

## 자궁경부 상피내 종양 선별검사로써 인유두종 바이러스 DNA 중합 연쇄반응 검사와 자궁경부 세포진 검사의 비교

국민건강보험공단 일산병원 산부인과  
전순례 · 조희영 · 정현주 · 최은경

**목적** : 자궁경부 상피내 종양과 침윤성 자궁경부암을 감지함에 있어서 자궁경부 세포진 검사와 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응 검사의 결과를 상호 간에 비교하고 보다 효율적인 자궁경부 상피내 종양과 침윤성 자궁경부암의 선별 검사법을 확립하고자 하였다.

**연구 방법** : 2004년 4월부터 2005년 3월까지 1년간 비정상적인 자궁경부 세포진 검사 결과를 주소로 본원에 내원한 환자 476명을 대상으로 자궁경부 세포진 검사, 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응 검사를 실시하여 자궁경부 조직 생검의 결과와 비교하여 각각의 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도를 산출하고 비교하였다.

**결과** : 침윤성 자궁경부암과 상피내암을 포함한 자궁경부 상피내 종양에 대한 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응 검사의 민감도와 특이도, 양성 및 음성 예측도는 각기 98.3%, 64.4%, 82.4%, 95.7%였으며 자궁경부 세포진 검사의 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도는 각기 82.9%, 72.9%, 83.8%, 71.7%였다. 병합검사의 경우는 민감도와 음성 예측도가 100%였으나 특이도 48.6%, 양성 예측도 76.7%였다. 자궁경부 세포진 검사의 민감도와 음성 예측도는 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응 및 병합검사의 민감도 및 음성 예측도에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 보였으나( $p < 0.05$ ) 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응 검사와 병합검사의 민감도 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 병합검사의 양성 예측도는 나머지 두 검사에 비해 통계적으로 유의하게( $p < 0.05$ ) 낮았으며 각 검사의 특이도 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

**결론** : 자궁경부 상피내 종양의 일차 선별검사로써 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응 검사를 단독으로 사용하거나 세포진 검사와 무조건적으로 병합하여 사용하는 것은 효과 측면에서 바람직하지 않은 것으로 생각되며, 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응 검사는 저등급의 자궁경부 세포진 검사 이상을 보이는 환자에서 추후 치료방향을 결정하기 위해서 또는 자궁경부 세포진 검사의 보조적인 목적으로 유용하게 쓰일 것으로 생각된다.

**중심단어** : 자궁경부 세포진 검사, 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응, 자궁경부 상피내 종양, 선별검사

### 서 론

2000년 한국 중앙 암등록 연례보고서에 따르면 자궁경부암은 전체 여성의 암 중 9.1% (연 3,979예)에 달하며 연 2,800여예에 달하는 자궁경부 상피내암의 발생률을 고려해 보면 아직도 여성의 생명을 위협하는 주된 병변이라 할 수 있다.<sup>1</sup> 자궁경부암은 상대적으로 길고 잘 알

려진 전암 병변기를 특징으로 하며 이 시기에 자궁경부 세포진 검사를 통해 비교적 쉽고 경제적으로 진단하여 치료할 수 있고, 자궁경부 세포진 검사가 부인과 임상에서 필수적인 검사로 자리잡은 이래 지난 60년 동안 전 세계적으로 자궁경부암의 발생률이나 사망률은 꾸준한 감소 추세에 있다.<sup>2</sup> 그러나 자궁경부 세포진 검사의 상대적으로 높은 위음성률과 임상의의 훈련도에 따른 신뢰도의 차이가 문제로 제기되었고, 이전에 세포진 검사상 정상 소견을 보였음에도 불구하고 침윤성 자궁경부암으로 진단 받는 예가 늘어나고 자궁경부암의 병인론에 대한 이해가 증가하면서 인유두종 바이러스 DNA 검

논문접수일 : 2006년 4월 10일 채택일 : 2006년 10월 23일  
교신저자 : 최은경, 411-719 경기도 고양시 일산구 백석동 1232번지  
국민건강보험공단 일산병원 산부인과  
전화 : 031) 900-0212 · 전송 : 031) 900-0343  
E-mail : szerying@nhimc.ok.kr

