

자궁경부암 선별검진에 있어서 병합검진[세포진(ThinPrep[®]), HPV DNA test (Hybrid capture[®] II), 자궁경부확대 촬영술]의 비교평가

조선대학교 의과대학 산부인과학교실
안 태 규 · 박 준 선 · 한 세 준

목적 : 자궁경부암의 선별검사로써 세포진 검사의 정확성에 대한 논란이 있어서 그에 대한 대처방법이 연구되어 왔다. 이 연구의 목적은 세포진 검사, HPV DNA 검사, 자궁경부확대 촬영술을 이용하여 가장 효과적인 검사 방법을 알아보고자 하였다.

연구 방법 : 자궁경부암 선별검진을 위하여 내원했던 환자들에서 삼중병합검진을 시행받은 829명의 환자 중 이상소견이 발견된 252명의 환자에게 질확대경 조준하 조직검사를 시행하였다.

결과 : 삼중병합검진의 민감도는 96.0%, 이중병합검진[cervical cytology (ThinPrep[®])+cervicography]은 89.0%, 다른 이중병합검진[cervical cytology (ThinPrep[®])+HPV DNA test (Hybrid capture[®] II)]은 86.7%를 보였다. 자궁경부확대촬영 단독의 특이도는 75.4%로 단독검사중 제일 높았고 양성 예측도도 89.8%로 역시 높았다.

결론 : 세포진검사는 HPV DNA검사와 확대촬영술의 병합에 의해 그 민감도가 확연하게 증가하였다. 삼중 병합검진은 높은 위음성률을 보이는 세포진 단독검사의 민감도를 향상시킬 수 있는 방법으로 생각된다.

중심단어 : 자궁경부암, 세포진 검사(ThinPrep[®]), HPV DNA test (Hybrid capture[®] II), 자궁경부확대 촬영술

서 론

자궁경부암은 세계적으로 여성 암 중 두 번째로 빈도가 높은 암으로 전체 여성 암의 10.0%를 차지하고 매년 471,000명의 환자가 새로 발생하고, 이중 233,000명의 환자가 자궁경부암으로 사망한다.¹ 미국 통계자료에 의하면 2000년에 12,800명, 2001년에 12,900명의 환자가 발생하고 2000년에는 4,600명, 2001년에 4,400명이 자궁경부암으로 사망하였다.² 우리나라에서는 매년 자궁경부암이 약 4,000예, 자궁경부 상피내암이 2,500예 정도 발생하고 있으며, 자궁경부암으로 인한 사망은 약 900예에 이른다.^{3,4}

자궁경부암 선별검사의 일차적인 표준검사법은 자궁경부 Papanicolaou 세포진 검사이다.

이 검사법은 1943년 Papanicolaou와 Traut에 의해 개발되어 자궁경부암의 전구 병소를 조기에 발견함으로써 많은 공헌을 하였고 그 방법의 간편성과 경제성의 장점으로 자궁경부암의 선별검사 및 조기진단 목적으로 현재 전 세계적으로 가장 많이 사용하고 있다.⁵ 그러나 세포진 검사는 민감도(sensitivity)가 낮고 판독결과가 부적절하였다. Giles 등은 자궁경부 상피내 증양(cervical intraepithelial neoplasia; CIN) 1기, 2기에서 58%의 위음성률을 보고하고 있어⁶ 적게는 6%에서 많게는 58%까지 보고되고 있는 실정이다.⁷

또 미국에서 1987년 Wall Street Journal이 자궁경부암 세포진 검사의 위음성으로 인한 문제점, 즉 환자들이 자궁경부암 세포진 검사에서 음성으로 나와서 안심하고 있다가 후에 자궁경부암으로 진단되어 피해를 입은 일련의 사건들을 추적, 특집으로 보고하여 큰 사회적 문제가 되었다(Wall Street Journal, November 2, 1987: 1, 20; December 29, 1987: 17). 이후 1988년에 자궁경부암 세포진 검사의 정도 관리를 위한 "Clinical Laboratory Improvement Amendments"가 법으로 제정되었으며, 자궁경부

논문접수일 : 2006년 12월 21일 채택일 : 2007년 2월 23일
교신저자 : 한세준, 501-717 광주시 동구 서석동 588번지
조선대학교병원 산부인과
전화 : (062) 220-3085 · 전송 : (062) 232-2310
E-mail : sjhan@chosun.ac.kr

본 논문은 2006년 제18차 FIGO에서 포스터 발표하였음.

