution of Thin-Prep™ Pap test and a Cervical Sampler™ of Hybrid Capture II from ninety one women who screened for cervical carcinoma and precancerous cervical lesions between January 2003 and March 2003. At the same time, we tested the sample using the Preserv Cyt™ solution left over with a sample conversion kit. The cut off value for positive test result was above 1 pg/mL.

Results : The results of comparing the test using the Preserv Cyt™ solution of Thin-Prep™ Pap test with the one using Cervical Sampler™ showed negative results and 34 patients showed positive results with a significant high kappa coefficient of 0.674. The HPV titer of <1 were considered negative, while the HPV titer of 1 were considered positive. The positive HPV titer results were then subdivided into values of 1-10 and >10. Agreement rates of Preserv Cyt™ solution according to the HPV titer of Cervical Sampler™ were as follows: 97.7% in values below 1, 96.8% in values above 10, but 17.6% in values 1 to 10. So, the agreement rate was low between Cervical Sampler™ and Preserv Cyt™ solution in low value of HPV of Cervical Sampler™.

Conclusion : Comparing the test using Preserv Cyt™ solution with Cervical Sampler™, there was a high correspondence and the Preserv Cyt™ solution was facilitated to detection for HPV at a time.

Key Words : Cervical Sampler™, Preserv Cyt™ solution