사법이 현재 각광받고 있다.<sup>3,4</sup>

100여종이 넘는 인유두종 바이러스 아형 중 15종 이외의 고위험군 바이러스들이 거의 모든 자궁경부암의 일차적 원인이라고 알려져 있으며, 액상세포 검사 과정에서 얻은 용액에서 고위험군 인유두종 바이러스의 DNA를 검출할 수 있어 부가적인 추가검사가 필요없다는 장점이 있다.<sup>5</sup> 고등급 자궁경부 상피내 종양에 대한 인유두종 바이러스 검사의 민감도는 약 95%에 달하나 병변과 연관되지 않은 잠복성 인유두종 바이러스 감염까지도 검출되므로 특이도는 낮아지고 불필요한 질확대경하 조직생검 역시 증가하게 된다는 보고도 있다.<sup>6,7</sup>

본 연구는 자궁경부 상피내 종양 2, 3 이상의 자궁경부 병변을 감지함에 있어서 통상적인 자궁경부 세포진 검사와 인유두종 바이러스 DNA 검사의 민감도, 특이도, 양성예측도 및 음성예측도를 상호 간에 비교하여 보다 정확하고 경제적으로 자궁경부 상피내 종양을 찾아낼 수 있는 선별검사법을 확립하기 위하여 시행하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2004년 4월부터 2005년 3월까지 1년간 통상적인 자궁경부 세포진 검사 이상을 주소로 본원에 내원한 환자 476명을 대상으로 하였다. 이전에 자궁경부 상피내 종양 혹은 침윤성 자궁경부암으로 수술을 받았던 경력이 있는 환자, 기타 자궁의 양성 병변으로 자궁 적출술을 실시했던 환자, 현재 임신 중인 환자, 선상피종양 및 침윤성 자궁경부선암 환자는 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

자궁경부 세포진 검사 이상을 주소로 내원한 환자에게 자궁경부 세포진 검사와 인유두종 바이러스 DNA PCR (polymerase chain reaction) 검사를 실시하여 이후 실시한 질확대경하 자궁경부 조직 생검의 결과와 비교하였다. 자궁경부 세포진 검사는 cervix brush를 자궁경부 내구와 외구에 접촉한 후 360도 회전하여 얻은 세포 샘플을 슬라이드 위에 도말한 후 95% 알코올에 고정시킨 후 본원의 병리학부에서 Bethesda system (2004)에 의거하여 결과를 판독하였으며 결과가 ASC 이상이면 모두 양성으로, 정상 결과와 양성반응은 음성으로 분류하

