

자궁경부암 검진 권고안

민 경 진^{1*} · 이 윤 재^{2*} · 서 민 아³ · 유 종 우⁴ · 임 명 철⁵ · 최 재 경⁶ · 기 모 란⁷ · 김 용 만⁸ · 김 재 원⁹ · 김 재 훈¹⁰ · 박 일 환¹¹ · 이 후 연¹² · 임 성 철¹³ · 조 치 흘¹⁴ · 홍 성 란¹⁵ · 당 지 연³ · 김 수 영¹⁶ · 김 열³ · 이 원 철¹⁷ · 이 재 관¹ | ¹고려대학교 의과대학 산부인과, ²CHA의과대학과 분당차병원 한방부인과, ³국립암센터 국가암관리사업본부 암검진사업과, ⁴국립암센터 부속병원 자궁암센터/병리과, ⁵국립암센터 자궁암센터 부인암연구과, 암관리정책학과, ⁶건국대학교 의학전문대학원 가정의학과, ⁷국립암센터 국제암대학원 암관리정책학과, ⁸울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과학교실, ⁹서울대학교 서울대학교병원 산부인과, ¹⁰연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 산부인과, ¹¹단국대학교 의과대학 가정의학과, ¹²단국대학교 의과대학 인문사회학교실, ¹³조선대학교 의과대학 병리학교실, ¹⁴계명대학교 의과대학 산부인과학교실, ¹⁵단국대학교 의과대학 제일병원 병리과, ¹⁶한림대학교 의과대학 강동성심병원 가정의학과, ¹⁷가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실

The Korean guideline for cervical cancer screening

Kyung-Jin Min, MD^{1*} · Yoon Jae Lee, PhD^{2*} · Mina Suh, MD³ · Chong Woo Yoo, MD⁴ · Myong Cheol Lim, MD⁵ · Jaekyung Choi, MD⁶ · Moran Ki, MD⁷ · Yong-Man Kim, MD⁸ · Jae-Weon Kim, MD⁹ · Jea-Hoon Kim, MD¹⁰ · Eal Whan Park, MD¹¹ · Hoo-Yeon Lee, MD¹² · Sung-Chul Lim, MD¹³ · Chi-Heum Cho, MD¹⁴ · Sung Ran Hong, MD¹⁵ · Ji Yeon Dang, MPH³ · Soo Young Kim, MD¹⁶ · Yeol Kim, MD³ · Won-Chul Lee, MD¹⁷ · Jae-Kwan Lee, MD¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University Medical Center, Seoul, ²Department of Korean Gynecology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, ³National Cancer Control Institute, National Cancer Center, Goyang, ⁴Center for Uterine Cancer/Department of Pathology, National Cancer Center, Goyang, ⁵Center for Uterine Cancer, Hospital, Gynecologic Cancer Branch, Research Institute, Department of Cancer Control and Policy, Graduate School of Cancer Science and Policy, National Cancer Center, Goyang, ⁶Department of Family Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, ⁷Department of Cancer Control and Policy, Graduate School of Cancer Science and Policy, National Cancer Center, Goyang, ⁸Department of Obstetrics and Gynecology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ⁹Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Hospital, Seoul, ¹⁰Department of Obstetrics and Gynecology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ¹¹Department of Family Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, ¹²Department of Social Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, ¹³Department of Pathology, Chosun University Medical School, Gwangju, ¹⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, ¹⁵Department of Pathology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Dankook University College of Medicine, Seoul, ¹⁶Department of Family Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, ¹⁷Department of Preventive Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

The incidence rate of cervical cancer in Korea is still higher than in other developed countries, notwithstanding the national mass screening program. Furthermore, a new method has been introduced in cervical cancer screening. Therefore, the committee for cervical cancer screening in Korea updated the recommendation statement established in 2002. The new version of the guideline was developed by the committee using evidence-based methods. The committee reviewed the evidence for the benefits and harms of the Papanicolaou test, liquid-based cytology, and human papilloma virus (HPV) testing, and reached conclusions after deliberation. The committee recommends screening for cervical cancer with cytology (papanicolaou test or liquid-based cytology) every three years in women older than 20 years of age (recommendation A). The combination test (cytology with HPV test) is optionally recommended after taking into consideration individual risk or preference (recommendation C). The current evidence for primary HPV screening is insufficient to assess the benefits and harms of cervical cancer screening (recommendation I). Cervical cancer screening can be terminated at the age of 74 years if more than three consecutive negative cytology reports have been confirmed within ten years (recommendation D).

Key Words: Papanicolaou test; Mass screening; Uterine cervical neoplasms

검진 근거문과 근거수준

(1) 자궁경부세포도말검사(Pap smear) 또는 액상세포도말검사(liquid-based cytology)를 이용한 자궁경부암 선별검사의 효과는 중등도(moderate)의 근거수준을 가지며, 검진의 이득이 손해에 비해 매우 크다(substantial)고 평가된다.

(2) 자궁경부암 선별검사로 인유두종바이러스(human papilloma virus) 검사를 단독으로 시행하는 것은 검진효과와 위해에 대한 근거가 부족하다(very low).

(3) 자궁경부세포검사와 인유두종바이러스 검사를 동시에 시행하는 병행검사의 검진효과는 중등도의 근거수준을 가지지만, 자궁경부세포검사 단독검사와 비교하여 검진의 이득이 조금 크다(small)로 평가된다.

검진 권고안과 권고등급

(1) 만 20세 이상의 무증상 여성을 대상으로 자궁경부세포도말검사 또는 액상세포도말검사를 이용한 자궁경부암 선별검사를 3년 간격으로 시행할 것을 권고한다(권고등급 A).

