대부종콜포회지 제9권 제2호 1998
Vol. 9, No. 2, June, 1998

자궁경부암 선별검사에 있어서 세포진검사, 자궁경부확대촬영검사 및 HPV 감염 여부의 상관관계

순천향대학교 의과대학 천안병원 산부인과학교실
도효신 · 장진영 · 최승도 · 선우재근 · 배동한

=Abstract=

The correlation of result in Cervicography, Human papilloma virus test and cervical cytology as the screening tests of cervical neoplasia

Hyo Sin Do, M.D., Jin Young Chang, M.D., Seung Do Choi, M.D.,
Jae Gun Sunwoo, M.D., Dong Han Bae, M.D.
Department of Obstetrics and Gynecology, College of medicine, Soonchunhyang university, Chunan, Korea

New Cervicography and HPV-DNA test, a adjunctive Pap Smear test, are an innovative cervical cancer surveillance system.

The purpose of this study was to investigate the role of HPV-DNA test and cervicography as a pap smear in early detection of cervical cancer. Pap smear, cervicography, and HPV-DNA test data were obtained from 161 patients who visited the Department of Obstetrics and Gynecology, Chunan Hospital, Soonchunhyang University from November 1997 to April 1998. Histologic specimens were obtained from patients in whom abnormalities were detected by either pap smear or cervicogram, and by naked eye. Specimens were taken either by colposcopically directed biopsy or large loop excision of the transformation zone.

Results were as follows:

1. Pap smear results were normal in 40 cases (24.8%), RCC (reactive cellular change) or ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) in 74 cases (46%), and abnormal (above low grade squamous intraepithelial lesion) in 47 cases (29.2%).

2. New Cervicographic findings were negative in 93 cases (57.8%), benign or suspicious atypical in 14 cases (8.7%), and positive in 54 cases (33.5%).

3. The sensitivity (94.6% vs 67.7%, $p<0.01$), and the false positive rate (19.8% vs 14.6%, $p<0.01$) of cervicography were significantly higher than for pap smear.

The specificity (83.0% vs 86.2%, $p<0.01$), and the false negative rate (5.4% vs 32.3%, $p<0.01$) of cervicography were significantly lower than for pap smear.

4. When New Cervicography and Pap smear were used together, the sensitivity was higher than for pap smear in New Cervicography used alone ($p<0.01$) and the specificity was lower than for pap smear or cervicography used alone ($p<0.01$).

5. When cervicography and pap smear and HPV-DNA test were used concurrently, the sensitivity was higher than for cervicography and pap smear used together ($p<0.01$), and the specificity was lower than for cervicography and pap smear used together ($p<0.01$).

The three screening test combination is a useful interval screening method to detect cervical cancer. The detection rate of cervical cancer will be increased. Thus, we believe that cervicography and HPV testing can be important adjuntive tests for cervical cytology, final tool in precancerous cervical lesions prevention. Combination of these three tests is sensitive enough to institute "interval screening" into society.

Keywords: Cervical Cancer, Interval Screening, Pap smear, Cervicography, HPV testing

Ⅰ. 서 론

전세계에서 유방암에 이어 두 번째로 흔한 자궁경부암은 세계적으로 매년 44만명 정도의 신환이 발생하는데 특히 자궁경부암은 국내 여성에서 생기는 암 중 그 발생 빈도가 가장 높으나[1] 조기발견에 의해 예방이 가능한 질환으로 되어 있어 암전구병소를 미리 발견하기 위한 조기 선별검사가 매우 중요한 것으로 생각되어지고 있다.

자궁경부암의 전구병소를 조기진단할 수 있는 선별검사(screening test)로는 세포진검사(pap smear), 질확대경검사(colposcopy), 자궁경부확대촬영술(cervicography)이 있고 그 외 HPV-DNA 검사, 환상투열요법(LEEP: loop electrical excision procedure), 질식 색도플러(vaginal color flow doppler), 자궁경관소파술(endocervical curettage) 등이 고려되고 있다.[2]

전세계적으로 가장 많이 사용되고 있는 검사 방법으로 1943년 Papanicolaou와 Traut 등에 의해 발표된 질세포진검사는[3] 가장 간편하고 저렴한 고식적인 암검진 방법으로 전암병변과 자궁경부암 검출에 많은 도움을 얻어 자궁경부암에 의한 유병률과 사망률을 감소시킬 수 있었으나[4] 초기 자궁경부암의 10 60%의 높은 위음성률(false negative rate)이 있다는 단점이 있다.[5]

질확대경(colposcopy)검사는 세포진검사의 단점인 위음성률을 보완할 수 있다는 장점이 있으나 선별검사로 사용하기에는 고가의 장비를 필요로 하고 판독을 위한 전문가의 교육과 훈련이 필요하며 이동이 불가능하다는 단점을 가지고 있다. 따라서 저렴하고 이동성이 좋고 특별한 교육이 필요하지 않고 간편하고 객관성을 유지할 수 있는 자궁경부확대촬영검사(cervicography)가 1981년 Adolf Stafl 교수에[6] 에 의해 개발되었다. 이것은 촬영 후 영상을 확대하여 질확대경 전문가에 의해 비정상 부위를 발견하는 것으로 질세포진검사의 낮은 민감도를 보완하고 HPV 감염을 정확하게 진단하는 데 상호 보완적 선별검사의 일종이다. 이에 본 연구는 선별검사의 신뢰도를 높이기 위한 부가적 검사 방법으로서 세포진검사, 자궁경부확대촬영검사, HPV-DNA 검사를 시행하여 그들의 진단율과 각각의 상호 보완관계가 자궁경부암 조기검진을 위해 어떠한지 알아보고자 본 연구를 시도하였다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 대상

1997년 11월부터 1998년 4월까지 순천향대학교 천안병원 산부인과 외래를 방문하여 자궁경부암 조기진단을 위해 세포진검사(Cervical cytology)와, 자궁경부확대촬영검사(cervicography), HPV-DNA 검사(polymerase chain reaction technique)를 동시에 시행한 161명을 대상으로 하였다. 환자들의 연령 분포는 29세에서 69세까지로 평균 연령은 40.3세였다.