였다. 인유두종 바이러스 DNA 검사는 세포진 검사 시 cytobrush로 자궁경부에서 검체를 채취하였고 Easy HPV PCR detection kit를 사용하였다. 우선 Easy HPV G (HPV screen kit)에 검체를 담아 1,000×g로 5분간 원심분리하여 DNA 추출을 위한 cell을 포집한 후 12,500×g에서 5분간 다시 원심분리하여 G1, G2 각 primer tube에 넣고 94°C에서 5분간 1회 증폭, 94°C에서 0.75분간, 50°C에서 0.75분간, 72°C에서 1분간을 순서대로 49회 반복하여 증폭하고 마지막으로 72°C에서 5분간 1회 증폭한 후 4°C에서 냉장보관 하면서 전기영동하여 G1 tube에서 320 bp의 band가 나타나거나 G2 tube에서 215 bp의 band가 나타나면 양성으로 판독하였으며 이는 HPV에 감염된 것으로 정확한 HPV type을 검사하기 위해서 Easy HPV O (HPV typing kit)를 시행하였다. Easy HPV O는 Easy HPV G에서 양성으로 판독된 DNA를 O1 (type 35, 73, 31, 30, 67, 18, 45, 59, 51, 26, 16), O2 (type 68, 66, 53, 56, 33, 58, 70, 52, 39, 61), O3 (type 2a, 34, 42, 6b, 44, 57, 40, 11, 54) tube에 넣고 94°C에서 5분간 1회 증폭, 94°C에서 1분간, 60°C에서 1분간, 72°C에서 1.2분간을 순서대로 39회 반복하여 증폭하고 마지막으로 72°C에서 5분간 1회 증폭한 후 4°C에서 냉장보관 하면서 전기영동하여 band를 확인하여 HPV type을 판독하였으며 고위험 인유두종 바이러스 16, 18, 31, 45, 58, 26, 30, 33, 35, 39, 51, 52, 53, 56, 59, 61, 66, 67, 68, 70, 7의 DNA 핵형이 검출되면 양성으로 판정하였고, 저위험 인유두종 2, 6, 11, 34, 40, 42, 44, 54, 57의 DNA 핵형이 검출되는 경우는 자궁 경부암의 암화 과정과 무관한 것으로 판단하여 인유두종 바이러스 DNA가 검출되지 않는 경우와 같이 음성으로 분류하였다.<sup>8</sup> 자궁경부 조직 생검은 질확대경하에서 관찰하여 aceto-white epithelium, mosaicism, atypical vessel, leukoplakia 등의 가장 나쁜 소견을 보이는 부위 3-4군데에서 중점적으로 실시하였으며 질확대경 소견상 불만족 (unsatisfactory)이거나 조직 생검의 결과가 자궁경부 세포진 검사의 결과와 1등급 이상 차이가 나면 추가적으로 자궁경부 원추형 절제술을 실시하였다. 조직 생검은 저등급 자궁경부 상피내 종양 이상이면 양성으로 판정하였다. 자궁경부 세포진 검사의 결과와 인유두종 바이러스 DNA 검사의 결과, 그리고 조직병리 결과는 맹검 검사를 위해 상호 간에 알려지지 않도록 하였다.

검사결과의 정확도 비교를 위해 각각의 민감(sensi-

tivity), 특이도(specificity), 양성 예측도(positive predictive value), 음성 예측도(negative predictive value)를 구하여 서로의 결과를 비교하였으며 2×2 table에 결과를 대입하여 통계처리를 하였다.

### 3. 통계분석

통계처리는 SPSS 11.5 for Window version (SPSS 11.5, SPSS Inc, Chicago)을 사용하였으며 각각의 결과를 서로 비교하여 통계학적인 차이를 검증하기 위해서는 McNemar test를 사용하여  $p < 0.05$ 일 때 통계학적으로 유

의하다고 판정하였다.

## 결 과

만 18세에서 75세까지(중간값 43세) 총 476명의 환자들이 대상에 포함되었으며 모든 환자에게 자궁경부 세포진 검사와 인유두종 바이러스 DNA PCR 검사를 실시하여 그 결과를 이후 실시한 질확대경하 자궁경부 조직 생검 혹은 자궁경부 원추형 절제술의 결과와 비교하여 Table 1에 정리하였다.

각각의 검사의 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도의 결과는 Table 2와 같다. 침윤성 자궁경부암과 상피내암을 포함한 자궁경부 상피내 종양에 대한 인유두종 바이러스 DNA PCR 검사의 민감도와 특이도, 양성 및 음성 예측도는 각기 98.3%, 64.4%, 82.4%, 95.7%였으며, 통상적인 자궁경부 세포진 검사의 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도는 82.9%, 72.9%, 83.8%, 71.7%였다. 두 가지 검사 중 하나라도 양성이면 양성으로 판정하는 병합 검사의 경우는 민감도와 음성 예측도가 100%로 병변이 있는 증례는 모두 두 검사 중 적어도 하나의 양성반응을 보였다. 자궁경부 세포진 검사의 민감도와 음성예측도는 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응 및 병합 검사의 민감도보다 통계적으로 유의하게 낮았으나 ( $p < 0.05$ ) 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응검사와 병합검사의 민감도 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 병합검사의 양성 예측도는 나머지 두

**Table 1. The results of cervical cytology, HPV DNA and cervical pathology**

Cytology	Number
Negative	180
ASC	77
LSIL	121
HSIL	96
SCC	2
HPV DNA	Number
Negative	112
Low risk	7
High risk	357
Pathology	Number
Negative	177
CIN I	130
CIN II-III	140
CIS	29
Cancer	0