(2) 자궁경부암 검진을 위해 자궁경부세포검사(자궁경부세포도말검사 또는 액상세포도말검사)와 함께 인유두종바이러스 검사를 동시에 시행하는 것은 개인별 위험도에 대한 임상적 판단과 수검자의 선호도를 고려하여 선택적으로 시행할 것을 권고한다(권고등급 C).

(3) 자궁경부암 선별검사로 인유두종바이러스 검사를 단독 시행하는 것은 선별검사의 이득과 위해의 크기를 비교평가 할 만한 근거가 불충분하다(권고등급 I).

(4) 최근 10년 이내에 자궁경부암 검진에서 연속 3번 이상 음성으로 확인된 경우 75세 이상에서 자궁경부암 선별검사를 권고하지 않는다(권고등급 D).

특수상황에서의 자궁경부암 검진 권고안

(1) 전자궁절제술(total hysterectomy)을 시행한 경우 기왕증(중등도 이상의 상피이형성증 및 자궁경부암 등)이 없었던 경우를 제외하고는 자궁경부암 선별검사를 시행하지 않는다.

(2) 인유두종바이러스 예방백신 접종 여부에 관계없이 자궁경부암 검진을 지속하도록 권고한다.

(3) 임신여부와 관계없이 자궁경부암 검진을 지속하도록 권고한다.

검진의 이득과 위해

(1) 검진의 이득

자궁경부암은 상피이형성증 등 전암 병변이 잘 알려져 있어 조기에 병변을 발견하여, 원추절제술과 같이 비교적 간단한 수술로 적절하게 치료를 할 수 있으며, 자궁경부암 발생을 예방할 수 있는 이득이 있다. 자궁경부세포도말검사를 통한 자궁경부암 검진은 자궁경부암 발생을 코호트 연구에서 62%, 환자-대조군 연구에서 약 65% 감소시켰다. 또한 국내 자료에서도 자궁경부세포도말검사를 통해 검진을 시행한 경우 자궁경부암으로 인한 사망 위험을 약 64% 감소시켰다. 인유두종바이러스 검사와 자궁경부 세포검사의 병행검사는 자궁경부 세포검사 단독검사보다 자궁경부암 발생을 추가적으로 감소시켰다.

(2) 검진의 위해

자궁경부암 검진은 위양성으로 인한 위해(과진단, 확진검사의 부작용 등)가 있을 수 있으며, 인유두종바이러스 검사의 경우 추가적인 단기간의 심리적인 위해가 발생할 수 있다.

임상에서의 고려사항

(1) 본 권고안은 무증상의 20세 이상의 여성을 대상으로 한 것이다.

(2) 부정기 자궁출혈, 통증 등 임상증상이 있거나 임상사의 판단에 따른 고위험군인 경우 임상사의 판단에 따라 적절한 검사를 시행하여야 한다.

(3) 중등도 이상의 자궁경부 상피이형성증을 진단받은 적이 있는 경우 검진 종결 시기는 임상사의 판단에 따라야 한다.

(4) 자궁경부세포검사와 인유두종바이러스 검사를 동시에 시행하는 경우는 3년 간격보다 검진주기를 연장할 수 있다.

(3) 중등도 이상의 자궁경부 상피이형성증을 진단받은 적이 있는 경우 검진 종결 시기는 임상사의 판단에 따라야 한다.

(4) 자궁경부세포검사와 인유두종바이러스 검사를 동시에 시행하는 경우는 3년 간격보다 검진주기를 연장할 수 있다.

Received: March 20, 2015 Accepted: April 3, 2015

Corresponding author: Jae-Kwan Lee
E-mail: jklee38@gmail.com

*These authors contributed equally to this work.

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

한국에서 자궁경부암은 1999년 연도별 연령표준화 발생률 10만 명당 18.6명에서 2011년 10만 명당 11.7명으로 꾸준히 발생률이 감소하고 있다. 2012년 연령표준화발생률 추정치를 국제 비교하였을 때 한국의 발생률은 일본에 비해서는 낮은 수준이나 미국, 영국 등 선진국에 비해 높은 편이다. 또한, 2012년 국가암등록통계 자료에 따르면, 자궁경부암

생존율은 다른 암종에 비하여 높은 편으로, 2007-2011년 자궁경부암의 5년 상대 생존율이 80.1%로, 최초 암 진단 이후 5명 중 4명이 5년 이상 생존할 것으로 추정되었다. 이런 변화를 이끌어낸 중요한 요인 중 하나는 한국의 국가암검진 프로그램이지만, 자궁경부암 발생에 인유두종바이러스 감염이 결정적인 역할을 하는 것으로 밝혀졌으며, 인유두종바이러스 검사가 새로운 검진방법으로 제시되고 있는 만큼 새로운 검진 권고안에 대한 검토가 필요하게 되었다. 또한, 연령 군별 자궁경부암 발생 또한 변화하고, 성경험 시기가 빨라짐에 따라 적절한 검진 연령에 대한 연구가 발표되면서 자궁경부암 검진 시기 조정을 포함한 새로운 검진 권고안들이 국내 외적으로 발표되고 있다[1-9].