세포진검사 후 육안적으로 이상 소견이 보이거나 의심이 가는 경우와 이미 이상 소견으로 진단된 후 본원으로 전원되었거나 세포진검사 결과가 이상 소견으로 판정된 경우에 cancer-associated HPV types 감염 여부를 구별하기 위해 HPV-DNA 검사를 하면서 동시에 자궁경부확대촬영검사를 시행하였다. HPV-DNA 검사는 Polymerase chain reaction technique으로 고위험군인 HPV type 16과 type 18을 구별하고, 그 외는 모두 negative로 판정하였다. 이 중 HPV-DNA 검사의 결과에 관계 없이 세포진검사에서 이상 소견(above atypical findings)으로 판정된 경우와 자궁경부확대촬영검사에서 이상 소견(above benign findings)을 보인 경우, 그리고 육안적으로 이상 소견이 예상되는 경우까지 모두 98예에서 질확대경 조준하 생검이나 원추절제술을 시행하여 그 결과를 비교 분석하였다.

2. 방법

질세포진은 질경을 삽입확대시킨 후 cytobrush로 자궁경부 내외 표피점막을 가볍게 문질러 세포를 채취하고 즉시 95% ethyl alcohol spray을 뿌려 고정시킨 다음, Bethesda 분류법에[7,8] 의거하여 판독하였다. 또한 HPV-DNA 검사를 위해 cytobrush를 이용해 자궁경부 내외 점막을 문질러 phosphate-buffered saline (PBS)에 넣어 바로 검사실로 보내 결과는 음성, type 16 양성, type 18 양성, type 16 & 18 양성의 4가지 경우로 구분하고 민감도와 특이도를 산출할 경우는 위의 네 가지 경우에서 음성이 아닌 나머지 3가지 경우는 양성으로 판정하였다. 이와 동시에 자궁경부확대촬영술은 NTL(National Testing Lab, Korea)사의 제품을 사용하였는데 질경을 먼저 삽입하고 자궁경관을 적절히 노출시킨 후 자궁경부의 분비물이나 혈액 등을 가급적 제거한 후 이행대(transformation zone)를 되도록 보이게 조정한 후 5% 초산용액을 자궁경부에 15초간 도포하고 검경카메라를 앞뒤로 움직이면서 초점을 맞춘 후 15 20초 내에 엑타크롬(ektachrome) 필름 200ASA로 촬영하고 다시 5% 초산용액을 자궁경부에 15초간 면봉으로 두드리면서 도포하고 같은 방법으로 재촬영하여 총 2회 촬영하였다. 판독은 슬라이드 사진을 통해 16배 크기로 확대하여 판독하였고, 그 판독 결과는 음성(negative), 비정형(atypical), 양성(positive), 기술적 결함(technically defective) 또는 불충분한 경우로 자궁경부확대촬영술 결과보고서 용지(cervicography evaluation report)에 현상된 사진과 같이 보고되었다(Table 1, 2).

최종확진은 HPV-DNA 검사의 결과에 관계없이 세포진검사에서 이상 소견(above atypical findings)으로 판정된 경우와 자궁경부확대촬영검사에서 이상 소견(above benign findings)을 보인 경우, 그리고 육안적으로 이상 소견이 예상되는 경우, 자궁경부를 5% 초산용액을 15초간 도포 후 질확대경조준하 착공생검을 시행하여 자궁경부 상피내종양 분류법(cervical intraepithelial neoplasia; CIN classification)에 의거 CIN I, II, III, 및 침윤성 자궁경부암으로 분류하였다.

통계 처리는 SAS version 6.03을 이용하였고 조직검사 결과를 최종확진으로 간주하여 세포진검사, 자궁경부확대촬영검사, HPV DNA검사를 비교 분석하여 민감도와 특이도 등의 유효도를 산출하여 Mc-

Table 1. Evaluation Report-Cervicogram-Slide New Cervicography System

A. Adequacy of the Cervicogram for evaluation

- Satisfactory for evaluation: visible SCJ and Transformation Zone(T-Zone) ( )
- Satisfactory for evaluation: visible SCJ but no T-Zone visible ( )
- Unsatisfactory for evaluation: Both SCJ and T-Zone are not visible acetowhite ( )

B. Findings/cervicogram-Descriptive diagnosis

- **Negative-no definite lesion, routine basis-sereening**

  N-1.____Components of T-zone are visible

  N-2.____Components of T-zone are visible-endocervical cytology/HPV test

- **Benign Atypical -A Cevicogram picture, cytology, and HPV Test are recommemded in 3____, 6____, 12____, months**

  B-1.____A lesion of doubtful significance is visible inside the T-zone

  B-2.____A lesion of doubtful significance is visible outside the T-zone

- **Suspicious Atypical-Probable normal variant, but repeat cervicography and HPV Test in 1____, or 3____month, and colposcopy is recommended to exclude significant disease(hall markers or positive lesions)**