**Table 2. A comparison of value as a screening test among cytology, HPV DNA test, and their combination**

Tests	Pathology		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
	Negative	≥ CIN1				
HPV DNA test						
Negative	114	5	98.3 <sup>†</sup>	64.4	82.4	95.7 <sup>†</sup>
Positive	63	294				
Cytology						
Negative	129	51	82.9*	72.9	83.8	71.7*
Positive	48	248				
Combined test						
Negative	86	0	100.0 <sup>†</sup>	48.6	76.7	100 <sup>†</sup>
Positive	91	299				

PPV; positive predictive value, NPV; negative predictive value

\* $p < 0.05$  (compared to <sup>†</sup> and/or <sup>‡</sup>)

**Table 3. The correlation of cervical pathology and the sensitivity of HPV DNA test, cytology, and their combination**

Pathology	Negative	CIN 1	CIN 2-3	CIS	Total
HPV DNA test					
Negative	114 (64.4)	5 (2.9)	0 (0)	0 (0)	119 (25.0)
Positive	63 (35.6)	125 (96.1)	140 (100.0)	29 (100.0)	357 (75.0)
Cytology					
Negative	129 (72.9)	49 (37.7)	2 (1.4)	0 (0)	180 (37.9)
Positive	48 (17.1)	81 (62.3)	138 (98.6)	29 (100.0)	296 (62.1)
Combined test					
Negative	86 (48.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	84 (17.6)
Positive	91 (51.4)	130 (100.0)	140 (100.0)	29 (100.0)	392 (82.4)
Total	177 (37.2)	130 (27.3)	140 (29.4)	29 (6.1)	476 (100.0)

검사에 비해 통계적으로 유의하게( $p < 0.05$ ) 낮았으며 각 검사의 특이도 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

자궁경부 상피내 종양의 등급에 따른 각각의 검사의 민감도는 Table 3에 정리하였다. 상피내암으로 진단받은 29명의 환자에서는 자궁경부 세포진 검사와 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응 검사 두 가지 모두가 100% 비정상적으로 판정되었으며, 자궁경부 상피내 종양 2, 3으로 진단받은 140명의 환자의 경우 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응은 100%에서 비정상적으로 판정되었으나 자궁경부 세포진 검사는 2예에서 정상판정을 받았다. 자궁경부 상피내 종양 1의 경우는 병합검사의 경우 100%, 인유두종 바이러스 DNA PCR에서 96.1%가 비정상적으로 판정되었으나 자궁경부 세포진 검사의 경우는 62.3%에서만 비정상적으로 판정되어 가장 많은 오차를 보였다.

자궁경부 조직 생검상 정상으로 판정받은 177명의 환자 중에서는 35.6%가 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응에서, 17.1%가 통상적인 자궁경부 세포진 검사에서 비정상적으로 판정되었으며 병합검사의 경우는 51.4%가 비정상적으로 판정되어 정상으로 판정받은 예보다 비정상적으로 판정받은 예가 더 많았다.