이러한 변화에 발맞추어 국가암검진으로 시행하고 있는 자궁경부암 검진 프로그램의 효과를 평가하고, 관련된 국내외 가이드라인의 근거와 최신 연구를 체계적으로 평가하여 우리나라 실정에 맞는 국가단위 자궁경부암 검진 권고안 개발이 요구되어 왔다. 따라서, 본 저자들은 자궁경부암에 대한 근거중심의 적절한 검진권고안을 개발하여 의료인들에게 자궁경부암 검진의 표준지침을 제공하고, 국민들에게는 자궁경부암 검진의 효과와 위해에 관련된 적절한 정보를 제공하는 것을 목적으로 자궁경부암 검진 권고안을 개발하게 되었다.

개발방법

1. 위원회의 구성 및 핵심질문의 선정

근거중심의 자궁경부암 검진 권고안을 개발하기 위하여 국립암센터와 대한부인종양학회, 대한세포병리학회, 대한예방의학회, 대한가정의학회로부터 추천받은 다학제 전문가로 ‘자궁경부암 검진 권고안 개정 위원회(이하 위원회)’를 구성하여 관련 권고안을 검토하고, 체계적인 문헌고찰을 통해 자궁경부암 검진의 효과에 대한 의과학적 근거를 평가하고자 하였다.

위원회는 우선 자궁경부암 선별검사를 하였을 때의 검진의 효과(사망률 감소, 발생률 감소)와 위해를 평가하기 위

하여 핵심질문을 도출하였다. 또한 어떤 선별방법을 선택할 것인지, 연령 및 검진주기를 포함한 자궁경부암 검진의 권고안을 개발하기 위한 핵심질문도 도출하였다. 분석 모형은 Figure 1과 같으며 선정된 핵심질문은 다음과 같다. 핵심질문 1: 자궁경부세포검사를 이용한 자궁경부암 선별검사는 자궁경부암의 사망률, 진행성암 및 발생률을 줄이는가? 핵심질문 2: 자궁경부세포검사를 이용한 자궁경부암 검진의 위양성에 의한 위해는 어떠한가? 위양성에 대한 위해가 검진결과의 이익보다 작은가? 핵심질문 3: 액상세포도말검사를 자궁경부세포검사와 비교하였을 때 정확도가 어떠한가? 불충분한 샘플 등의 위해가 더 발생하지는 않은가? 핵심질문 4: 인유두종바이러스검사 단독 검진과 인유두종바이러스검사와 세포검사를 병행하는 검진의 경우 자궁경부세포검사 단독 검사와 비교하여 사망률, 진행성암, 발생률을 감소시키는가? 핵심질문 5: 인유두종바이러스검사를 이용한 검진으로 인한 위양성과 이로 인한 심리적인 위해는 어떠한가? 핵심질문 6: 검진의 시작연령, 종결연령, 검진주기는? 핵심질문 7: 자궁절제술을 받거나, 자궁경부암 예방접종을 시행하였거나, 임신부 여성에서 일반적인 검진과 동일하게 검진을 시행하여야 하는가?

2. 문헌검색과 질 평가

우선 기존에 근거중심으로 개발된 자궁경부암 검진 지침을 National Guideline Clearing House와 PubMed, Guidelines International Network에서 ‘cervical cancer screening guideline’을 검색어로 하여 수용 개작할 검진 지침이 있는지 확인하였다. 검색된 국외 자궁경부암 검진 지침을 수용개작할 것인지, 관련 근거들을 국내 자궁경부암 검진 권고안의 근거로 받아들일 수 있는지를 검토하였다. 이외에도 검진 방법별 이득과 위해 평가를 위해 선정된 핵심질문에 부합하는 추가적인 최신 문헌과 국내외 근거문헌을 확인하기 위하여 Medline, Cochrane library 등 국외 데이터베이스와 국내 과학기술정보통합서비스, 한국학술정보, KoreaMed, 한국과학기술정보연구원 및 한국의학논문데이터베이스의 국내 데이터베이스를 검색하였다. 자궁경부암 검진의 효과와 위해에 검색된 각 핵심질문별 근거문헌에 대해서는 문헌 당

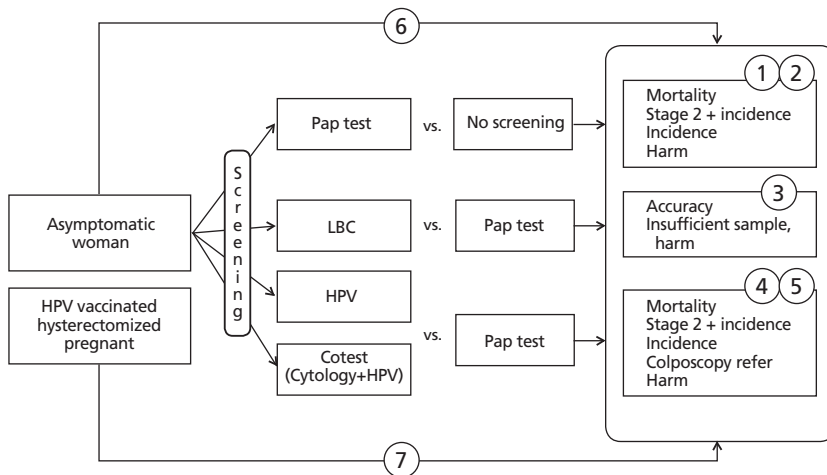


Figure 1. Framework of developing a guideline for cervical cancer screening. ① Benefits of pap test screening, ② harms of pap test screening, ③ accuracy and harm of liquid based cytology, ④ benefits of HPV primary test or cotest, ⑤ harms of HPV primary test or cotest, ⑥ target age and interval of cervical cancer screening, ⑦ specific population group for cervical cancer. HPV, human papilloma virus; LBC, liquid-based cytology.