암 세포진 검사에 대한 국민들의 불신, 자궁경부암 세포진 검사를 시행하는 의료진에 대한 불신, Bethesda 분류법 1991의 제정, 방어적인 측면에서 세포병리학자들의 과도한 비정형세포(atypical squamous cells of undetermined significance; ASCUS) 진단의 증가, ASCUS 환자의 진료에서 질확대경검사와 자궁경부 조직 생검의 증가 및 새로운 자궁경부 세포진 검사의 개발 등 일련의 사건들이 전개되었다. 이러한 Papanicolaou 자궁경부 세포진 검사의 위음성률을 줄이고 민감도를 높이기 위하여 여러 가지 보조적 또는 대체적인 검사 방법들이 연구, 개발되어 현재 이용되고 있는데, 그것들은 세포진 검사의 결과를 향상시키기 위한 새로운 검사법으로서 액상 세포진검사(liquid-based cytology)와 HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II), 자궁경부확대촬영술(cervicography), Speculscopy, 분자학적 표지자(molecular markers)를 이용한 검사방법들이다.

본 연구에서는 기존의 전통적인 자궁경부 세포진 검사(conventional cytology)를 대신하는 액상 세포진검사(liquid based cytology)인 Thin Prep Pap 검사(Thin prep Pap test, ThinPrep[®])를 이용하였다.⁸⁻¹¹ 자궁경부확대촬영술과 HPV DNA 검사는 많은 연구에서 그 임상적 의의를 높게 평가받고 있는데,¹² 이들의 단독사용 또는 병합검진을 통해 새로운 자궁경부암 선별 검진법을 개발하려는 시도가 최근에 다수 이루어지고 있다.¹³

이에 착안하여 본 연구는 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®]), 자궁경부 확대촬영술(Cervicography-NTL Asia), 그리고 HPV DNA test (Hybrid capture[®] II)를 이용하여 단독 혹은 이중, 삼중 병합 검진법으로 분류하고, 단독 혹은 병합검진의 결과들을 비교 분석 하여 그것들의 임상적 의의를 평가하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상(study group)

2001년 12월부터 2005년 9월까지 3년 10개월동안 2차 병원의 의뢰로 전원된 환자 및 자궁경부암 선별 검진을 위하여 조선대학교 부속병원 산부인과 부인암 클리닉을 내원한 829명 중 이상 소견이 발견되어 질확대경 조준하에 조직검사를 시행했던 252명의 환자를 대상으로 하였고, 이들의 연령분포 및 질병의 분포는 Table 1과 같았다.

2. 선별 검진법(screening method)

1) 자궁경부 액상 세포진검사(liquid based cytology): ThinPrep[®]

자궁경부 세포진검사(Thin Prep Pap Test)는 미국 Cytoc사에서 새로운 자궁경부암 및 자궁경부 상피내 종양 선별검사법으로 개발하여 1996년 5월에 미국 식품의약청(Food and Drug Administration; FDA)에서 기존의 Papanicolaou 자궁경부 세포진 검사를 대체할 수 있는 검사 방법으로 승인을 받았다.⁸⁻¹¹ 이 방법은 기존 방식인 손으로 세포를 채취하여 슬라이드에 도말하지 않고 세포를 채취한 기구를 특수 보존액이 담겨있는 용기에 담그고 철저히 세척함으로써 휴지통으로 버려지던 많은 세포들을 보존하고 세포의 형상을 보호하며, 이 용기를 검사실로 보내어 자동화된 Thin Prep Processor 기계에 의하여 질적으로 보다 선명하고 얇게 도말된 슬라이드를 제작함으로써 슬라이드 준비(preparation)를 향상시키는 새로운 자궁경부 세포진검사 방법으로 판독은 본원 해부병리과에서 시행하였다.

2) HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II)

HPV DNA 검사는 Diagen[®]사의 Hybrid capture[®] II system으로 인유두종 바이러스(human papillomavirus; HPV)의 5개 저위험군 6, 11, 42, 43, 44형과 인유두종 바이러스(HPV)의 13개 고위험군/중등도 위험군인 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68형을 검출할 수 있는 소식자(probes)를 이용하였다.^{14,15}

환자에게 멸균된 질경을 질에 삽입하고 Dacron-tipped 단자로 자궁경부, 변형대(transformation zone), 그리고 질내의 후원개 세포를 도말하여 그 도말물을 미세배지에 모았으며 -20°C에 냉동 보관하였다.

Table 1. Age & disease distribution

Age	Disease		
20-40	116 (46%)	Normal	70 (27.7%)
		CIN I	43 (17%)
41-60	110 (43.5%)	CIN II	23 (9.1%)
		CIN III	74 (29.3%)
≥61	26 (10.5%)	Invasive cancer	42 (16.9%)
	252 (100%)		252 (100%)

수집된 자궁경부세포 검체물을 변성시키고 분리된 단일가닥(single-stranded) DNA를 리보 핵산 소식자의 용액(virapap probe)에 잡종교잡(hybridization)시켰다.

