



자궁경부암 백신의 최신지견

Recent Concepts of Human Papillomavirus Vaccine

안 웅 식 | 가톨릭의대 산부인과 | **Woong Shick Ahn, MD**

Department of Obstetrics and Gynecology, The Catholic University of Korea College of Medicine

E-mail : ahnws@catholic.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(9): 778 - 784

Abstract

Two prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines against types 6, 11, 16 and 18 have shown great promise in clinical trials with recent results demonstrating 100% efficacy against persistent HPV infection and development of cervical intraepithelial neoplasia up to five years of follow-up. Published data from the phase-IIb and III trials thus far indicate that the prophylactic HPV L1 virus-like particle vaccine is safe and well-tolerated. It offers HPV-naive women a very high level of protection against HPV persistent infection and cervical intraepithelial lesions associated with the types included in the vaccine. HPV vaccination should be also offered to girls before onset of sexual activity. But there are still questions about several issues of HPV prophylactic vaccination. Prolonged clinical trials should be performed for demonstration of these remaining questions. Finally, prophylactic vaccines against HPV will certainly reduce the incidence of the risk of developing cervical cancer.

Keywords : Human papilloma virus; Prophylactic vaccine; Therapeutic vaccine

핵심용어 : 인유두종바이러스; 예방백신; 치료백신

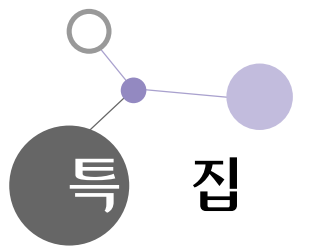
서론

자궁경부암은 인유두종바이러스(human papilloma-virus, HPV)에 의한 감염으로 발병된다는 것이 역학 조사와 바이러스 검출 조사에 의해 이미 알려졌으며 자궁경부암과 초기변화 그리고 자궁경부 이형증(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)의 99% 이상에서 인유두종바이러스의 DNA가 검출되고 있다(1).

인유두종바이러스는 암을 일으키는 정도에 따라 고위험군과 저위험군으로 분류된다. 인유두종바이러스 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 72와 82는 고위험군이며 평균적으로 개발도상국에서 7.8%, 선진국에

서는 2.5%의 감염률을 나타낸다(2). 인유두종바이러스 중 16아형은 거의 모든 나라에서 가장 일반적이지만, 다른 아형의 유병률은 지역적으로 다르다. 45아형은 서아프리카에서, 39아형은 중앙아프리카와 남아프리카에서 빈번하다(3). 한 멕시코 집단은 16아형의 변형이 미국 인디언들보다 훨씬 높은 것으로 나타났다. 또한 18아형의 발현은 유럽보다 아프리카에서 높게 나타난다. 한국에서는 이와 같이 특정 집단에서 자궁경부암의 발병률이 특히 높은 경우, 사회 경제적 위험요소 뿐만 아니라 인유두종바이러스의 고위험군 아형의 존재함을 알 수 있다.

현재 자궁경부의 인유두종바이러스의 감염이 자궁경부의 이형증과 암 발생의 원인이 된다는 것은 일반적인 사실



로 인식되고 있다. 과거에 간암과 관련된 hepatitis-B 바이러스 백신의 개발로 간 질환을 원천적으로 근절시켰던 것처럼 인유두종바이러스 감염을 초기에 근절시킬 수 있는 백신 개발에 초점을 맞추어 노력하는 것이 바람직한 것으로 알려져 있다. 이에 자궁경부암 백신의 최신지견에 대해 논하고자 한다.