2인의 검토자가 독립적으로 문헌 선택·배제를 진행하였다.

검색된 검진 지침의 질 평가는 advancing guideline development, reporting and evaluation in health care (AGREE II)를 이용하여 지침의 질 평가를 수행하였으며[10], 무작위대조시험인 경우는 Cochrane의 비폴립 위험도 risk of bias를 이용하여 평가하였고, 비무작위임상시험 또는 관찰연구인 경우는 RoBANS (risk of bias assessment tool for nonrandomised Study)를 이용하여 질 평가를 수행하였다. 그리고 체계적 문헌고찰을 평가하는 경우에는 AMSTAR (a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews)로 평가하였으며 위해와 관련한 문헌의 경우 비교군이 없는 연구의 경우는 RoBANS로 평가할 수 없어 USPSTF의 평가결과를 이용하였다.

3. 근거 및 권고의 등급화

선정된 문헌에 대한 핵심질문별 근거의 수준은 grading of recommendation, assessment, development and evaluation (GRADE)에 의해 평가하였다. GRADE에서 근거수준은 연구 설계에 따라 우선적으로 결정되는데, 무작위대조시험의 경우 근거 수준이 ‘높음’, 관찰연구인 경우 ‘낮음’, 환자군 연구인 경우 ‘매우 낮음’으로 분류된다. 체계적 문헌고찰을 통한 근거 평가 결과를 이용하여, ① 비폴립 위험, ② 비일치

성, ③ 비직접성, ④ 비정밀성, ⑤ 출판 비폴립이 있는 경우 각각 근거수준 1등급 혹은 2등급을 낮추었다. 또한 ① 효과의 크기, ② 교란변수의 영향, ③ 양-반응 관계를 고려하여 근거수준을 높였다.

자궁경부암 검진의 최종 근거등급은 GRADE로 평가된 권고수준과, 위원회가 평가한 검진으로 인한 이득과 위해의 균형을 저울질한 결과에 따라 국가암검진 권고안 제개정 실무위원회에서 제시한 권고등급 결정방법을 사용하여 결정하였다.

결과

1. 문헌검색 결과

자궁경부암검진과 관련된 총 503편의 문헌이 검색되었으나, 근거중심으로 개발된 자궁경부암 검진 지침은 9편이 확인되었다[1-9]. 그러나 AGREE II 도구를 이용한 평가 결과 개발의 엄격성 항목에서 낮은 평가를 받은 1편을 제외하고 [9], 총 8편이 수용개작 대상 지침으로 선정되었다[1-8]. 이들 지침의 그 근거를 추출하고, 핵심질문별 추가적인 최신문헌과 국내문헌 검색을 통해 근거를 종합하였다(Figure 2).

2. 핵심질문 별 근거의 요약 및 권고 등급

1) 핵심질문 1: 자궁경부세포도말검사를 이용한 자궁경부암 선별검사는 자궁경부암의 사망률, 진행성암 및 발생률을 줄이는가?

자궁경부암 검진은 역사가 오래된 검진으로 많은 역학자료 등에서 검진의 효과가 입증된 바 있으나, 현재로서는 비검진과 비교한 무작위배정비교임상연구 등이 불가능한 특수한 상황으로 효과를 검토하는데 어려움이 있었다. 자궁경부세포검사의 경우 자궁경부암으로 인한 사망, 진행성암 발생 및 자궁경부암 발생률 감소를 기준으로 선별검사의 효과를 평가하였다. 국외 연구에서 1편의 무작위배정비교임상시

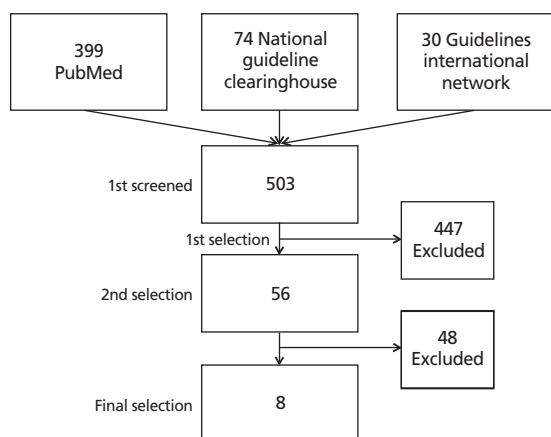


Figure 2. Flow of guideline searching.

험, 1편의 코호트연구, 12편의 환자-대조군 연구와 2편의 국내연구에서 관련 근거를 확인할 수 있었다[11-26]. 이 중 1편의 무작위배정비교임상시험은 인도에서 수행된 연구로, 검진을 받아오지 않던 여성에게 1회 검진만의 효과를 확인하였고, 검진 결과 발견된 전암병변이나 자궁경부암에 대한 관리 방법이 국내와는 큰 차이가 있는 만큼 국내 현실에는 적용할 수 없는 연구설계를 가진 것으로 평가하여 위원회에서는 이 연구결과는 반영하지 않기로 결정하였다. 자궁경부세포도말 검사를 이용한 자궁경부암검진 도입에 따른 자궁경부암 사망 감소효과는 여러 역학연구에서 보고되었고, 특히 최근 우리나라 국가암검진 자료를 분석한 연구 보고서에서 자궁경부암 검진에 의한 자궁경부암 사망 감소 효과는 OR 0.36 (95% CI 0.31-0.43)으로 확인되었다. 국외 코호트 연구에서는 자궁경부암 검진의 자궁경부암 발생에 대한 상대위험도가 62% 감소하는 것으로 보고하였고, 12편의 환자대조군 연구를 메타분석한 결과 자궁경부암 검진군에서 자궁경부암 발생이 약 65% 낮은 것으로 평가되었다. 이러한 문헌근거를 바탕으로 하여 자궁경부세포도말 검사를 이용한 자궁경부암검진은 중등도(moderate)의 근거수준을 가지는 효과가 있는 것으로 평가되었다.