RNA/DNA로 구성된 각 혼합물을 RNA/DNA에 대한 항체로 입혀진 시험관에 옮긴 후 부동화시켰다. 결합된 RNA/DNA는 알카라인 포스파타제 접합항체(conjugated antibody)와 반응하였다. 반응하지 않은 항체는 세척과정을 통해 제거되고, dioxetane에 기초한 형광화학 물질인 Lumi-phos 530 (Lumigen, Inc, Detroit)를 첨가시켜서 알카라인 포스파타제에 의해 빛이 발생하게 하였다. 반응에 의해 만들어진 빛을 발광 측정기(luminometer)로 측정하여 상대적 빛 단위(relative light units)로 나타냈다.

HPV 11형과 HPV 16형 DNAs 10 pg/ml의 용액이 각각 저위험군 HPV 소식자(low-risk HPV probes)와 암과 관련된 고위험군 HPV 소식자(high-risk HPV probes)의 각각 양성대조군으로 이용되었다.

각 검체물의 상대적 빛단위는 양성대조군의 상대적 빛단위로 나뉘어져 비(ratio)로 나타내었다.

검체물 비(ratio)가 ≥ 1.0 이면 HPV DNA 양성이고, 비(ratio)가 < 1.0 이면 음성으로 간주하였다.

3) 자궁경부확대촬영술(cervicography)

자궁경부확대촬영술은 NTL (National testing Lab, Asia)사의 제품을 이용하였다.

먼저 질경을 삽입한 후 자궁경부의 변형대를 완전히 볼 수 있게 한 후 5% 초산 용액을 자궁경부에 약 15초간 도포 혹은 분사하고 15-20초 경과 후 다시 5% 초산 용액을 약 15초간 도포한 다음 사진기를 앞뒤로 움직이면서 자궁경부에 초점을 맞추어 1분 이내에 2회 촬영하였다.

판독은 NTL과 미국 위스콘신 의과대학이 인정한 질 확대촬영사진 판독 전문의(evaluator of cervigrams)에게 의뢰되어 슬라이드 사진이나 컴퓨터 영상판독을 통해 16배 크기로 자궁 경부를 확대하여 보면서 판독을 하고, 그 판독 결과는 음성(negative), 비정형(atypical), 양성(positive), 기술적 결함(technically defective)으로 구분하여 자궁 경부 확대촬영사진과 함께 자궁경부 확대촬영 결과 보고서 용지에 보고되었다.

Negative (N)는 자궁경부에 병변(lesion)이 없는 경우다. 변형대가 보이면 N1, 보이지 않으면 N2로 하였다. Atypical (A)은 병변이 의심되는 경우로, A1은 자궁변형

대 내부에 병변이 의심되는 경우, A2는 자궁변형대 외부에 병변이 의심되는 경우로 하였다. Positive (P)는 cancer hallmarks 같은 뚜렷한 병변이 보이고 병변의 정도를 확인하기 위하여 질확대경 검사(colposcopy)와 생검이 반드시 필요한 경우로 하였다.

P0는 정상 변형으로 질확대경검사(colposcopy)로 병변을 확인해야 하는 경우, P1은 저등급 병변(low-grade lesion), P2는 고등급 병변(high-grade lesion), P3는 침윤암으로 하였다.

3. 진단법(diagnostic method)

진단적 기법으로는 환자의 동의하에 질확대경(colposcopy)을 시행하고 질확대경조준하에서 병변 부위에 대한 조직 생검 및 수술 후 조직검사를 시행하였다.

상기 선별 검진법은 각각의 단일검진법, 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®])와 HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II) 또는 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®])와 자궁경부확대촬영술의 이중병합 검진법, 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®]), HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II), 그리고 자궁경부확대촬영술의 삼중병합 검진법으로 분류하였고, 진단법으로 사용한 질확대경 조준하 조직생검과 수술 후 조직검사의 결과와 비교분석하였다.

결 과

1. 자궁경부 세포진 검사(ThinPrep[®])의 조직학적 결과
자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®])상 정상: 29명, 반응성 세포 변화: 58명, 비정형세포(ASCUS): 8명, 자궁경부 상피내 종양 1기(CIN I): 39명, 자궁경부 상피내 종양 2기(CIN II): 14명, 자궁경부 상피내 종양 3기/자궁경부 상피내암(CIN III/CIS): 77명, 침윤성 자궁경부 편평상피암: 24명, 다른 암종: 3명으로 분류되었고 비정형세포로 판독된 8예는 분류의 모호성으로 인하여 통계적 처리에서 제외하였다.