인유두종바이러스 예방백신(HPV Prophylactic)과 치료백신(Therapeutic Vaccine)

1980년대 인유두종바이러스 16 DNA가 자궁경부로부터 처음 분리된 이후 지금까지 분자생물학적인 발달과 인유두종바이러스의 면역반응에 기초를 두고 많은 발전이 거듭되고 있다(4~6). 개념적으로는 인유두종바이러스 감염에 의해 유도된 자궁경부의 이형증의 예방, 치료를 위한 예방접종 단계에 직면하게 되었다. 인유두종바이러스 백신의 개발은 숙주에 대한 체액성 면역과 세포성 면역을 활성화시키는 데 있다. 예방은 L1, L1/L2 (virus-like particle, VLP)을 투여했을 때 L1이나 L1/L2에 대한 중화 항체를 형성한다. 치료에 있는 E6나 E7에 대한 백신은 바이러스의 mutagenic 작용을 없애는 것이며, 감염된 세포는 MHC I 경로를 따라 작용하는 CD8+T cell을 치료에 있어 이용한다. 질병 예방을 목적으로 하는 백신 투여는 자연적인 항체생산의 유도과 바이러스 캡시드와 인유두종바이러스의 감염에 대한 1차 예방을 목적으로 한다. 예방접종으로 형성된 항체들은 우선적으로 점막에 존재하고 있으며 인유두종바이러스 노출 전에 자궁경부로 분비되어 있다. 반면에 치료를 위한 백신들은 인유두종바이러스 감염을 인지하거나 상피세포를 변형시켜 세포면역반응을 활성화 한다. 이러한 반응은 염증 반응 전에 cytokine 분비와 같이 cytolytic cell의 근절을 위한 유리한 조건을 유도하거나 스스로 cytotoxic T lymphocytes (CTL)과 같은 cytolytic 반응을 일으키기도 한다. 확실히, 두 개념 모두 중복되는 점도 있지만 근본적으로 서로 다르게 형성된 면역 시스템에서 작용한다.

치료백신은 이들에 의해 체액성 면역이 유도되어야 하고 어린 숙주에게는 면역시스템을 활성화 시켜야 한다. 이에

따라 면역이 억제된 사람인 경우 가능한 한 예방을 하는 전략을 세워야 한다.

예방백신의 최근동향

현재 임상시험을 마친 인유두종바이러스 예방백신은 크게 2가지로 나눌 수 있는데 20 μ g의 HPV-16 VLP와 20 μ g의 HPV-18 VLP 그리고 500mg의 aluminum hydroxide, 50 μ g의 AS₂O₄를 가지고 있는 bivalent (GSK)와 20 μ g HPV-6, 40 μ g의 HPV-11, 40 μ g의 HPV-16, 20 μ g의 HPV 18 VLP와 225mg의 aluminum hydroxyphosphate sulfate가 있는 quadrivalent (Merk) 제품으로서 모두 안정성과 독성에 있어서는 특이한 문제가 없었다. 그러나 immunogenicity 검증에 있어서는 검사방법에 따라 여러 가지 차이가 있어 인유두종바이러스 아형간의 비교나 bivalent, quadrivalent의 투여 후 역가 및 효능의 비교는 현재로서는 하기가 힘들다. 그러나 두 백신 모두 매우 immunogenic한 것으로 보고 있다(seroconversion rate 98%). 즉 백신 투여가 끝난 뒤 1개월 후 항체의 역가는 놀랄 만하고 이후 차츰 감소한 뒤 24개월 후 부터는 안정권으로 들어간다. 그러나 두 종류의 백신 모두 언제까지 항체의 역가가 지속되느냐 하는 것은 앞으로도 계속 주시를 할 필요가 있다. 현재 immunogenicity는 두 가지 타입 모두 거의 비슷하므로 3상 연구에서는 모두 투여 용량을 낮출 계획을 가지고 있다. 젊고 건강한 여성들에서의 인유두종바이러스 감염 예방에서는 bivalent 백신인 경우 HPV 16, 18의 감염에서 88~90%의 예방 효과를 나타냈고 quadrivalent 백신에서는 약 89%의 효능을 나타냈다. CIN의 예방 효과는 bivalent 백신에서 HPV 16, 18 투여 후 6~12 개월 경과에서는 약 94%가 효능이 있었고, quadrivalent에서는 88%, HPV 6, 11, 16, 18의 투여에 의해 CIN은 100% 예방 효능이 있었다(vaccine 24S3, 2006 S3/114~121). 현재까지 알려진 예방백신의 임상연구는 3가지로 크게 구별되는데 이들의 결과는 Table 1, 2 와 같다. 최근에 quadrivalent (Merk) 백신에 의한 여러 편의 임상연구논문이 발표되고 있다. 예방백신으로 17,129명에게 투여하여 3년간 추적한 결과 고