  S1___1 month___3month____repeat cervicography

  S2___colposcopy and biopsy

- **Positive-Colposcopy and biopsy is recommended**

  PL___Compatible with low grade lesion A___B___

  PH___Compatible with high grade lesion

  PC___Compatible with invasive cancer

- **Unsatisfactory-Cervicography again( )**

  UT__Technical defect,UO__ Others(Inf___,anatomic____)

- Other____ non epitheliological disease or malignancy eg sarcoma
- Vulva( ), Vagina( ), Urethra( )

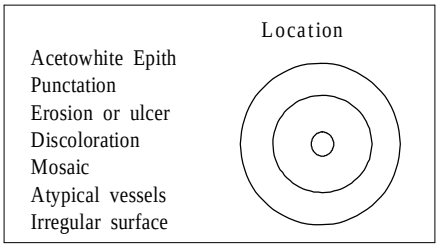


Table 2. Definition of Evaluation Report-Terminologies and Classifications

- Adequacy of the Cervicogram for evaluation
  - visibility of SCJ(Congenital and secondary) and T-zone is very important for satisfactory evaluation
- Findings of Cervicogram
  Negative - no definite lesion are visible
  Benign atypical - character of the lesion in terms of site and morphology is considered Presently to be of nonspecific significance
  Suspicious atypical - although some of hall markers are visible, the lesion is considered probable normal variants. Colposcopy, however, is recommendable immediately or certain period of observation to exclude significant disease.
  Positive - character of the lesion in term of site and morphology is considered, the appearance warrants colposcopy to exclude significant disease
  A. A lesion extending into the canal, the visible portion of which is presently considered to be of doubtful significance.
  B. A lesion compatible with low grade intraepithelial disease.
- Unsatisfatory for Evaluation of the Cervicogram
  TD - not adequate for evaluation by technical defect
  UO - not adequate by other reason eq. Inflammation, anatomic defect etc

Nemar test로 판정하여 $p<0.01$ 이하를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

1997년 11월부터 1998년 4월까지 순천향대학교 천안병원 산부인과 외래를 방문하여 세포진검사, 자궁경부확대촬영검사, HPV-DNA 검사를 모두 시행한 161명의 결과를 조직검사로 최종확진하여 비교 분석하였다. 이때 조직검사는 HPV-DNA 검사의 결과에 관계 없이 세포진검사에서 이상 소견(above atypical findings)으로 판정된 경우와 자궁경부확대촬영검사에서 이상 소견(above benign findings)을 보인 경우, 그리고 육안적으로 이상 소견이 예상되는 경우였다.

질세포진검사를 시행한 161명 중 정상인 경우가 40명(24.8%), 비정형인 경우가 74명(46%)이였고 저등급병변(LSIL) 이상의 비정상 소견을 보인 예가 47명(29.2%)이었다(Table 3, 5). 질세포진검사의 위음성률은, 최종조직검사상 CIN Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, cancer로 진단된 87예(88.8%) 중에서 세포진검사에서 음성으로 처리된 정상, RCC(reactive cellular change), ASCUS(atypical squamous cells of undetermined significance)의 28예로서 32.3%의 높은 빈도를 보여 주었다.

자궁경부확대촬영검사술을 시행한 161명 중 93예(57.8%)에서 정상 소견을 보였고, 나머지 68예(42.2%)에서 비정상 소견이었다. 정상 소견을 보인 93예 중 86예(92.5%)에서 조직검사상 정상을 보였으며 나머지 7예(8%)에서 비정형 소견을 보였다. 비정상 소견을 보인 68예에서 조직검사상 3예(4.4%)에서 정상이었고 전암 및 암병소 조직 소견을 가진 경우가 총 65예(95.6%)이었다(Table 4, 5). 자궁경부확대촬영검사의 위음성은 조직검사상 전암 및 암전구병소 조직 소견을 보인 총 87예(88.8%) 중 자궁경부확대촬영검사상 음성 소견을 보인 5예(5.4%)이었다.

Table 3. Comparison of cervical cytology and HPV-DNA tests

HPV-DNA	Cytology		
	Negative	Positive	Total
Negative	12	11	23
Positive	102	36	138
Total	114	47	161

Table 4. Comparison of New Cervicography and HPV-DNA tests

HPV-DNA	Cervicography		
	Negative	Positive	Total
Negative	6	17	23
Positive	87	51	138
Total	93	68	161

HPV-DNA 검사를 시행한 161명 중 138명(85.7%)에서 양성 소견이었고 이 중 type 16만 양성인 경우가 99명(61.5%), type 18만 양성인 경우는 12명(7.5%)

Table 7. Sensitivity of the cervicography and cytology in the histologically confirmed cases (n=65) of the squamous cell carcinoma

Cervicogram		Cytology				
		Normal	Reactive celluar changes	HSIL	SCCA	Total
Atypical	B1	0	0	0	0	0
	B2	0	1	0	1	2
Positive	S1	0	1	1	3	5
	S2	0	1	0	2	3
	PL	0	1	0	0	1
	PH	0	2	0	0	2
	PC	6	24	11	11	52
Total		6	30	12	17	65

B1, B2: Benign atypical findings; PL: Positive low grade; S1, S2: Suspicious findings; PH: Positive high grade; PC: Positive Cancer