자궁경부 세포진검사상 저등급 상피내 병변(low grade squamous intraepithelial lesion; LGSIL), 고등급 상피내 병변(high grade squamous intraepithelial lesion; HGSIL), 침윤암은 양성으로, 정상, 반응성 세포변화는 음성으로 분류하였다. 조직생검상 정상: 11명, 부정확(unsatisfactory): 1명, 만성 자궁경부염: 59명, 자궁경부 상피내 종양

1기(CIN I): 43명, 자궁경부 상피내 종양 2기(CIN II): 23명, 자궁경부 상피내 종양 3기(CIN III): 56명, 자궁경부 상피내암(carcinoma in situ; CIS): 18명, 침윤성 자궁경부 편평상피암: 32명, 다른 암종: 10명으로 분류되었고 자궁경부 상피내 종양 1기(CIN I), 자궁경부 상피내 종양 2기(CIN II), 자궁경부 상피내 종양 3기(CIN III), 자궁경부 상피내암(CIS), 침윤암은 비정상외로 하고 정상, 화생(metaplasia), 염증성 변화(inflammation, chronic cervicitis)는 정상(within normal limit; WNL)으로 분류하였고 unsatisfactory 1에는 분류에서 제외하였다.

자궁경부 세포진검사의 민감도는 76.4%, 양성 예측도는 86.6%, 음성 예측도는 51.7%를 보였다(Table 2).

2. HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II)의 조직학적 결과
HPV DNA 검사는 Hybrid capture[®] II system을 이용하여 반응유무에 따라 판독되었으며, 조직 생검의 결과는 상기와 동일하게 분류되었다. HPV DNA 검사결과 바이러스 음성: 81명, 양성: 171명으로 분류되었다.

HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II)의 민감도는 79.8%, 특이도는 62.3%, 양성 예측도는 84.9%, 음성 예측도는 53.8%를 보였다(Table 3).

3. 자궁경부확대촬영술의 조직학적 결과
자궁경부확대촬영술에서 N1-115명, N2-7명, A1-13명, P0-17명, P1-36명, P2-39명, P3-35명으로 분류되었고, P0, P1, P2, P3인 경우는 양성, N1, N2인 경우는 음성

Table 2. Histologic results of cytology (ThinPrep[®])

Cytology	Histologic diagnosis		Total
	Abnormal [†]	WNL [§]	
Positive*	136 (76.4%)	21 (31.8%)	157 (64.3%)
Negative [†]	42 (23.6%)	45 (68.2%)	87 (35.7%)
Total	178 (100%)	66 (100%)	244 (100%)

*Positive; LGSIL, HGSIL, malignancy
[†]Negative; normal, benign veactive change
[†]Abnormal; CIN I, II, III, CIN, cancer
[§]WNL; normal, metaplasta, inflammation, predictive (PPV); 86.6%, negative predictive calue (NPV); 51.7%, PS; ASCUS (n=8) was excluded
 From 2001. 12 to 2005. 9 (n=252)

으로 분류하였다. 단 비정형(atypical)으로 판독된 13에는 제외하였고 조직 생검의 결과 분류는 상기와 동일하였다.

자궁경부확대촬영술의 민감도는 81.0%, 특이도는 75.4%, 양성 예측도는 89.8%, 음성 예측도는 59.8%를 보였다(Table 4).

4. 자궁경부 세포진 검사(ThinPrep[®])와 HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II)의 이중병합 검진의 조직학적 결과
자궁경부 세포진검사상 저등급 상피내 병변(LGSIL), 고등급 상피내 병변(HGSIL), 침윤암(malignancy)으로 나온 경우나 HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II)상 양성인

Table 3. Histologic results of HPV DNA test (Hybrid capture[®] II)

HPV DNA test	Histologic diagnosis		Total
	Abnormal [†]	WNL [†]	
Positive*	146 (79.8%)	26 (37.7%)	172 (68.3%)
Negative	37 (20.2%)	43 (62.3%)	80 (31.7%)
Total	183 (100%)	69 (100%)	252 (100%)

*Positive; HPV type 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56
[†]Abnormal; CIN I, II, III, CIS, cancer
[†]WNL; normal, metaplasia, inflammation, infection, PPV; 84.9%, NPV; 53.8%
 From 2001. 12 to 2005. 9 (n=252)

Table 4. Histologic results of cervicography

Cervicography	Histologic diagnosis		Total
	Abnormal [†]	WNL [§]	
Positive*	141 (81.0%)	16 (24.6%)	157 (65.7%)
Negative [†]	33 (19.0%)	49 (75.4%)	82 (34.3%)
Total	174 (100%)	65 (100%)	239 (100%)

*Positive; cervicography (P0, P1, P2, P3) or cytology (LGSIL, HGSIL, malignancy)
[†]Negative; cervicography (N1, N2) and cytology (normal, benign reactive change), PPV; 89.8%, NPV; 59.8%, PS; atypical (n=13) was excluded
[†]Abnormal; CIN I, II, III, CIS, cancer
[§]WNL; normal, metaplasia, inflammation
 From 2001. 12 to 2005. 9 (n=252)

경우를 양성으로 자궁경부 세포진검사상 정상, 반응성 세포변화(benign reactive change)이고 HPV DNA 검사상 음성인 경우를 음성으로 분류하였다.