2) 핵심질문 2: 자궁경부세포도말검사를 이용한 자궁경부암 검진의 위양성에 의한 위해는 어떠한가? 위양성에 대한 위해가 검진결과의 이익보다 작은가?

자궁경부세포검사의 경우 자궁경부세포도말검사를 이용

한 자궁경부암 검진의 위해의 경우 자궁경부세포검사의 위양성으로 인해 질확대경, 질확대경하생검과 같은 추가적인 시술이 시행될 수 있으며, 이로 인한 질출혈, 통증, 감염, 분비물 등의 부작용이 나타날 수 있으나, 질확대경을 이용하는 경우 위해가 매우 드물고 발생하여도 충분히 관리 가능한 수준으로 평가되어, 자궁경부세포검사의 위양성에 따른 위해는 크지 않은 것으로 판단하였다. 따라서 자궁경부세포검사를 이용한 자궁경부암 검진의 이득이 손해에 비해 매우 크다고 평가되었고, 권고등급 A로 권고되었다.

3) 핵심질문 3: 액상세포도말검사를 자궁경부세포도말검사와 비교하였을 때 정확도가 어떠한가? 불충분한 샘플 등의 위해가 더 발생하지는 않은가?

액상세포도말검사의 경우 자궁경부세포도말검사와의 검사 유사성을 감안하여 자궁경부세포도말검사와 비교한 정확도를 확인하여 효과를 평가하고자 하였다. 무작위배정비교임상시험에서 액상세포도말검사와 자궁경부세포도말검사의 상대발견율, 민감도 및 특이도를 비교하여 확인하였으며, 코호트연구에서의 정확도 결과 또한 비교하여 확인하였다[27-31]. 연구결과에 따라 약간의 차이가 있기는 하나 액상세포도말검사와 자궁경부세포도말검사의 정확도는 유사한 것으로 확인되었다. 액상세포도말검사는 자궁경부세포검사라는 점에서 자궁경부세포도말검사와 검사의 원리가 같아 자궁경부세포검사의 효과에 대한 근거수준과 동일하다고 위원회는 판단하였다. 액상세포도말검사의 경우 무작위배정비교임상연구에서 불만족 검체로 진단되는 경우가 낮다는 장점이 확인되었으며, 위양성률에서 자궁경부세포도말검사와 큰 차이가 없었다. 또한 자궁경부세포도말검사에 비해 액상세포도말검사가 추가적으로 나타내는 채취과정에서의 직접적 위해는 확인되지 않았다. 따라서 액상세포도말검사는 자궁경부세포도말검사의 효과 평가에 준하여 선별검사의 효과가 중등도의 근거수준을 가지는 것으로 판단하였으며, 검진의 이득이 손해에 비해 매우 크다고 평가되었다.

4) 핵심질문 4: 인유두종바이러스 검사 단독 검진과 인유두종바이러스 검사와 자궁경부 세포검사를 병행하는 검진의 경우 자궁경부세포도말검사 단독 검사와 비교하여 사망률, 진행성암, 발생률을 감소시키는가?

핵심질문 5: 인유두종바이러스 검사를 이용한 검진으로 인한 위양성과 이로 인한 심리적인 위해는 어떠한가?

인유두종바이러스 검사의 경우 인유두종바이러스검사 단독검사와 자궁경부세포검사와의 병행검사가 자궁경부세포검사 단독검사와 비교하였을 때 자궁경부암 사망률과 stage 2 이상의 중증도 및 발생률 등을 감소시키는지 확인하였다. 먼저 인유두종바이러스 단독검사의 경우 자궁경부세포검사와 비교하여 자궁경부암 발생의 감소를 보고한 근거를 확인하였다. 한 편의 무작위배정비교임상시험에서 보고가 있기는 하였으나, 유의한 효과를 보이지는 않았으며 관련한 보고가 많지 않았다[32]. 위해의 평가에 있어서도 누적 질확대경 의뢰건수 비교를 통해 위양성으로 인한 위해를 확인하고자 하였다. 이를 확인하기 위해서는 주기적인 반복검진을 통한 누적 의뢰 건수 보고가 필요하나 이에 대한 보고가 없어 단독 검진으로 인해 발생하는 위양성이 정기적인 검진 반복을 통해 해소되는지 확인할만한 자료가 없었다. 따라서 인유두종바이러스 단독검사는 GRADE 평가에서 선별검사의 효과 및 위해에 대해 평가할만한 충분한 자료가 없다고 평가되었고 권고등급을 I로 결정하였다.

자궁경부세포검사와 인유두종바이러스 검사를 병행하는 경우 4개의 무작위배정비교임상시험의 메타분석에서 자궁경부암 발생률을 감소시키는 중증도의 근거수준의 효과가 확인되었다[32-35]. 그러나 위양성으로 인한 질확대경 누적 의뢰율이 자궁경부세포검사 단독검사에 비해 증가되는 것으로 분석되었다. 또한 위양성의 증가로 인한 심리적인 위해 발생가능성이 있기는 하였으나, 6개월 이내에 소실되는 단기간의 위해로 확인되어 이로 인한 위해는 크지 않은 것으로 평가되었다. 그러나 질확대경 의뢰가 증가하여 이로 인한 위해가 발생할 수 있는 만큼, 병행검사로 인한 검진의 이득이 손해에 비해 조금 크다고 평가되었다. 따라서 자궁경부세포검사와 인유두종바이러스 검사를 함께 시행하는 것은 개인별 상황에 따라 선택적으로 시행할 것을 권고함으로 결정하였다.