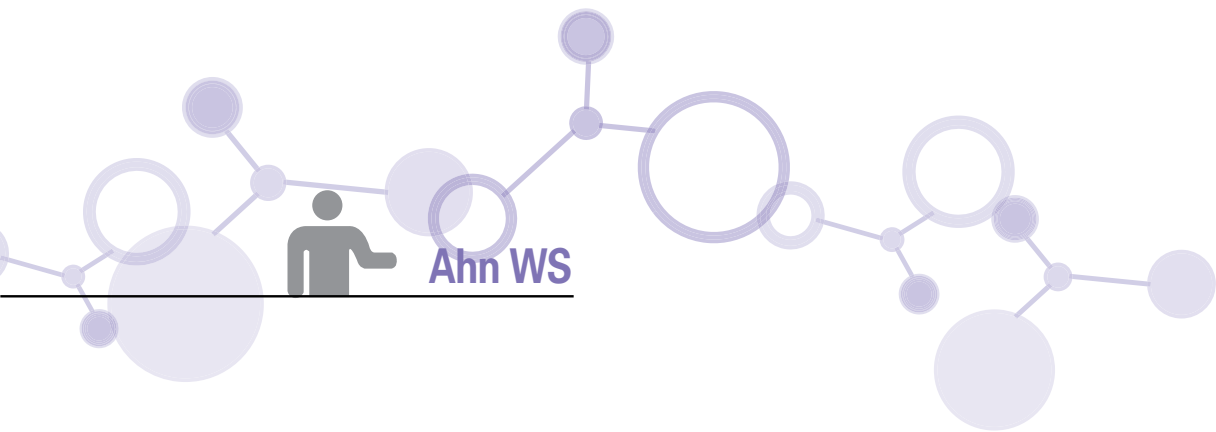


Table 1. Study characteristics and main results reported by three randomised placebo–controlled phase–IIb HPV vaccination trials