단, 자궁경부 세포진검사상 비정형세포(ASCUS)이면서 HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II)상 음성인 경우 3예는 대상에서 제외하였다. 조직생검의 결과는 상기와 동일하게 분류되었다.

이 검사법의 민감도는 86.7%, 특이도는 52.9%, 양성 예측도는 83.0%, 음성 예측도는 60%를 보였다(Table 5).

5. 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®])와 자궁경부확대
촬영술의 이중병합 검진의 조직학적 결과

자궁경부 세포진검사상 저등급 상피내 병변(LGSIL), 고등급 상피내 병변(HGSIL), 침윤암(malignancy)으로 나온 경우나 자궁경부확대촬영술상 P0, P1, P2, P3로 나온 경우를 양성으로, 자궁경부 세포진검사상 정상, 반응성 세포변화(benign reactive change)로 나오고 자궁경부확대 촬영술상 N1, N2로 나온 경우를 음성으로 분류하였다.

단, 자궁경부 세포진검사상 비정형세포(ASCUS)이면서 자궁경부확대촬영술상 A1, A2를 나타내는 1예는 대상에서 제외하였다.

조직 생검 결과의 분류는 상기와 동일하였다. 이 검사법의 민감도는 87.9%, 특이도는 48.5%, 양성 예측도는 83.3%, 음성 예측도는 57.9%를 보였다(Table 6).

Table 5. Histologic results of combined tests with ThinPrep[®] and HPV DNA tests

Cytology + HPV DNA test	Histologic diagnosis		Total
	Abnormal [†]	WNL [§]	
Positive*	157 (86.7%)	32 (47.1%)	189 (75.9%)
Negative [†]	24 (13.3%)	36 (52.9%)	80 (24.1%)
Total	181 (100%)	68 (100%)	249 (100%)

*Positive: HPV DNA test (+) or cytologic findings (LGSIL, HGSIL, malignancy)

[†]Negative: HPV DNA test (-) and cytologic findings (normal, benign reactive change)

[‡]Abnormal: CIN I, II, III, CIS, cancer

[§]WNL: normal, metaplasta, inflammation, PPV: 83.0%, NPV: 60.0%, PS: 3 cases (n=3) which was ASCUS and also HBV test (-) was excluded

From 2001. 12 to 2005. 9 (n=252)

6. 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®]), HPV DNA 검사 (Hybrid capture[®] II) 그리고 자궁경부확대촬영술 삼중병합 검진의 조직학적 결과

자궁경부 세포진검사상 저등급 상피내 병변(LGSIL), 고등급 상피내 병변(HGSIL), 침윤암(malignancy)을 보이거나 HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II)상 양성이거나 또는 자궁경부확대촬영술상 P0, P1, P2, P3인 경우를 양

Table 6. Histologic results of combined tests with ThinPrep[®] and cervicography

Cytology + cervicography	Histologic diagnosis		Total
	Abnormal [†]	WNL [§]	
Positive*	163 (89.0%)	35 (51.5%)	194 (77.9%)
Negative [†]	20 (11.0%)	33 (48.5%)	57 (22.1%)
Total	198 (100%)	68 (100%)	251 (100%)

*Positive: cervicography (P0, P1, P2, P3) or cytology (LGSIL, HGSIL, malignancy)

[†]Negative: cervicography (N1, N2) and cytology (normal, benign reactive change)

[‡]Abnormal: CIN I, II, III, CIS, cancer

[§]WNL: normal, metaplasta, inflammation, PPV: 84.0%, NPV: 57.9%, PS: 1 case which was ASCUS and also cervicography (-) (N1, N2, A1, A2) was excluded

From 2001. 12 to 2005. 9 (n=252)

Table 7. Histologic results of combined tests with ThinPrep[®] and cervicography and HPV DNA test

Cytology + HPV DNA test + cervicography	Histologic diagnosis		Total
	Abnormal [†]	WNL [§]	
Positive*	170 (96.0%)	42 (64.6%)	212 (87.6%)
Negative [†]	7 (4.0%)	23 (35.4%)	30 (12.4%)
Total	177 (100%)	65 (100%)	242 (100%)

*Positive: HPV DNA test (+) or cervicography (P0, P1, P2, P3) or cytology (LGSIL, HGSIL, malignancy)

[†]Negative: HPV DNA test (-) and cervicography (N1 or N2) and cytology (normal, benign reactive change)

[‡]Abnormal: CIN I, II, III, CIS, cancer

[§]WNL: normal, metaplasta, inflammation, PPV: 80.2%, NPV: 76.7%, PS: The 3 cases which was ASCUS and cervicography (N1, N2, A1, A2) and the 7 cases which was cervicography (-) (A1, A2) and cytology (-) (normal, benign reactive change) were excluded.