Cervicography:

$$\bullet \text{ Sensitivity(1)} = \frac{\text{Positive cervicogram including atypical finding}}{\text{Total positive patients}} = \frac{65}{65} = 100\%$$

$$\bullet \text{ Sensitivity(2)} = \frac{\text{Positive cervicogram excluding atypical finding}}{\text{Total positive patients}} = \frac{58}{65} = 89.2\%$$

Cytology:

$$\bullet \text{ Sensitivity(1)} = \frac{\text{Positive cytology including atypical finding}}{\text{Total positive patients}} = \frac{59}{65} = 90.8\%$$

$$\bullet \text{ Sensitivity(2)} = \frac{\text{Positive cytology excluding atypical finding}}{\text{Total positive patients}} = \frac{29}{65} = 44.6\%$$

이었고 두 가지 모두 양성인 경우는 27명(16.8%)이었으며, 23명(14.3%)에서는 음성 소견이었다.

Table 5. Comparison of New Cervicography and Cytology

Cytology	Cervicography		
	Positive	Negative	Total
Positive	37	10	47
Negative	31	83	114
Total	68	93	161

위 세 가지 검사 방법의 결과를 도식적으로 나타내면 Fig. 1과 같다. 조직검사에서 침윤성 자궁경부암으로 진단된 경우 100%에서 carcinogenic HPVs(본 연구에서 type 16 & 18)에 양성을 보였고, CIN Ⅱ, Ⅲ로 진단된 환자 18명 중 16예(88.9%)에서 carcinogenic HPVs에 양성을 보였으며, CIN Ⅰ으로 진단된 환자 4명 중 3예(75%)에서 양성 소견을 보였으며, 조직 소견상 정상이나 Condyloma로 진단된 환자 11명 중 2예(18.2%)에서 양성 소견을 보였다(Table 6).

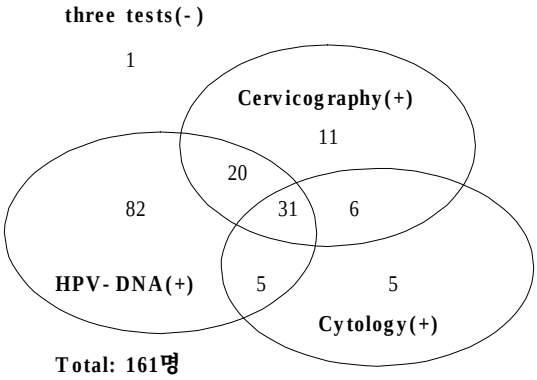


Fig. 1. Comparison of pap smear, cervicography, and HPV-DNA test

세포진검사와 자궁경부확대촬영검사의 민감도 및 특이도를 비교해 보면 질세포진검사의 민감도는

Table 6. The result of histological findings in 98 patients

Biopsy	HPV-DNA		
	Negative	Positive	Total
Normal	9	1	10
Condyloma	0	1	1
CIN Ⅰ	1	3	4
CIN Ⅱ	0	2	2
CIN Ⅲ	2	14	16
Cancer	0	65	65
Total	12	86	98

67.7%이고 특이도는 86.2%이었다. 자궁경부확대촬영검사의 민감도는 94.6%, 특이도는 83.0%이었고 세포진검사와 자궁경부확대촬영검사의 민감도와 특이도 사이에 자궁경부확대촬영검사의 민감도가 세포진검사보다 의미있게 높았고 특이도는 별 차이가 없었다(Table 7, 8).

두 검사 방법을 병행하여 사용한 경우에는 세포진검사와 자궁경부확대촬영검사 각각의 민감도보다 의미있게 높은 95.3%의 민감도를 나타냈고 특이도는 76.5%로 각각의 특이도보다 낮게 나타났다. 이때 세포진검사에서 저등급병변(LSIL) 이상이거나 자궁경부확대촬영검사에서 의심스러운 소견(suspicious findings) 이상인 경우를 양성으로 간주하였다(Table 9).

세 검사 방법 모두를 병행한 경우에는 HPV-DNA 검사 결과에 관계 없이 세포진검사와 자궁경부확대촬영검사에서 고등급병변(high grade cytologic and high grade cervicographic lesion: HSIL in cytology, S1 in cervicography) 이상으로 판정되었을 때와, cancer-associated HPV types(본 연구에서 type 16 & 18 양성인 경우)로 인지된 저등급병변(low grade morphologic atypia: LSIL in cytology, B1 in cervicography) 이상으로 판정되었을 때를 양성으로 판정하였고, 이때 최대한의 민감도(optimal sensitivity)는 95.9%이고 특이도는 75.2%로 나타났다(Table 10).

결국 본 연구에서는 조기 자궁경부암의 선별검사로서 자궁경부확대촬영검사는 세포진검사보다 민감도는 94.6%($p<0.01$)로 다소 높았으나 두 검사 방법을 병합한 경우에는 민감도가 95.3%($p<0.01$)로 자궁경부확대촬영검사보다 약간 높았고 세 검사 방법 모두를 병합한 경우에는 민감도가 최대 95.9%($p<0.01$)까지 높일 수 있었다.

Ⅳ. 고 찰

다른 암에 비해 비교적 암 발생의 자연사(natural history)가 잘 알려진 자궁경부암은 우리 나라 여성 생식기의 악성 종양 중 그 발생 빈도에서 보면 수위를 차지하고 있는 실정이다.[1] 이런 자궁경부암은 대부분 전암병변단계를 거치며 전암성 병변은 저등급병변(low grade SIL)과 고등급병변(high grade SIL), 또는 자궁경부 상피내종양(CIN)의 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ로 분류되어진다. 이들 병변들의 진행과정이 자연소실(regress), 지속(persist), 또는 침윤성암으로 진행(progress)될 수 있고, CIN Ⅲ가 침윤성암으로의 진행에 소요되는 평균 기간은 약 10 15년 정도 걸리는 것으로 추정되고 있다.