## 고 찰

자궁경부암의 조기발견을 위한 주기적인 자궁경부 세포진 검사는 전 세계적으로 자궁경부암의 유병률과 그

로 인한 사망률의 감소에 지대한 영향을 주며 표준적인 선별검사로 자리잡아왔으나 메타분석을 통한 대규모의 결과 분석에 따르면 자궁경부암의 일차 선별검사로서는 검사 방법, 검체 취급 및 판독자의 기량에 따라 결과가 차이를 보일 소지가 높아 신뢰도(reliability)가 낮으며, 검사의 민감도는 낮고(30-87%), 반면 특이도는 비교적 높아(86-100%) 위음성 결과로 인해 정상으로 판명된 세포진 검사결과 이후 침윤성 자궁경부암으로 진단받는 경우까지도 종종 보고되어 왔다.<sup>9</sup> 이에 자궁경부 세포진 검사의 낮은 민감도를 보완하기 위한 보조 검사법들이 활발하게 연구, 개발되어 왔으며 그 중 자궁경부암의 병태생리와 연관지어 현재 가장 각광받고 있는 검사가 인유두종 바이러스 DNA 검사법이다. 인유두종 바이러스 DNA 검사는 Southern blot, Hybrid capture, 중합 연쇄반응 등을 이용하여 100여종 이상으로 알려져 있는 인유두종 바이러스 중 자궁경부암과 연관되어 있을 것으로 생각되는 고위험군 인유두종 바이러스의 DNA를 자궁경부에서 추출해내는 방법으로 약 65-98%선의 민감도와 52-74%선의 특이도를 보인다.<sup>10-12</sup> 인유두종 바이러스 DNA 검사의 여러 가지 방법 중 중합효소 연쇄반응검사는 민감도가 매우 높으며 여러 가지 consensus primer를 이용하여 단일 반응만으로 광범위한 인유두종 바이러스 유형을 선별할 수 있으며 효과적으로 다량의 검체를 진단해 낼 수 있어 인유두종 바이러스 검출 및 핵형의 진단에 가장 널리 쓰이는 방법의 하나이다.<sup>13</sup>

임상에서 인유두종 바이러스 DNA 검사법은 세포진 검사에서 ASC나 LSIL로 진단된 여성의 진단 및 치료방

법의 결정이나 자궁경부 상피내 종양의 수술적 치료 후 혹은 단순 추적관찰시 이용할 수 있으며, 세포진 검사와 병합하거나 또는 단독으로 일차 선별검사로써 이용될 수 있다. 특히 일차 선별검사로써 인유두종 바이러스 DNA를 사용한 연구들의 결과에서 인유두종 바이러스 DNA 추출법의 민감도는 매우 높다.<sup>14</sup> Clavel 등이 일차 선별검사를 위해 내원한 7,932명의 여성을 대상으로 한 연구에서 세포진 검사의 민감도는 54%에 불과했으나 인유두종 바이러스 DNA 추출법의 민감도는 100%에 달했다.<sup>15</sup> 현재까지 보고된 어떤 연구에서도 세포진 검사의 민감도가 이 정도로 높게 나온 적은 없었다. 그러나 대상군 중 실제로 병이 없는 환자를 가려내는 특이도 및 검사에서 병이 있다고 나온 환자 중 실제로 병이 있는 환자를 나타내는 수치인 양성 예측도가 문제가 된다. Clavel의 연구에서도 인유두종 바이러스 DNA 추출법의 특이도는 89%였으나 양성 예측도는 10%에 불과해 임상에서 이는 불필요하게 침습적 검사인 질 확대경하 조직 생검을 실시하는 경우가 늘어나게 되어 전체 의료비가 증가하게 되며 환자의 불안을 초래할 여지가 있다.

더욱이, 인유두종 바이러스 감염은 성적으로 활발한 20대 젊은 여성에서 가장 유병률이 높아 어떤 연구에서는 30% 이상의 유병률을 보이기도 하지만 이후 70-90% 정도에서 1-2년 내에 특별한 후유증 없이 저절로 사라지며 저등급 상피내 종양도 6-70% 정도에서 치료 없이도 저절로 치유된다.<sup>16-20</sup> 이러한 측면에서 인유두종 바이러스를 일차 선별검사로 사용하는 것은 임상적으로 그 득실을 신중히 고려하여야 할 것이다. 이 연구는 일차 선별검사로써의 인유두종 바이러스 DNA 검사법의 가치를 알아보기 위하여 실시된 연구로서, 일단 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응검사의 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도를 세포진 검사의 결과와 비교하고 두 검사를 병합했을 경우의 그것을 산출해 보았다.

예측했던 바와 같이 인유두종 바이러스 DNA PCR법은 통상적인 자궁경부 세포진 검사에 비해 통계학적으로 유의하게 높은 민감도와 음성 예측도를 보였으며 특이도는 다소 낮게 나왔으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 병합검사의 경우는 각각의 검사를 개별적으로 실시했을 경우에 비해 통계학적으로 유의하게 낮은 특이도를 보였으며 세포진 검사에 비해 통계학적으로 유의하게 높은 민감도와 음성 예측도를 보였으나 인유

두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응 단독과는 민감도 및 음성 예측도에 있어 차이가 없었다.