	Author (year)		
	Koustsky et al. (2002) and Mao et al.(2006)	Harper et al. (2004, 2006)	Villa et al. (2005)
Vaccine	HPV 16 L1 VLP, produced in yeast (Saccharomyces cerevisiae)	HPV 16 and 18 Li, produced in spodoptera frugiperda Sf-9 and Trichoplusia ni Hi-5 cell substrate, respectively, via a recombinant baculovirus vector	HPV 6, 11, 16 and 18 L1 VLP, produced in yeast (Saccharomyces cerevisiae)
Adjuvant	225mg aluminiumhydroxy–phosphate Sulphate	500mg AlOH and 50mg 3–deacylated monophosphoryl lipid A	225mg luminiumhydroxy–phosphate Sulphate
Dosage of VLPs	40μg	20/20 μg	20/40/40/20 μg
Vaccination schedule	IM njections, 0.5mL, at 0, 2 and 6 months	IM njections, 0.5mL, at 0, 2 and 6 months	IM njections, 0.5mL, at 0, 2 and 6 months
Study size	Randomised: 1,194 vaccine/1,198 placebo, ATP: 6M, 768 vaccine/765 placebo, ATP: ≥7M: 755 vaccine/750 placebo	Randomised: 560 vaccine/553 placebo, ATP: 6M, 540 vaccine/541 placebo, ATP: ≥7M: 366 vaccine/355 placebo	Randomised: 277 vaccine/275 placebo, ATP: 6M, 256 vaccine/260 placebo, ATP: ≥7M: 239 vaccine/242 placebo
Study size	USA	Brazil, USA, Canada	Brazil, Europe, USA
Inclusion criteria	Women, HPV DNA negative at M0 and M7, HPV 16 seronegative at M0	Healthy women, cytologically normal seronegative for HPV 16and 18 HPV DNA negative for 14 types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68)	Healthy women, accepting contraception, virgins only when looking for contraception
Exclusion criteria	Pregnancy, history of abnormal Pap, ≥ 6 sex partners	≥ 6 sex partners, history of abnormal Pap, treatment on cervix, ongoing treatment on cervix, ongoing treatment for external condylomata	Pregnancy, previous abnormal smears, >4 sex partners. Women with a previous HPV infection were NOT excluded
Age range	16~23 years	15~25 years	18~23 years
Duration follow-up	48 months	53 months	36 months
Efficacy: protection	At 18M: 91%(CI: 80~97), at	APT at 53M: HPV16: 98% (CI: 87~100),	Not documented
Against Incident infections	48M: not documented	HPV18:89%(CI: 53~99%), HPV16/18: 95%(CI: 84~99%)	
Persistent infections	ATP: (infection lasting 4 months or more), at 18 M: 100% (CI: 90~100), At 48 M: 94% (CI: 88~98%)	ATP up to 53M: (infection lastion 6months or more), HPV 16: 95%(CI: 9~100%), HPV 18: 100%(CI: 4~100%), HPV 16/18: 96%(CI: 75~100%), protection was 100% for infections lasting 12 months or more	ATP at 36M: (infection lasting 4months or more), HPV 6: 100%(68~100%), HPV 11: not computable* HPV 16: 86%(54~97), HPV 18:89%(21~100), HPV 6/11/16/18:89%(CI: 70~97)
Cytological lesions associated with Targeted HPV type	Not documented	ATP up to 53M: HPV16: 97%(CI:82~100), HPV 18: 94%(CI:64~100), HPV 16/18: 96%(CI: 84~100)	Not documented
CIN associated with targeted HPV type	ATP at 18M: 100% (CI:24~100), at 48M:100%(CI:85~100)	ATP up to 53M: HPV16: 100%(CI: 42~100), HPV18: not computable*	ATP at 36M: HPV6/11/16/18: 100%(CI:23~100)
Seroconversion (at 7 months)	HPV16: 100%	Up to 53M: HPV16 and 18:100%	100% for all four types
Increase antibody titre After vaccination (GMTvacc/GMTni), ni=nat infection	At 7M: (GMTvacc/GMTnat inf), HPV16: ≈58:8, at 48M:≈6 (estimated from Fig. 3in Mao et al. Obster Gynecol: 2006)	At 7M: (GMTvacc/GMT placebo), HPV16: 1270, HPV18: 191, at 18M: (GMTvacc/GMT placebo), HPV16: 935, HPV18: 137, high titres maintained up to 53 months	At 7M: (GMTvacc/GMTnat inf), HPV6: 10.6, HPV11: 7.4, HPV16: 105.2, HPV18: 19.1. At 36 M: (GMTvacc/GMTnat inf), HPV6: 1.4, HPV11: 1.0, HPV16: 17.6, HPV18: 2.1

ATP; according–to–protocol analysis, CI; 95% confidence interval, GMT; geometric mean titre of antibodies, ITT; intention–to–treat analysis, VLP; virus like particles
*No cases in vaccinated or placebo group

Table 2. Phase-III vaccination trials, currently being conducted or planned (adapted from Cohen (2005))

Vaccine	Location	Participants	Expected end of the trial
Quadrivalent vaccine containing L1 VLPs of HPV6/11/16/18 produced in yeast (manufactured by MSD)	USA, South-America, Europe	17,800 women, aged 16~26 years	2007
	USA, South-America, Europe, Asia	3800 women aged 24~25 years	2008
	USA, South-America, Europe, Asia, Africa	3700 men aged 16~24 years	2008
Bivalent vaccine containing L1 VLPs of HPV16/18 produced in baculovirus (manufactured by GSK)	USA, South-America, Europe, Asia, Pacific	18,000 women, aged 15~25 years	2010
	Costa Rica (conducted by the National Cancer Institute)	12,000 women, aged 18~25 years	2010