현재까지 침윤성 자궁경부암과 그 전암병변과 관련된 위험인자들은 16세 이하의 조기 성경험, 다수의 성교 대상자가 있는 여성, 인유두종 바이러스(HPV) 또는 이외의 성병의 과거력이 있는 경우, 다른 성기 종양이 있는 경우, 과거에 병변(SIL) 경험이 있었던 경우들이다. 그 밖에 흡연, HIV 감염, 경구피임제 사용 유무, 저소득층, 영양 결핍 등이 관련된다. 이들 위험인자들의 대부분은 HPV 감염과 밀접한 관계를 나타내고 현재는 HPV 감염이 자궁경부암 발생의 중요한 원인인자로 널리 알려지고 있다. 그 중 HPV type 16형과 18형이 고위험군으로서 자궁경부암과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있고, 예방차원에서의 HPV 검사는 비용면에서 효과적임이 증명되지 못하였으나 Hybrid Capture System을 이용하면 어느 정도 비용을 절감할 수 있고, 세포진검사상 음성인 경우 고등급병변(HSIL) 발생 예측에 유용한 것으로 보고된 연구도 있다.[9,10]

지난 50여 년간 시행되어온 질세포진검사는 자궁경부암의 전암병변이 있을 가능성이 높은 여성과 침윤성 자궁경부암발생의 고위험군을 찾아내는 선별검사로서 자궁경부암에 의한 사망률을 70%나 감소시켰으나,[11] 아직도 미국의 매년 14,000명이 침윤성 자궁경부암으로 보고되고 전세계적으로는 매년 450,000명이 보고되며[12,13] 그 중 개발도상국에서의 세포진검사의 도입에 필요한 인력과 자원 및 조직체계의 부족에 의한 효과적인 선별검사가 이루어지고 있지 못하여 전 세계 자궁경부암 발생건수의 대부분을 개발도상국이 차지하고 있어 최근 몇 년 간 자궁경부암의 발생을 줄여보기 위한 노력이 계속되고 있다.[14-17] 이 중에서 무엇보다도 중요한 것은 세포진검사 자체의 위음성률을 낮추는 방법 및 선별검사 프로그램의 개선으로 전암단계(premalignant state)에서 효과적인 방법으로 조기진단하여 침윤성 자궁경부

Table 8. Specificity of the cervicography and cytology in the histologically negative cases of the uterine cervical cancer(n=94)

Cervigram		Cytology						
		Normal	RCC	ASCUS	LSIL	HSIL	SCCA	Total No(%)
Negative	N1	31	0	1	2	0	3	37(39.4%)
	N2	17	0	0	0	1	1	19(20.2%)
Atypical	B1	9	0	0	0	0	1	10(10.6%)
	B2	10	1	0	0	0	1	12(12.8%)
Positive	S1	5	1	0	1	1	1	9(9.6%)
	S2	2	0	0	1	0	0	3(3.2%)
	PL	1	0	0	0	0	0	1(1.05%)
	PH	1	0	1	0	0	0	2(2.1%)
	PC	1	0	0	0	0	0	1(1.05%)
Total		77(81.9%)	2(2.1%)	2(2.1%)	4(4.3%)	2(2.1%)	7(7.4%)	94

Cervicography

$$\text{Specificity} = \frac{\text{Negative cervigram cases(N1,2+B1,2)}}{\text{Total negative cases histologically}} = \frac{78}{94} = 83.0\%$$

Cytology

$$\text{Specificity} = \frac{\text{Negative cytology cases}}{\text{Total negative cases histologically}} = \frac{81}{94} = 86.2\%$$

Table 9. Comparison of Pap smear + Cervicography and biopsy findings

pap+cervicography	biopsy		
	cancer		
	positive	negative	total
positive	61	8	67
negative	3	26	26
Total	64	34	98 / 93

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{positive cases}}{\text{Total positive cases histologically}} = \frac{61}{64} = 95.3\%$$

$$\text{Specificity} = \frac{\text{Negative cases}}{\text{Total negative cases histologically}} = \frac{26}{34} = 76.5\%$$

암으로의 진행을 예방차단하는 한편 부정적인 결과를 최소화하는 것도 매우 중요하다.[18] **그래서 질세포진검사의 높은 위음성률을 줄이고 보다 정확한 진단을 위해서 최근 컴퓨터화된 방식**(Auto Pap)**이 이용되기도 하나 아직 널리 이용되고 있지는 못하며, 현재 대부분의 질세포진 방법자체가 갖는, 검체물 획득과정에서의 술기와 이 검체물을 판독하는 병리의사의 정확도에 크게 의존하게 되어 높게는** 50%**까지의 위음성에 의한 실패율이 보고되기도 하므로 정상세포진검사의 경우에도 육안적 이상병변이 있을 때 조직검사를 시행해야 하는 것으로 알려져 있다.**[19] **또한 본 연구에서 세포진검사의 비정형**(atypical smear) **소견의** 0.1%**에서 침윤성 자궁경부암**(invasive cervical cancer)**이었고** 10 20%**가 고등급병변**(High Grade CIN)**이나 침윤성 병변인 경우였다. 그러므로 질세포진검사는** HPV **감염 여부를 진단하는 데 믿을 만한**