5) 핵심질문 6: 검진의 시작연령, 종결연령, 검진주기는?

시작·종결연령 및 검진 주기는 관련된 근거들이 많지 않았으며, 특히 국내 근거가 많지 않아 역학적인 요인들을 고

려하여 결정하였다. 기존 2002년 5대암 국가암검진 권고안에서 시작연령을 만 20세로 정한 이후 전체적인 자궁경부암 발생률이 감소하고 있다. 그러나 여전히 선진국에 비해 높은 수준을 유지하고 있는 점, 20대 여성에서 자궁경부 상피내암을 포함한 자궁경부암의 발생률이 높은 점, 이를 예방하는 것이 자궁경부 전암병변의 수술 치료에 의한 향후 임신기간 중 발생할 수 있는 합병증을 감소시키고 자궁경부암의 발생률을 줄이기 위할 수 있는 점을 감안하여 위원회는 선별검사 시작을 20세에 시작하는 것을 유지하도록 권고하였다.

국내의 경우 다른 국가와 달리 연령이 증가할수록 자궁경부암 발생률과 사망률이 증가하는 경향을 보이는 만큼 다른 진료지침에 비해 검사종결 연령을 늦추는 것을 고려할 필요가 있었다. 또한 국내 여성들의 기대여명이 긴 측면을 반영하여 74세에 검진을 종결하는 것으로 권고하였다. 그런데 자궁경부암의 발생은 인유두종바이러스에 감염된 후 대략 15-25년 정도 걸리는 것으로 알려져 있다. 따라서 74세에 종료할 수 있는 대상은 74세 이전 10년 간 최소 3회 이상 규칙적으로 자궁경부암 선별검사를 시행받았고, 지속적으로 음성 판정을 받았으며, 20년 이내 중증도 이상의 자궁경부 이형성증을 진단받지 않은 여성으로 한정되었다. 검진 주기의 경우 국내 자료를 활용한 보고서의 분석결과를 참고한 결과 자궁경부 세포검사를 2-3년마다 하는 것이 효과가 좋음을 확인할 수 있었다. 비용-효과적인 측면까지 고려하여 자궁경부 세포검사를 3년마다 권고하는 것으로 결정하였다.

6) 핵심질문 7: 자궁절제술을 받거나, 자궁경부암 예방접종을 시행하였거나, 임신부 여성에서 일반적인 검진과 동일하게 검진을 시행하여야 하는가?

자궁절제술 후나 인유두종바이러스 백신 접종 후 여성 등 다양한 임상상황에 따른 권고 또한 검토하였을 때 관련한 근거를 찾기는 어려웠다. 전문가 의견에 따라 자궁경부를 절제한 여성에서는 중증도 이상의 상피이형성증 및 자궁경부암 기왕증이 없는 경우 선별검사를 권고하지 않는 것으로 하였다. 또한 현재까지 아직 인유두종바이러스 예방백신 접종 여부가 자궁경부암 발생률에 어떠한 영향을 주는지 아직 명확한 근거가 없기 때문에 인유두종바이러스

스 예방백신 접종과 관계없이 검진을 지속하도록 권고하기로 하였다. 또한 임신여부와 관계없이 선별검사는 지속되도록 권고하였다.

고찰

이번 자궁경부암 검진 권고안은 최신의 경향과 근거를 반영한 자궁경부암 관련 근거중심의 적절한 검진 권고안을 개발하기 위하여 다학제 전문가로 위원회를 구성하여 권고안 개발을 위한 핵심질문을 구성하였다. 국내외 기존의 자궁경부암 검진지침을 검토하고, 체계적인 문헌 고찰을 통해 자궁경부암 검진의 효과에 대한 의과학적 근거를 평가하였다.

이번에 작성된 국내의 권고안은 국외의 권고안과 비교하면 몇 가지 차이점이 있다. 국외 권고안 중 다수가 자궁경부 세포검사 단독검사와 인유두종바이러스 검사 및 자궁경부 세포검사의 병행검사를 권고하였으나 이번 권고안에서는 자궁경부세포도말검사와 액상세포도말검사를 이용한 자궁경부 세포검사를 A등급으로 권고하고, 인유두종바이러스와의 병행검사의 경우 개인별 위험도에 대한 임상적 판단과 수검자의 선호도를 고려하여 해당 검진을 선택적으로 제공하도록 권고한 점이다. 이는 현재 근거에서 판단하건데 병행검사가 자궁경부 세포검사에 비해 자궁경부암 발생을 줄이는 효과가 있으나, 위양성으로 인한 위해가 발생하고 있어 검진의 이득이 위해에 비해 조금밖에 크지 않은 것으로 평가되었기 때문이다. 또한 인유두종바이러스 검사의 국내 정확도 변이가 심한 점을 감안하였을 때, 권고안 도출 과정에서 인유두종바이러스 검사를 권고할 수 있을 것이냐에 대한 많은 논의가 이루어진바 있다. 국내에서 주로 시행하는, 여러 아형(subtype)을 보고하는 방식의 인유두종바이러스 검사의 경우에 정확도 변이가 심할 수 있으나, 16번과 18번을 중심으로 한 고위험군 유전자형 검사(genotyping) 방식으로 하였을 때는 재현성이나 신뢰도에 문제가 없는 것으로 확인되어 권고안에 포함시켰으며, 이는 인유두종바이러스 검사에 관련한 관리 정책과 보고 방