등급 자궁 경부 이형증(cervical intraepithelial neoplasia grade 2, 3)과 자궁경부 상피 내선암(adenocarcinoma in situ) 발생률이 95% 감소한다고 보고하였다(7~8). 또한, 552명의 16~23세의 여성에게 quadrivalent 예방백신을 투여하고 3년간 관찰한 결과 serum anti-HPV가 점차 감소 하였지만 24개월에 안정되었고 60개월까지 남아 있었다. 이런 것으로 보아 백신의 효능은 매우 좋았으며 이 효과는 5년간 지속되었다고 보고하였다(9). 또한 16세에서 24세의 여자 5,455명에게 quadrivalent 백신을 투여한 후 3년간 관찰한 결과 여성생식기의 성기사마귀(genital warts), 회음부 및 질 부위 상피내종양 및 암(vulvar or vaginal intra-epithelial neoplasia or cancer), 자궁경부 상피내 종양 발생(the incidence of cervical intraepithelial neoplasia, adeno-carcinoma in situ)과 HPV type 6, 11, 16 또는 18 과 관련한 암의 감염률을 현저히 감소시켰다고 보고하였다 (10). Bivalent 백신인 경우 15~25세인 여자에게 예방접종을 한 후 14.8개월간 추적한 결과 HPV 16, 18과 연관된 CIN2+의 발생률이 90.4% 감소된 것을 보고하였다(11).

예방백신의 문제점

예방백신의 문제점으로는 아직 다음과 같은 여러 가지가 남아있다.

1. 인유두종바이러스 백신의 마지막 목표

자궁경부암의 발생률과 사망률을 낮추는 데 목표가 있으나 오랜 기간과 많은 연구가 필요하므로 그 중간 단계로서 이형증의 감소를 첫 번째 도출 결과로 목표하고 있다. 즉, 자

궁경부 이형증의 감소가 자궁경부암의 감소로 생각되어지는 실정이므로 광범위하게 오랜기간 계속 연구를 진행하여야 할 것으로 생각한다.

2. 예방백신에 의해 형성된 항체의 유지기간과 효능

L1 VLP의 투여로 type specific L1 VLP 항체는 7개월째 제일 높아진다. 그러나 항체의 역가는 24개월까지 감소하여 일정한 농도를 유지한다. 그럼에도 불구하고 3년 뒤에는 정상인보다 2~20배 높은 상태를 유지한다. 그러나 이때 항체의 역가는 백신을 주사하지 않은 그룹보다는 높은 실정이다. Bivalent인 경우 HPV 16 관련 CIN인 경우 monovalent는 48개월, 53개월 동안의 추적조사에서 이들의 발생률이 감소하는 효능이 있는 것으로 나타났다. 현재까지 GSK-1 monovalent와 bivalent는 첨가제인 AS₂O₄로 인하여 Merk의 quadrivalent보다 높은 neutralizing 항체가 형성되었으나 항체유지기간은 아직은 양쪽다 불확실하므로 지속적인 관찰이 필요하다.

3. 예방백신을 투여하는 연령

현재까지는 성관계에 노출되기 직전인 12~14세가 백신 투여에 가장 이상적인 것으로 보이나 quadrivalent 백신의 3상 연구에서 보면 인유두종바이러스 감염이 있고(+), 혈청 내에도 인유두종바이러스 감염이 있는 경우(+)는 상피 내 종양을 감소시키지 못했으나, 인유두종바이러스 감염이 있으면서(+) 혈청내 인유두종바이러스의 감염이 없는 경우(-)는 상피내 종양의 감소가 있었다.

이와 같은 결과는 인유두종바이러스의 감염에 관계없이 백신 투여에 반드시 혈청 인유두종바이러스의 감염 상태를



알아야 할 필요성을 제시하고 있다.

즉 예방백신은 인유두종바이러스의 감염 이전에 투여하는 것이 좋으나 연령에 관계없이 인유두종바이러스의 감염이 있더라도 혈청 내 감염의 소견이 없으면 투여해도 좋을 것으로 해석이 된다. 즉 인유두종바이러스의 검사 방법이 혈청을 통하여 진단되어야 하는 것을 시사하는 대목이며, 이미 Merk 회사는 quadrivalent 백신의 항체 측정을 luminex 방법을 사용하였다. B형 간염과 같이 투여 전후의 인유두종 바이러스 감염 상태를 알 수 있는 전략이 시급히 필요할 것으로 사료된다.