Table 10. The sensitivity, specificity, false positive rate, false negative rate

	sensitivity	specificity	false positive rate	false negative rate
pap smear	67.7%	86.2%	14.6%	32.3%
cervicography	94.6%	83.0%	19.8%	5.4%
pap+cervicography	95.3%	76.5%	23.5%	4.7%
pap+cervicography+HPV-DNA	95.9%	75.2%	24.8%	4.1%

($p<0.01$) vs value of pap smear & cervicography

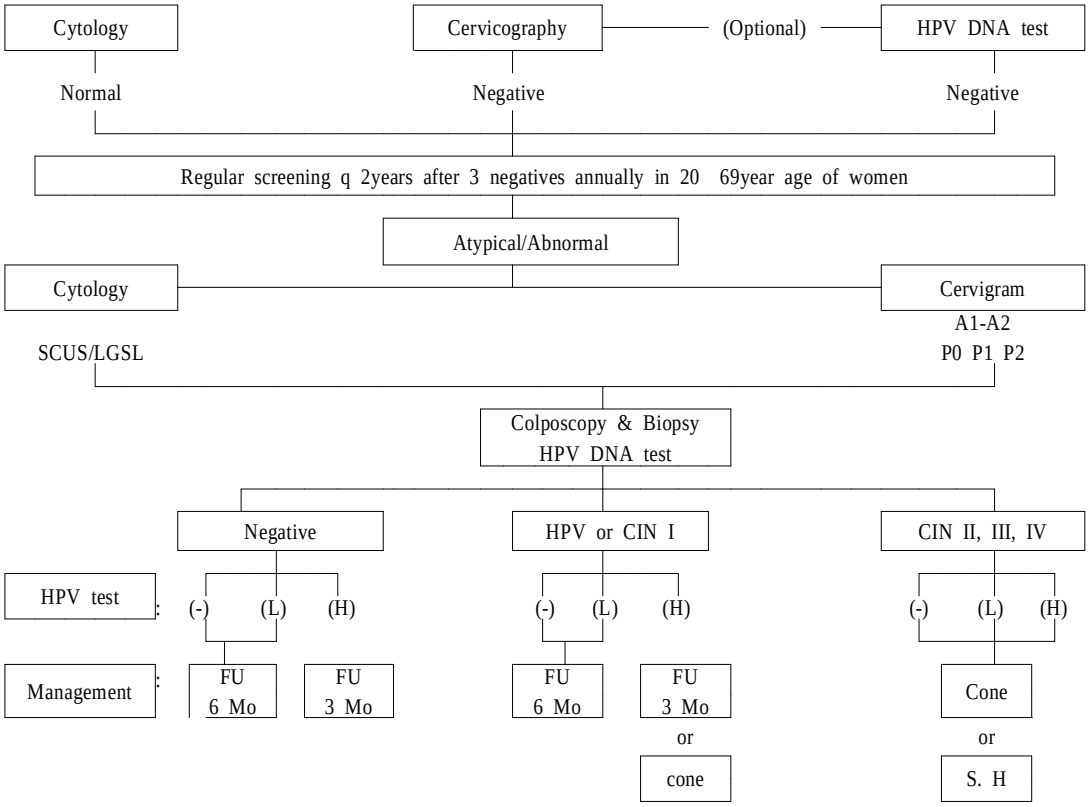
검사는 아닌 듯하다. 특히 non-cancer-associated 또는 cancer-associated types의 존재 여부를 가리는 것은 불충분하고 보조적 검사방법인 자궁경부확대촬영검사나 HPV 감염검사의 추가가 필요하다.[20]

현재까지의 선별 검사 방법으로는 세포진검사, 질확대경검사, HPV-DNA 검사 등이 있다. 질세포진검사는 낮은 민감도라는 문제점이 있고, 질확대경검사는 장비가 고가이고 이동성이 불편하며 검사의 판독에는 오랜 기간의 교육과 훈련을 받은 전문의가 있어야 하고, 판독자에 의한 주관적인 문제점 등의 단점이 있다.[14-17]

HPV-DNA검사는 자궁경부암이 HPV에 의해 발생된다는 이론에 따라 세포진검사에서 애매한 경우에 도움이 되나 아직 일반화 되지 못한 단점이 있다. 건강한 여성의 10 25%에서도 정상 세포에서 HPV-DNA가 검출된다는 점과[21] 대부분의 HPV 감염은 몇 달이나 몇 년 후에 자연 소실되고 일부에서는 측정(detection)이 곤란한 정도의 HPV-DNA가 오랜 기간 존재하다가 면역 환경이 감소되는 시기에 재발현(reactivation)된다는 사실이다. 그러나 Koutsky 등은[22] 자궁경부의 CIN으로의 진행은 HPV 감염과 직접적 관계가 있다고 보고하였고, HPV-DNA 검사에 양성으로 판정된 2년 후 CIN으로의 진행 비율이 28%이고 음성으로 판정된 경우 3% 정도에서 CIN으로 진행된다고 보고하였다. 또한 HPV type 16형과 18형일 때 그 위험도가 높다고 하였고, 특히 CIN으로 진행된 경우의 95%가 HPV type 16형이었다고 보고하였다. 본 연구에서는 총 161명 중 138명(85.7%)에서 HPV 양성 소견을 보였는데 이렇게 높게 보고된 이유는 아마도 세포진검사 후 육안적으로 이상 소견이 보이거나 의심이 가는 경우와 이미 이상 소견으로 진단된 후 본원으로 전원되었거나 세포진검사 결과가 이상 소견으로 판정된 경우에 HPV-DNA 검사를 시행했기 때문이라 사료된다. 또한 Ritter 등은[23] HPV-DNA 검사에 음성과 세포진에 음성인 경우보다 양성 또는 비정형 소견(abnormal findings)일 때 조직검사에서 자궁경부이상(biopsy-proved cervical lesion) 소견으로 보이는 경우가 12배 이상 높았다고 보고하였고, Cox 등은 고위험군의 HPV 감염검사 양성일 때 ASCUS의 진단보다는 CIN의 진단에 특별한 질확대경검사(colposcopy)을 하는 것으로 보고하였다.[9]