From 2001. 12 to 2005. 9 (n=252)

성, 자궁경부 세포진검사상 정상, 반응성 세포변화(benign reactive change)를 보이거나 HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II)상 음성이거나 또는 자궁경부확대촬영술상 N1, N2인 경우를 음성으로 분류하였다.

단, 자궁경부 세포진검사상 비정형세포(ASCUS)이고 자궁경부확대촬영술상 N1, N2, A1, A2이면서 HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II)상 음성인 3예와 자궁경부확대촬영술상 A1, A2이고 자궁경부 세포진검사상 정상, 반응성 세포변화(benign reactive change)를 보인 7예는 대상에서 제외되었다.

조직 생검의 결과는 상기와 같은 방법으로 분류되었다.

이 검사법의 민감도는 96.0%, 특이도는 35.4%, 양성 예측도는 80.2%, 음성 예측도는 76.7%를 보였다(Table 7).

7. 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®]), HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II), 자궁경부확대촬영술, 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®])와 HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II)의 이중병합검진법, 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®])와 자궁경부확대촬영술의 이중병합검진법, 자궁경부 세포진검사, HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II), 그리고 자궁경부확대촬영술의 삼중병합 검진법의 비교

민감도는 삼중병합 검진이 가장 높았고(96.0%), 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®])가 가장 낮게(76.4%) 나타났다. 특이도는 자궁경부확대촬영술(cervicography)이 75.4%로 가장 높았고 삼중병합 검진이 35.4%로 가장 낮았다. 따라서 위음성률(1-민감도)은 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®])가 23.6%로 가장 높았고 삼중병합 검진은 4.0%로 가장 낮았으며, 위양성률(1-특이도)은 삼중병합 검진이 가장 높았고(64.6%) 자궁경부확대촬영술(cervicography)이 가장 낮았다(24.6%).

양성 예측도는 자궁경부확대촬영술(cervicography)이 89.8%로 가장 높았고 삼중병합 검진이 80.2%로 가장 낮았다(Table 8).

고찰

지난 수십 년간 많은 학자들과 의사들의 자궁경부암

Table 8. Comparison of ThinPrep[®], HPV DNA test, cervicography, ThinPrep[®]+HPV DNA test, ThinPrep[®]+cervicography, ThinPrep[®]+HPV DNA test+cervicography

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
ThinPrep [®]	76.4%	68.1%	86.6%	51.7%
HPV DNA test	79.8%	62.3%	84.9%	53.8%
Cervicography	81.0%	75.4%	89.8%	59.8%
ThinPrep [®] + HPV DNA test	86.7%	52.9%	83.0%	60.0%
ThinPrep [®] + cervicography	89.0%	48.5%	84.0%	57.9%
ThinPrep [®] + cervicography+ HPV DNA test	96.0%	35.4%	80.2%	76.7%

발생률 감소를 위한 끊임없는 노력에도 불구하고 매년 국내에서 수천여 명의 환자들이 새로 발생한다는 것은 자궁경부암의 선별검진체계에 문제점이 있음을 암시한다.^{3,4}

또한 자궁경부암은 그 병인론, 진단법 및 치료법 등의 양상으로 볼 때 국가의 후진성을 대변하기도 하며 많은 경제적, 사회적 손실을 초래하여 그 대책이 시급히 요청되는 현실이다.

자궁경부암을 조기 진단할 수 있는 선별 검사 방법으로는 자궁경부 세포진검사(papanicolaou smear)가 지난 수십 년간 널리 사용되어져 왔다.⁵ 이러한 세포진 검사로 침윤성 자궁경부암의 발생률 및 사망률이 감소해 왔지만 Coppleson과 Brown에 의하면 세포진 검사는 낮은 민감도(sensitivity)와 높은 위음성률(false negative rate)이 15-40%까지 다양하게 보고되고 있다.⁷

전 세계적으로 대략 6-55%로 보고되고 있는 자궁경부 세포진검사의 높은 위음성률로 인해 많은 자궁경부암 환자가 간과되는 결과를 초래하였다.^{7,16}

결과적으로 자궁경부 세포진검사의 자궁경부암 발생 감소에 대한 공헌도는 인정하면서도 좀 더 민감한 검사법의 필요가 대두되게 되었다.