4. 남성에게도 예방주사를 해야 하는지에 대한 결정

인유두종바이러스 감염은 성기 접촉을 통해 이루어지므로 여자뿐 아니라 남성에게도 관련이 있으므로 남성들도 이를 예방하는 차원에서 투여되어야 한다고 주장을 하고 있다.

5. 한 가지 예방백신에 의해 몇 가지의 인유두종바이러스가 예방되는지에 대한 의문

인유두종바이러스는 type specific하므로 예방백신 한 종류로 한 가지의 바이러스만을 예방할 수 있으나, 극히 드물게 GSK의 octavalent 예방백신의 연구 결과를 보면 16, 18은 특이한 경우 HPV 45, 31 타입도 각각 94.2%, 54.5% 각각 줄어드는 것으로 보고되었다. 이것을 보면 인유두종 바이러스의 cross reactivity는 증가된 것으로 보는 견해가 많다.

6. 예방백신 투여 후에도 언제까지 지속적인 자궁경부암 집단 검진 실행할 것인지에 대한 의문

예방백신을 주사하면 인유두종바이러스 감염은 줄어드나, 20~30년 후이나 자궁경부암 발생률이 감소할 것이므로 당분간은 현행 대로 자궁경부암 검진 시스템은 유지할 것을 주장하고 있다.

7. 고위험군의 인유두종바이러스가 아니더라도 백신을 투여해야 하는지에 대한 의견

고위험군 인유두종바이러스 중 암을 일으킨다고 알려진

16, 18번의 백신은 널리 알려져 있다. 그러나 인유두종바이러스 type 6, 11번인 경우도 암은 아니라도 성기사마귀(genital warts)나 recurrent respiratory papillomatosis 등과 같이 인체에 치명적인 질병을 동반하므로 예방주사가 필요하다고 본다.

8. 백신투여 내용물에 L1 단백질 외에도 다른 것이 사용 가능한지에 대한 의문

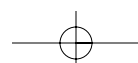
VLP L1뿐 아니라 L2의 공략으로도 인유두종바이러스 예방효과가 나타나며, E6나 E7과 같은 백신도 세포성 면역을 증가시키므로 둘은 합한 chimeric 백신이 바람직하다고 사료되며 예방뿐 아니라 치료를 동시에 할 수 있는 백신이 개발될 것으로 본다.

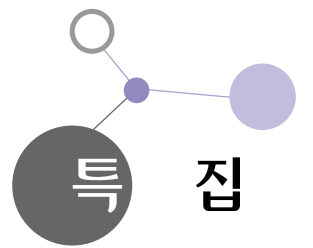
바이러스에 대한 예방백신은 분자 생물학과 유전체학의 발달로 인하여 치료적인 기능까지 갖추게 되었다. 인유두종 바이러스도 예외가 아니며 예방뿐 아니라 치료 효과를 가지고 있는 전략이 마련되고 있다.

현재 인유두종바이러스의 감염 중 85%가 자연 치유가 되는 것으로 알려져 있고 나머지 15% 중 지속적인 감염이 암화 과정을 밟는 것으로 알려져 있다. 이러한 면에서 보면 인유두종바이러스 감염시 공통적으로 발현되는 부위를 차단 전략으로 모든 타입의 인유두종바이러스가 치유될 것으로 보인다.

VLP의 사용허가 현황

2006년 6월 8일 미국 FDA는 Merk 회사가 개발한 Gardasil (quadrivalent) 백신을 9~26세의 여성에게 사용하는 것을 허락하였다. 한편 자궁경부암 예방뿐 아니라 첨규콘딜롬(condyloma acuminata), 자궁경부 상피 내선암(cervical adenocarcinoma in situ), 자궁경부이형증(cervical intraepithelial neoplasia) (grades 1, 2, 3), vulvar intraepithelial neoplasia (grades 2, 3), 질상피내종양(vaginal intraepithelial neoplasia) (grades 2, 3)에도 사용하도록 허가하였다. 예방백신은 인유두종바이러스 감염 이전에 투여해야 효능이 있다고 발표했다. 또한 미국





의 Center for Disease Control and Prevention (CDC)의 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)에서는 11~12세의 여자나 9세 혹은 10세 더 나아가서는 13~26세의 여성에게도 사용을 허락하였다.