그래서 질세포진검사의 낮은 민감도을 보완하고 HPV 감염을 더 정확하게 진단할 수 있도록 보완하고 질확대경의 이동성과 고가비용을 절충하며 판독시 주관적인 문제점을 보완하기 위한 방법 중 하나로 자궁경부확대촬영술이라는 선별검사 방법을 생각할 수 있다.[24,25] 자궁경부확대촬영은 1981년 Adolf Stafl교수에[6] 의해 고안되어 자궁암 검진에 이용되고 있는데 질확대경과 진단원리는 같으나 좀 더 객관적이고 집단검진이나 일반검진에 이용할 수 있는 경제성을 갖고 있다. 질확대경을 대신할 수는 없으나 screening colposcopy의 의미로 촬영기법만 정확히 숙지하면 누가 촬영한다 해도 같은 효과를 얻을 수 있고 소요시간이 1 2분으로 짧아 다수를 대상으로 하는 선별검사에 효율적이고 그 결과가 객관적이고 관찰자간의 재현성이 높아 추적 관리가 가능하며 영구적 기록을 제공할 수 있다는 장점이 있다.[24,25] 본 연구에서 사용한 한국형 자궁경부확대촬영술(New Cervicography)은 1996년 7월에 가톨릭 부인암 연구재단과 NTL-Korea사가 공동개발에 성공한 자궁경부 진단장비로서 cervicography system의 독자성을 가능하게 하였고 1981년의 Stafl교수가 개발한 35 mm 카메라와 flash와는 달리 105 mm 카메라와 multi-flex(한국특허)를 장착한 경부확대촬영경(cerviscope)과 판독분류법(Table 1, 2)을 고안하여 국내에서도 판독이 가능하게 된 것이다.

결국 선별검사(cervical screening test)의 민감도를 높이기 위해서 질세포진(cervical cytology)의 보조적인 수단(adjunctive method)으로 HPV-DNA 검사나 자궁경부확대촬영검사, 또는 이 두 가지 방법 모두를 추가로 검사하는 3가지 검사의 조합(three screening tests combination)은 대중의 "interval screening"에 충분한 최대의 민감도(maximum sensitivity)를 96%까지 유도할 수 있다고 한다(Fig. 2).[20,26]



FU: Follow Up; L: Low; H: High risk; SH: Simple hysterctomy

Fig. 2. Proposed strategy of the cervical cancer screening program for the sexually exposed woman.

다시 말하면, HPV "cancer-associated" types의 고등급병변으로의 진행 가능성을 갖는 저등급병변과 고등급병변으로 구분하는 자궁경부확대촬영검사나 HPV-DNA 검사를 질세포진검사의 보조적 방법으로 사용하여 민감도를 높일 수 있으나 발견되지 못한 병변과 발현되지 않은 감염(latent HPV infection)으로 양성 예측율을 낮추는 경향이 있다. 이에 반해 3가지 검사의 조합(three screening tests combination)은 HPV-DNA 검사 결과와 관계없이 질세포진 또는 자궁경부확대촬영검사의 고등급병변인 경우와, "cancer-associated" HPV type이 발견된 저등급병변(low grade morphologic atypia)인 경우 96%의 높은 민감도를 유도할 수 있다고 사료된다.

Ⅴ. 결 론

자궁경부암의 효율적인 진단을 위한 선별검사에 있어서 질세포진검사, 새로운 자궁경부확대촬영검사 및 HPV-DNA 검사의 상호 보완관계를 알아 보기 위하여 1997년 11월부터 1998년 4월까지 순천향대학교 천안병원 산부인과 외래에 내원하여 세포진검사와 자궁경부확대촬영검사 및 HPV-DNA 검사를 동시에 시행한 161명을 대상으로 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 질세포진검사를 시행한 161예 중 정상인 경우가 40명(24.8%), 비정형인 경우가 74명(46%), 저등급병변(LSIL) 이상의 비정상소견을 보인 예가 47명(29.2%)이었다.

2. 자궁경부확대촬영술을 시행한 161명 중 931(57.8%)에서 정상 소견, 비정형(Benign 혹은 Suspicious atypical) 소견이 14예(8.7%), 그 외 양성 소견을 보인 예가 54예(33.5%)이었다.

3. 자궁경부확대촬영술은 세포진검사보다 민감도(94.6% vs 67.7%, $p<0.01$)가 의미있게 높고, 특이도(83.0% vs 86.2%, $p<0.01$)와 위음성률(5.4% vs 32.3%, $p<0.01$), 위양성률(19.8% vs 14.6%, $p<0.01$)으로 나타났다.