따라서 자궁경부암 세포진검사법의 보조적 기법 또는 대체법으로 자궁경부확대촬영술, HPV DNA 검사, 자동 세포진검사(auto pap), Speculscopy 등 많은 방법들이 제

시되고 있으며, 이에 대한 실용성과 정확성이 검증되고 있다.^{17,18} Schneider 등은 평균적인 민감도를 63.9%, 특이도를 93.7%로 보고하였고,¹⁹ 국내에서 Park 등은 1,308명의 여성을 대상으로 시행한 선별검사에서 자궁경부확대촬영술이 민감도 96.6%, 특이도 98.1%, 양성예측도 71.2%, 음성예측도 99.3%, 위음성률 3.4%, 위양성률 1.9%를 보였다고 보고하였고,²⁰ Lee 등은 524명을 대상으로 시행한 선별검진에서 자궁경부확대촬영술이 민감도 97.7%, 특이도 20.0%를 보였고 세포진 검사와 병용하여 민감도가 100%로 증가하였으며, 자궁경부확대촬영술은 세포진 검사와 상호보완적으로 이용함이 좋다고 주장하였다.^{20,21}

자궁경부확대촬영술은 이동성이 좋으며, 평가가 객관적이며, 관찰자 간의 재현성이 높아 추적 관리가 가능하다는 장점이 있다. 그러나 자궁경내관에 대한 검사에 제한이 있고 위양성률이 높다는 기본적 문제점이 있다. 그러므로 향후 자궁 경부 확대촬영술의 위양성률을 감소시킬 수 있는 보완책 제시 및 자궁경내관에 대한 적절한 검사 방법의 개발 요구된다.

현재 자궁경부암의 주요인자로 주목을 받고 있는 인유두종 바이러스는 papovavirus의 계열에 속하는 DNA 바이러스에 속한다. 현재 100여 종의 인유두종 바이러스(HPV) 아형들이 발견되었고, 이 중 20종 이상이 하부 생식기관의 감염에 관여하고 있음을 알게 되었다.²²

인유두종 바이러스(HPV) 6형과 11형은 대부분 생식기의 철편 콘딜로마에서 발견되는 반면²² 16형과 18형은 자궁경부암의 약 70%에서 발견되며²³ 31, 33, 35 그리고 39형 등을 포함하면 자궁경부암의 95% 내지 100%에서 인유두종 바이러스(HPV)가 발견되는 것으로 보고되고 있고 또한 자궁경부 상피내 종양으로 진단된 환자의 90%에서 발견된다고 한다.²⁴

또 최근 Park 등은 국내 표본에서 인유두종 바이러스(HPV) 16, 18, 58 순으로 검출되었다고 하였고²⁵ Kim 등은 고등급 상피내 병변에서 인유두종 바이러스(HPV) 33과 58이 의미있게 검출되었다고 하였다.²⁶

본 연구에서는 이러한 방법을 이용하여 인유두종 바이러스(HPV) 감염 여부를 밝히는 것과 자궁 경부 확대촬영술을 병합하는 방법이 세포진검사의 낮은 민감도를 보완할 수 있으리라는 관점에서 HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II)와 자궁경부확대 촬영술을 세포진 검사와 더

불어 자궁경부암의 선별 검진법으로 이용하였다.

본 연구를 통해 자궁경부 세포진검사(ThinPrep[®]), HPV DNA 검사(Hybrid capture[®] II) 그리고 자궁경부확대촬영술의 삼중병합 검진법은 민감도 96.0%, 즉 위음성률 4.0%를 보여 자궁경부 세포진(ThinPrep[®]) 단일검사법이 가지고 있던 높은 위음성률을 획기적으로 감소시킬 수 있었다.

여성의 생식기 중 자궁경부는 눈으로 직접 보며 진찰하는 것이 가능하고, 자궁경부에 발생하는 암은 신체의 어떤 다른 종양보다 그 병태생리가 비교적 많이 알려져 있고 특히 암 발생에 있어서 자연사(natural history)가 알려져 있어 다른 인체의 어느 암보다 예방하기가 더 쉽고 할 수 있다. 따라서 암의 치료법을 개발하는 것도 중요하지만 사전예방과 침윤암으로 되기 전의 조기진단이 더욱 필요할 것이다. 이에 기존의 세포진검사 이외의 보조적인 수단이 필요하며 자궁경부확대촬영검사 및 HPV DNA 검사법이 병행되어야 할 것으로 사료된다. 물론 본 연구는 그 대상이 일반 여성집단이 아니어서 실제 민감도, 특이도를 반영하지 않을 가능성이 높다는 문제점이 있으며, 삼중병합검진의 단점인 높은 위양성률(64.6%)이 있다. 그러므로 삼중 병합 검진 체계의 몇가지 문제점을 해결한다면 자궁경부암 선별진단에 있어서 충분히 그 보조적 역할을 수행할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
2. ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) ASCCP Practice Guideline. Management guidelines for follow-up of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS). 2002.
3. Korea Cancer Registry, Ministry of Health & Welfare. report (1998. 1.-1998. 12.) 2000. 3.
4. The Korean Society of Gynecologic Oncology. (1998. 1.-1998. 12. 31). Korean Society of Obstetrics and Gynecology 2001; 44: 425-59.
5. Traut HF, Papanicolaou GN. Cancer of the uterus: The vaginal smear in its diagnosis. *Calif West Med* 1943; 59: 121-2.
6. Giles JA, Hudson E, Crow J, Williams D, Walker P. Colposcopic assessment of the accuracy of cervical cytologic screening. *Br Med J* 1988; 296: 1099.
7. Coppleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 953-8.