2006년 7월 27일 Merk 회사의 Gardasil에 대하여 유럽의 the European Medicine Evaluation Agency (EMA)의 the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)에서는 high-grade cervical dysplasia (CIN 2/3), cervical carcinoma, high-grade vulvar dysplastic lesions (VIN 2/3), and external genital warts의 경우에도 투여하는 것을 허락하였다(12).

2006년 9월 20일에는 EMA는 Gardasil을 유럽시장에 판매 사용하는 것을 허락하였다.

국내에서는 quadrivalent (Gardasil Merk) 백신을 2007년도 후반기, bivalent (Cervarix, GSK) 백신은 2008년도에 시장에서 선을 보일 것으로 생각되고 있다.

결 론

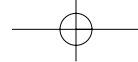
L1 VLP 인유두종 바이러스 백신의 2상 및 3상 임상적 연구결과에 의하면, 이들은 매우 안정성이 있으며, 인유두종 바이러스 감염이 없는 여성에게 투여하였을 때 인유두종 바이러스의 감염을 효과적으로 예방할 수 있으며, 나아가서는 자궁경부상피내 종양의 발생도 감소시킬 수 있는 것으로 본다. 현재로는 인유두종바이러스 예방백신이 매우 희망적이거나 예방백신이 보편화되더라도 인유두종바이러스는 아형이 많고, 예방백신은 아형에 매우 의존적이므로 당장은 자궁경부암의 발생을 완전히 감소시킬 수 없다. 그러나 암을 일으키는 주된 바이러스를 예방하므로 점진적으로는 자궁경부암의 발생을 감소시킬 것으로 예상이 된다.

참고문헌

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827-841.
2. Bekkers RL, Massuger LF, Bulten J, Melchers WJ. Epidemi-

ological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Rev Med Virol* 2004; 14: 95-105.

3. Calleja-Macias IE, Kalantari M, Huh J, Ortiz-Lopez R, Rojas-Martinez A, Gonzalez-Guerrero JF, Williamson AL, Hagmar B, Wiley DJ, Villarreal L, Bernard HU, Barrera-Saldaña HA. Genomic diversity of human papillomavirus-16, 18, 31 and 35 isolates in a Mexican population and relationship to European, African, and native American variants. *Virology* 2004; 319: 315-323.
4. M Dürst, L Gissmann, H Ikenberg, H zur Hausen. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 3812-3815.
5. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342-350.
6. Roden R, Wu TC. Preventative and therapeutic vaccines for cervical cancer. *Expert Rev Vaccines*. 2003; 2: 495-516. Gives a very detailed and comprehensive overview of vaccines for cervical cancer published in the period at the beginning and before 2003.
7. Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-1868.
8. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927.
9. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Lversen OE, Høye J, Steinwall M, Riis-Johannessen G, Andersson-Ellstrom A, Elfgrén K, von Krogh G, Lehtinen M, Paavonen J, Tamms GM, Giacoletti K, Lupinacci L, Esser MT, Vuocolo SC, Saah AJ, Barr E. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007; 25: 4931-4939. Epub 2007 Apr 20.
10. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-1943.
11. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, de



Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G; HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled

trial. Paavonen J, Jenkins. Lancet 2007; 369: 2161-2170.

12. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Galloway DA. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. J Infect Dis 2000; 181: 1911-1919. Epub 2000 May 31.



Peer Reviewer Commentary

조 영 래 (경북의대 산부인과)

최근 자궁경부암에 대한 예방백신의 개발과 더불어 그 사용 적응에 대한 논의가 활발히 되고 있는 시점에서 본 원고는 의료인들에게 많은 도움을 줄 것으로 생각한다. 그러나 추후 기회가 허락된다면 예방백신의 투여 시점, 특히 지금까지 한국에서 논의된 내용을 중심으로 좀 더 상세히 기술해 줄 것과 예방백신의 추가 접종 등에 대한 내용을 보완해 주기를 바라는 바이다.