식의 변화 방안 등이 필요하다는 의견을 반영하였다. 그리고, 2014년 4월에 일차 검진으로 인유두종바이러스 검사를 단독으로 사용하는 검사가 미국 FDA 승인을 받은 바 있으나 자궁경부 세포검사와 비교하였을 때 자궁경부암 중증도나 발생률을 줄인다는 뚜렷한 근거가 확인되지 않았고, 위양성에 따른 위해가 증가하지 않는지 판단할 수 있는 관련 연구가 없었다. 따라서 향후 인유두종바이러스 선별검사를 단독으로 하였을 때의 효과와 위양성에 대한 위해가 증가하지 않는지 판단할 수 있는 추가적인 연구가 필요하며, 향후 추가적인 연구 확인을 통한 인유두종바이러스 단독 검사를 이용한 검진의 이득과 위해를 재평가할 필요가 있겠다.

그리고 국외 다른 권고안에 비해 자궁경부암 선별검사의 종결연령이 다르다. 이는 국내의 현실을 반영한 것으로 국외에서는 일반적으로 연령이 높아질수록 자궁경부암 발생이 감소하는 반면 국내에서는 연령이 높아질수록 자궁경부암 발생과 사망이 많아지는 결과를 보이며, 기대여명이 긴 측면을 감안하였을 때 종결연령을 74세로 하는 것이 자궁경부암 발생률을 낮출 수 있는 것으로 판단되었기 때문이다. 또한 검사주기의 경우 역학자료, 모델링 자료, 비용-효과 분석 등을 감안하여 3년으로 권고되었다. 그러나 국내에서 자궁경부세포도말검사가 꾸준한 질 관리 등을 통하여 정확도가 높은 반면, 수가 체계에 있어 자궁경부세포도말검사의 수가가 상당히 낮게 책정되어있으며, 또한 확진 검사로 활용되는 질 확대경 검사의 비용 또한 낮게 책정되어 있는 상황에서 평가된 비용-효과 분석 등이 결정에 반영된 만큼 이에 대한 고려가 필요할 것으로 생각된다.

향후 정부 차원에서도 인유두종바이러스 검사의 질관리 등 관련 정책을 수립하고 관련 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다. 이를 바탕으로 향후 지속적인 검진 권고안의 재개정이 필요할 것으로 판단된다.

결론

본 권고안은 무증상의 20세 이상의 여성을 시작으로 검진

결과 최근 10년 이내에 연속 3번 이상 음성으로 확인된 경우 74세까지 3년 간격으로 자궁경부암 선별검사를 시행하도록 권고하며 방법은 자궁경부세포도말검사 또는 액상세포도말검사를 이용하여 실시하도록 권고하였다. 자궁경부세포도말사와 인유두종바이러스 검사의 병합 검사는 개인별 위험도에 대한 임상적 판단과 수검자의 선호도를 고려하여 선택적으로 시행할 것을 권고한다. 위 권고안은 임상의의 판단에 따라 적절하게 적용할 수 있으며 중등도 이상의 자궁경부 상피이형성증을 진단받은 병력이 있다면 검진 종결 시기는 임상의의 판단에 따라야 한다.