8. Diaz-Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid-based, thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 817-21.
9. Lee KR, Ashfaq R, Bridson GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 278-4.
10. Linder J, Zahniser D. ThinPrep Papanicolaou testing to reduce false-negative cervical cytology. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 139-44.
11. Roberts JM, Gurley AM, Thurloe JK, Bowditch R, Lavery CRA. Evaluation of the ThinPrep Pap test as an adjunct to the conventional Pap smear. *Med J Aust* 1997; 167: 466-9.
12. Campion MJ, diPaola FM, Franklin III EW. Cancer Research and Treatment Center, St. Joseph's Hospital of Atlanta: Cervicography: Screening tool or triage strategy. I prospective evaluation in cervical screening. Abstract: International Federation of Colposcopy and Cervical Pathology, Rome 1991.
13. August N. Cervicography for evaluating the "atypical" papanicolaou smear. *J Reprod Med* 1991; 36: 89-94.
14. Carozzi FM, Del Mistro A, Confortini M, Sani C, Puliti D, Trevisan R, et al. Reproducibility of HPV DNA testing by Hybrid capture 2 in a screening setting. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 716-21.
15. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072-9.
16. Fetherston WC. False negative cytology in invasive cancer of the cervix. *Clinic Obstet Gynecol* 1983; 26: 929.
17. Boon ME, de Graaff Guilloud JC, Rietveld WJ. Analysis of five sampling method for the preparation of cervical smears. *Acta Cytologica* 1989; 33: 843.
18. Boon ME, Kok LP. Neural network processing can provide means to catch errors that slip through human screening of pap smears. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 411.
19. Schneider DL, Burke L, Wright TC, Spitzer M, Chatterjee N, Wacholder S, et al. Can cervicography be improved? An evaluation with arbitrated cervicography interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 15-23.
20. Park DC, Cho SD, Lee SH, Kim TE, An WS, Nankoong SE, et al. The role of cervicography in the screening of cervical cancer in Korean women. *Korean J Obstet Gynecol* 1998; 41: 42-51.
21. Lee SK, Kim SY, Chung HW, Lee HH, Nam KH, Lee KH. The use of papanicolaou smear and cervicography in screening test of cervical cancer. *Korean J Obstet Gynecol* 1998; 41: 424-32.
22. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: Relative risk association of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 328-37.
23. Dol R. Implications of epidermological evidence for future progress. In: Peto R, Zür Hausen H, editors. *Viral Etiology of Cervical Cancer*. Cold Spring Harbor, N.Y.: Banbury Rep; 1986. p.21-321.
24. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 464-74.
25. Park TC, Kim CJ, Koh YM, Lee KH, Yoon JH, Kim JH, et al. Human papillomavirus genotyping by the DNA chip in the cervical neoplasia. *DNA Cell Biol* 2004; 23: 119-25.
26. Kim CJ, Jeong JK, Park M, Park TS, Park TC, Namkoong SE, et al. HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in Cervical neoplastic lesions. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 210-7.

The comparative evaluation of clinical screening in combined tests [cytology (ThinPrep[®]), HPV DNA test (Hybrid capture[®] II), cervicography] for uterine cervical cancer

Tae-Gyu Ahn, June-Sun Park, Sei-Jun Han

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Objective : Since the accuracy of Pap smear for cervical neoplasm has been questioned, a number of adjunctive tests have been developed. The purpose of this study was to evaluate which protocol is the most effective screening test among cervical cytology (ThinPrep[®]), HPV DNA test (Hybrid capture[®] II) and cervicography.

Methods : We chose 252 patients who were underwent the biopsy among 829 patients who visited our hospital for cervical cancer screening test. These 252 patients were engaged in this study simultaneously. They underwent triple combined test [cervical cytology (ThinPrep[®]), HPV DNA test (Hybrid capture[®] II), cervicography] and colposcopic-directed biopsy or biopsy on operation for diagnostic evaluation.

Results : The triple combined test showed a sensitivity of 96.0%, while double combined test [cervical cytology (ThinPrep[®]) + cervicography] showed a sensitivity of 89.0%, the other double combined test [cervical cytology (ThinPrep[®]) + HPV DNA test (Hybrid capture[®] II)] showed a sensitivity of 86.7%. Cervicography showed a specificity of 75.4% (highest among the single test), positive predictability of 89.8% (also highest).

Conclusion : The sensitivity of cervical cytology was markedly improved by combination with HPV DNA test and cervicography. So the triple combined tests which improved the high false negative rate of cervical cytology may be a new effective method as a cervical cancer screening test, if the effectiveness could be confirmed by mass screening study.

Key Words : Cervical cancer, Cervical cytology (ThinPrep[®]), HPV DNA test (Hybrid capture[®] II), Cervicography