4. 세포진검사와 자궁경부확대촬영검사를 병합하였을 경우 각각의 단독검사보다 민감도가 95.3%(p＜0.01)로 의미있게 높았고 특이도는 76.5%(p＜0.01)로 낮았다.

5. 세포진검사, 자궁경부확대촬영검사, HPV-DNA 검사 모두를 병합하였을 경우 최대 민감도(optimal sensitivity)가 95.9%(p＜0.01)로 나타났다.

이상의 결과로 볼 때 자궁경부암의 전구병소를 조기 진단하는 선별검사로서 자궁경부 질세포진의 민감도를 낮추는 여러가지 원인에 대처할 수 있는 여러 보조적인 검사방법으로서 자궁경부확대촬영검사와 HPV-DNA검사의 추가로 이들 3가지 검사의 조합은 대중의 "interval screening"에 충분할 정도로 민감도(sensitivity)가 높아서 침윤성 자궁경부암으로의 진행을 조기에 발견할 수 있는 좀더 효과적인 검진 체계인 것으로 사료된다.

- Referances -

1. 대한민국 보건복지부: 한국인의 암등록 조사자료 분석 보고서(1994.1.1.-1994.12.31.). 발행 1996년 2월.
2. Averette HE, Steren A, Nguyen HN: Screening in gynecologic cancer. Cancer 1993;72:1043-1049.
3. Papanicolaou G, Traut HF: The diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: Common wealth Fund 1943.
4. Anderson GH, Boys DA, Benedet JL, Le Riche JC, Matistec JP Suen KC, Worth AJ, Millner A, Benedet OM: Organisation and the results of the cervical cytology screening programme in British Columbia. 1955-85, Br Med J 1988;296:975-978.
5. Coppelson LW, Brown B: Estimation of the screening error rate from observed detection rates in repeated cervical cytology. Am J Obstet Gynecol 1974;119:953-958.
6. Stafl A: Cervicography: A new method for cervical cancer detection. Am J Obstet Gynecol 1981;139:815-825.
7. National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda system for reporting cervical vaginal cytologic diagnoses. Acta Cytol 1989;33:567-574.
8. National Cancer Institute Workshop: The revised Bethesda system for reporting cevical vaginal cytologic diagnoses. Acta Cytol 1993;37:115-124.
9. Cox JT, Schiffman MH, Winzelberg AJ et al: An evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics. Obstet Gynecol 1992;80: 389-395.
10. Attila T. L̦rincz: Hybrid Capture Method for Detection of Human Papillomavirus DNA in Clinical Specimens: A Tool for clinical Management of Equivocal Pap Smears and for Population Screening. J Obstet Gynecol Res 1996;Vol 22:No 6:629-636.
11. Devesa SS, Silverman DT, Young JL et al: Cancer incidence and mortality among whites in the Unite States, 1947-84. JNatl Cancer Inst 1987;79:701-745.
12. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics 1996. CA Cancer J Clin 1996;65:5-27.
13. Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer ststistics 1991. CA Cancer J Clin 1991;41:19-36.
14. Ferris DG, Payne P, Frich LE: Cervicography: an intermediate triage test for the evaluation of cervical atypia. J Fam Pract 1993;37:463-468.
15. 송근일, 노흥태. 자궁경부암 선별검사로서의 자궁경부확대촬영술의 유용성. 대한산부회지 1997;40:838-845.
16. 김승조, 김찬주, 김재훈, 배석년, 제동성, 이준모. 한국형 자궁경부확대촬영진(New Cervicography): 자궁경부암의 1차 검진방법으로서의 유용성. Journal of Korean Association of Cancer Prevention 1997;1:108-117
17. 노흥태, 강길전, 남상륜, 이윤이. 자궁경부임 진단방법에서 New Cervicography의 유용성. 대부종콜포회지 1997;8:109.
18. Bonedet JL, Anderson SH, Matistic JP: A comprehensive program for cervical cancer detection and management. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1254-1259.
19. Fetherson WC: False negative cytology in invasive cancer of the cervix. Clin Obstet Gynecol 1983;26:929-935.
20. Mitchell DG, Thomas VS, and Michael JC: Cervical Neoplasia: Are adjunctive tests to cervical cytology worthwile? Clinical Obstet Gynecol 1995;38:600-609.
21. Richard Reid, MD, Mitchell D. Greenberg, MD, Attila Lorincz, PhD, A. Bennett Jenson, MD, CR. Laverty, MD, Mujtaba Husain, MD, Yahya Daoud, MA, Burina Zado, MD, Thomas White, MD, David Cantor, MD, and Milton Goldrath, MD. Should Cervical Cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection?. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1461-71.
22. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW et al: A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia Grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med 1992;327:1272-1278.
23. Ritter DB, Kadish AN, Vermund SH, Romney SI, Villam D, Burk RD: Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervicovaginal cells as a predictor of cervical neoplasia in a high risk population. Am J Obstet Gynecol 1988;159:1517-1525.
24. Reid R, Greenberg MD, Lorincz A et al: Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papollomavirus deoxyribonucleic acid detection? Am J Obstet Gynecol 1991;164:1461-1471.
25. Spitzer M, Krumholz BA, Ohernys AE, Seltzer V: Comparative utility of repeat Papnicolaou smears, cervicography and colposcopy in the evaluation of atypical smears. Obstet Gynecol 1987;69:731-735.
26. Seung Jo Kim: Screening and Epidemiological Trends in Cervical Cancer. J Obstet Gynaecol Res 1996;Vol. 22: No. 6:621-627.