본 연구의 결과를 종합해 볼 때 병합검사는 특이도 및 양성 예측도가 낮아 높은 민감도에도 불구하고 일차 선별검사로써는 부적절할 것으로 보인다. 또 하나의 고려해야만 하는 변수는 두 검사의 민감도 차이를 야기하는 병변의 등급문제이다. 만일 고등급 자궁경부 상피내 종양을 검출해내는 데서 두 검사의 민감도 차이가 많이 난다면 이 병변은 자연 치유도가 낮으며 상대적으로 침윤성 자궁경부암으로 이행하는 시기가 짧다는 면에서 임상적으로 많은 문제를 야기할 수 있으며 이 경우에는 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄 반응을 일차 선별검사로써 채택해야 할 타당성이 증가한다.<sup>18,19</sup> 그러나 Table 3의 결과와 같이 실제로 두 검사의 민감도에 있어 보다 차이가 많이 나는 경우는 자연치유율이 높은 저등급 자궁경부 상피내 종양의 경우이며 이 병변은 임상적으로 조직학적 진단 후에 주의깊은 추적관찰만을 요하는 경우가 많다. 반면 치유목적의 수술적 처치를 필요로 하는 고등급 자궁경부 상피내 종양과 침윤성 자궁경부암의 경우는 두 검사의 민감도 차이가 거의 없는 것을 알 수 있다. Table 3의 결과를 참조하여 두 검사의 민감도를 수정해 본다면 인유두종 바이러스 중합효소 연쇄반응의 민감도는 100%, 자궁경부 세포진 검사의 민감도는 98.6%이다. 10,000명의 모집단을 가정해보았을 때 단지 6명의 고등급 자궁경부 상피내 종양을 발견할 기회를 놓칠 뿐이다. 물론 이 6명이 계속 병원에 오지 않아 침윤성 자궁경부암으로 발전할 경우는 이 역시도 문제가 있을 수 있으나 우리나라의 경우에는 대체로 자궁경부 세포진 검사에 대한 홍보가 잘 되어 있고 선진국과는 달리 많은 환자들과 산부인과 임상의들이 6개월에 한번, 적어도 1년에 한 번은 자궁경부 세포진 검사를 받아야 하는 것으로 알고 있으며 최근 자궁경부 세포진 검사의 자동화와 Liquid based cytology의 도입 등으로 자궁경부 세포진 검사의 정확도는 점차 향상되고 있어 위험은 더욱 감소할 소지가 있다. 더욱이 만일 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응을 선별검사로 사용하려면 자궁경부 세포진 검사에서의 Bethesda system과 같이 각각의 경우에 따른 임상적 처치방침을 명확히 할 수 있어야 하나 임상적으로 고위험 인유두종 바이러스 DNA가 검출되었다 해도 이것이 과연 일시적인 감염인지 지속

적인 감염을 통해 향후 자궁경부 종양으로 발전할 소지가 있는지는 그 한 번의 검사로서 알 수가 없다. 이러한 측면에서 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응은 자궁경부 세포진 검사처럼 단독으로 일차 선별검사로 사용하기에는 어려움이 있으며 자궁경부 세포진 검사의 역할을 보조하는 쪽에서 그 임상적 의의가 더 클 것으로 보인다.