찾아보기말: 자궁경부세포도말검사; 단체 검진; 자궁경부암

ORCID

Kyung-Jin Min, <http://orcid.org/0000-0002-5783-4968>

Yoon Jae Lee, <http://orcid.org/0000-0002-1532-0942>

Mina Suh, <http://orcid.org/0000-0001-8101-7493>

Chong Woo Yoo, <http://orcid.org/0000-0002-5221-4516>

Myong Cheol Lim, <http://orcid.org/0000-0001-8964-7158>

Jaekyung Choi, <http://orcid.org/0000-0002-0875-7505>

Moran Ki, <http://orcid.org/0000-0002-8892-7104>

Yong-Man Kim, <http://orcid.org/0000-0003-3391-4426>

Jae-Veon Kim, <http://orcid.org/0000-0003-1835-9436>

Jea-Hoon Kim, <http://orcid.org/0000-0001-6599-7065>

Eal Whan Park, <http://orcid.org/0000-0003-4421-5655>

Hoo-Yeon Lee, <http://orcid.org/0000-0002-8426-2045>

Sung-Chul Lim, <http://orcid.org/0000-0003-3912-2809>

Chi-Heum Cho, <http://orcid.org/0000-0002-0437-4099>

Sung Ran Hong, <http://orcid.org/0000-0002-6828-2345>

Ji Yeon Dang, <http://orcid.org/0000-0002-8151-2520>

Soo Young Kim, <http://orcid.org/0000-0002-3205-9408>

Yeol Kim, <http://orcid.org/0000-0003-1142-1559>

Won-Chul Lee, <http://orcid.org/0000-0002-5483-1614>

Jae-Kwan Lee, <http://orcid.org/0000-0003-3101-6403>

REFERENCES

1. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;156:880-891.
2. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E, Singh H, Joffres M, Birtwhistle R, Tonelli M, Mai V, McLachlin M. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ* 2013;185:35-45.
3. Lee JK, Hong JH, Kang S, Kim DY, Kim BG, Kim SH, Kim YM, Kim JW, Kim JH, Kim TJ, Kim HJ, Kim HS, Ryu HS, Song JY, Ahn HS, Yoo CW, Yoon HK, Lee KH, Lee A, Lee Y, Lee IH, Lee JW, Lee TS, Lim MC, Chang SJ, Chung HH, Ju W, Joo HJ, Hur SY, Hong SR, Nam JH. Practice guidelines for the early detection of cervical cancer in Korea: Korean Society of Gynecologic Oncology and the Korean Society for Cytopathology 2012 edition. *J Gynecol Oncol* 2013;24:186-203.
4. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147-172.
5. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120:1222-1238.
6. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Fung Kee Fung M, Gzik D, Shier M, Paszat L; Ontario Cervical Screening Program; Program in Evidence-based Care. Cervical screening: a guideline for clinical practice in Ontario. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:453-458.
7. Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Fahey PJ, Farmer M, Garcia RL, Giuliano A, Jones HW 3rd, Lele SM, Lieberman RW, Massad SL, Morgan MA, Reynolds RK, Rhodes HE, Singh DK, Smith-McCune K, Teng N, Trimble CL, Valea F, Wilczynski S; National Comprehensive Cancer Networks. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1358-1386.
8. Hamashima C, Aoki D, Miyagi E, Saito E, Nakayama T, Sagawa M, Saito H, Sobue T; Japanese Research Group for Development of Cervical Cancer Screening Guidelines. The Japanese guideline for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:485-502.
9. Royal Australian College of General Practitioners. Early detection of cancers. In: Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines for preventive activities in general practice. 8th ed. East Melbourne: Royal Australian College of General Practitioners; 2012. p. 60-72.
10. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development,

- reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-E842.
11. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360:1385-1394.
12. Herbert A, Stein K, Bryant TN, Breen C, Old P. Relation between the incidence of invasive cervical cancer and the screening interval: is a five year interval too long? *J Med Screen* 1996;3:140-145.
13. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Tornberg S. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:622-629.
14. Aristizabal N, Cuello C, Correa P, Collazos T, Haenszel W. The impact of vaginal cytology on cervical cancer risks in Cali, Colombia. *Int J Cancer* 1984;34:5-9.
15. Berrino F, Gatta G, d'Alto M, Crosignani P, Riboli E. Efficacy of screening in preventing invasive cervical cancer: a case-control study in Milan, Italy. *IARC Sci Publ* 1986;(76):111-123.
16. Clarke EA, Anderson TW. Does screening by "Pap" smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet* 1979;2:1-4.
17. Decker K, Demers A, Chateau D, Musto G, Nugent Z, Lotocki R, Harrison M. Papanicolaou test utilization and frequency of screening opportunities among women diagnosed with cervical cancer. *Open Med* 2009;3:e140-e147.
18. Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruiz PA, Romieu I. Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol* 1998;27:370-376.
19. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, de Britton RC, Gaitan E, Tenorio F. Screening for cervical cancer in Latin America: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992;21:1050-1056.
20. Hoffman M, Cooper D, Carrara H, Rosenberg L, Kelly J, Stander I, Williamson AL, Denny L, du Toit G, Shapiro S. Limited Pap screening associated with reduced risk of cervical cancer in South Africa. *Int J Epidemiol* 2003;32:573-577.
21. Jimenez-Perez M, Thomas DB. Has the use of pap smears reduced the risk of invasive cervical cancer in Guadalajara, Mexico? *Int J Cancer* 1999;82:804-809.
22. Makino H, Sato S, Yajima A, Komatsu S, Fukao A. Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening: a case-control study in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med* 1995;175:171-178.
23. Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M. Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1999;83:55-58.
24. Talbott EO, Norman SA, Kuller LH, Ishii EK, Baffone KM, Dunn MS, Krampe BR, Weinberg GB. Refining preventive strategies for invasive cervical cancer: a population-based case-control study. *J Womens Health (Larchmt)* 1995;4:387-395.
25. Cho BR. Evaluation of the validity of current national health screening program and plan to improve the system. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
26. Jun JK, Choi KS, Jung KW, Lee HY, Gapstur SM, Park EC, Yoo KY. Effectiveness of an organized cervical cancer screening program in Korea: results from a cohort study. *Int J Cancer* 2009;124:188-193.
27. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, Bulten J, Arbyn M. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1757-1764.
28. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:28.
29. Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer* 2006;118:957-962.
30. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Gales C, Cartier I, Molinie V, Labbe S, Vacher-Lavenu MC, Vielh P; French Society of Clinical Cytology Study Group. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326:733.
31. Ko MJ, Kim Y, Hong SR, Lee JK, Shim J, Kim J, Choi SM, Lee YJ, Koh JS, Kim DY, Sung SH, Park H, Yoo CW, Lee KH, Lee JW, Chae SW. Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in South Korea. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2014.
32. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Girlando S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-257.
33. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370:1764-1772.

34. Naucle P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Radberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-1597.
35. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:672-682.

Peer Reviewers' Commentary

본 원고는 한국에서의 자궁경부암 선별검사 임상진료권고안 개발의 목적과 근거중심의학의 바탕으로 한 진료권고안 개발과정을 기술한 것으로, 개발방법과 결과, 그리고 진료권고안과 권고 등급을 체계적으로 기술하였다. 한국에서의 자궁경부암 선별검사 임상진료권고안을 근거에 기초하여 임상에 적용할 수 있도록 방향제시를 했다는 점에서 가치가 있는 원고라 판단한다.

[정리: 편집위원회]

자율학습 2015년 4월호 정답 (자궁경부암 백신접종의 최신지견)

1. ②

2. ③

3. ①

4. ④

5. ③

6. ③

7. ③

8. ④

9. ③

10. ③