결론적으로, 비록 검사의 민감도가 자궁경부 세포진 검사에 비해 통계적으로 유의하게 높기는 하지만 자궁경부 상피내 종양의 일차 선별검사로써 인유두종 바이러스 DNA PCR을 단독으로 사용하는 것은 여러 측면에서 바람직하지 않은 것으로 생각되며 인유두종 바이러스 DNA 중합효소 연쇄반응은 저등급의 자궁경부 세포진 검사 이상을 보이는 환자에서 추후 치료방침을 결정하기 위해서 또는 자궁 경부 세포진 검사의 보조적인 목적으로 유용하게 쓰일 것으로 생각되며 이를 보다 확실히 검증하여 자궁경부암의 효과적인 선별검사를 확립하기 위해서는 향후 이중 맹검의 대규모 전향적 연구와 인유두종 바이러스의 감염 지속과 자궁경부 조직 생검 결과 간의 관계에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- Ministry of Health and Welfare, Korea Cancer Patients Registration Center, 2002 Yearly pilot of Korean Cancer Patients Registration. 2003. 12.
- Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A, Smith RA. American cancer society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
- Koss LG. The papanicolaou test for cervical cancer detection: A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261: 737-43.
- Sasieni P, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The national co-ordinating network for cervical screening working group. *Br J Cancer* 1996; 73: 1001-5.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.
- Cuzick J, Sasieni P. A systemic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening program. *Health Technol Assess* 1999; 3: 1-196.
- Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 945-51.
- Wui JH, Seong HJ, Lee TS, Oh HK, Park KK, Choi YS. The distribution of HPV subtype and multiple HPV infection in cervical cancer and precancerous Lesion. *Gynecol Oncol* 2006; 17: 39-46.
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 810-9.
- Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papilloma virus testing by hybrid capture appears to be useful in traiging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 946-54.
- Sellers JW, Lorincz AT, Mahony JB. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papilloma virus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. *CMAJ* 2000; 163: 513-8.
- Shlay IC, Dunn T, Byers T, Baron AE, Douglas JM. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 410-6.
- Zazove P, Reed BD. Low false-negative rate of PCR analysis for detection human papillomavirus-related cervical lesions. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2708-13.
- Lorincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 959-68.
- Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mageonjean C, Lorenzato F, et al. Human papillomavirus in primary screening for the detection of high grade cervical lesions: A study of 7,932 women. *Br J Cancer* 2001; 89: 1616-23.
- Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M. Sexual behavior and partner characteristics are predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis* 1996; 174: 679-89.
- 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.
- Syrjanen K, Kataja V, Yllickoski M, Chung F, Syrjanen S, Saarkoski S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 675-82.
- 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.
- Nobbenhuis Ma, Helmerhorst TJ. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358: 1782-3.

## Comparison of human papillomavirus DNA polymerase chain reaction with cervical cytology as a screening test for the detection of cervical intraepithelial neoplasia

Sun Rye Jeon, Hee Young Cho, Hun Ju Jung, Eun Kyoung Choi

*Department of Obstetrics and Gynecology, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea*

---

**Objective :** To evaluate the result of the human papillomavirus (HPV) DNA polymerase chain reaction (PCR) in comparison with cervical cytology for the detection of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and invasive cancer, and to establish the more economic and effective screening method for CIN and invasive cancer.

**Methods :** HPV DNA PCR test and cervical cytology were applied to 476 women, who were referred for abnormal cytology from April 2004 to March 2005 at National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital. The results of both procedures were compared with the results of the histological diagnosis and we calculated and compared the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of cytology, HPV DNA PCR, and their combination, respectively.

**Results :** The sensitivity, specificity, PPV and NPV for the detection of CIN or higher lesion were 98.3%, 64.4%, 82.4%, and 95.7% for HPV DNA PCR; 82.9%, 72.9%, 83.8% and 71.7% for cytology; 100%, 48.6%, 76.7%, and 100% for the combination test. The sensitivity and NPV value of cytology showed statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) compared with those of HPV PCR and combination test. The PPV value of combination test showed statistically significant difference compared with those of cytology and HPV PCR. The specificity of three tests were alike ( $p > 0.05$ ). The sensitivity of three tests for the detection of CIN 2, 3 or higher lesion showed no statistically significant differences.

**Conclusion :** The routine application of HPV DNA PCR or combination test as a screening tools for the detection of CIN and invasive cancer seems to be inappropriate in view of effectiveness. But the HPV DNA PCR can be used as a valuable adjunct to cervical cytology for the triage of women with minimal abnormality in her cytology to determine the treatment and follow-up plan.

**Key Words :** Cervical cytology, HPV DNA PCR, CIN, Screening test

---