

# 자궁경부암 조기 검진을 위한 국내 사람유두종바이러스 검사의 유용성 검토



# 자궁경부암 조기 검진을 위한 국내 사람유두종바이러스 검사의 유용성 검토

2019. 12. 31.



## 주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB19-015-2)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 2019년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NECA-A-19-007)의 결과보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

## 연 구 진

### 연구책임자

민경진 고려대학교 안산병원 산부인과 교수

박지정 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 부연구위원

### 참여연구원 (※ 가나다 순)

강민주 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구원

김미선 강남차병원 산부인과 교수

송재운 고려대학교 안암병원 산부인과 교수

신소진 계명대학교 동산의료원 산부인과 교수

심승혁 건국대학교병원 산부인과 교수

오영택 고려대학교 구로병원 산부인과 교수

유현중 충남대학교병원 산부인과 교수

이마리아 서울대학교병원 산부인과 교수

이성종 가톨릭대학교 서울성모병원 산부인과 교수

이정운 연세대학교 세브란스병원 산부인과 교수

정근오 칠곡경북대학교병원 산부인과 교수

최민철 분당차병원 산부인과 교수

최철훈 삼성서울병원 산부인과 교수

## 차 례

요약문 .....	i
Executive Summary .....	iv
I. 서론 .....	1
1. 연구배경 .....	1
2. 연구의 필요성 .....	11
3. 연구 목적 .....	11
II. 연구방법 .....	12
1. 후향적 의무기록 조사 .....	12
III. 연구결과 .....	15
1. 자료수집 현황 .....	15
2. 연구대상자 특성 .....	16
3. 주요 연구결과 .....	19
IV. 고찰 및 결론 .....	26
1. 연구결과 요약 .....	26
2. 고찰 .....	27
3. 결론 및 제언 .....	30
V. 참고문헌 .....	31
VI. 부록 .....	33
1. 증례기록지 .....	33

## 표 차례

표 1. 2016년 주요 암종 발생자수 및 발생분율, 여자 .....	4
표 2. 일반 여성을 위한 자궁경부암 선별검사 가이드라인(미국) .....	6
표 3. HPV 검사의 국내 고시항목 .....	9
표 4. 참여 의료기관 .....	13
표 5. 병원별 모집현황 .....	15
표 6. HPV 검사 종류와 빈도수 .....	16
표 7. 모집된 환자의 기본적인 특성 .....	17
표 8. 환자군의 자궁경부 검사결과 .....	18
표 9. 자궁경부 세포검사로 조사한 민감도와 특이도 .....	19
표 10. CIN2 이상의 환자를 조기발견하기 위한 HPV 검사법들 간의 민감도와 특이도 .....	21
표 11. CIN3 이상의 환자를 조기발견하기 위한 HPV 검사법들 간의 민감도와 특이도 .....	22
표 12. CIN2 이상의 환자들을 조기발견하기 위한 자궁경부 세포검사와 HPV 검사를 통한 환자 분류 .....	24
표 13. CIN3 이상의 환자들을 조기발견하기 위한 자궁경부 세포검사와 HPV 검사를 통한 환자 분류 .....	25

## 그림 차례

그림 1. 고성능 현미경을 통해 본 사람유두종바이러스 .....	1
그림 2. 사람유두종바이러스와 자궁경부암 .....	2
그림 3. 자궁경부 세포검사(pap smear) .....	4
그림 4. 2015년, 국내 생산 HPV 검사법 종류 .....	10
그림 5. 연구 모식도 .....	13

## 요 약 문

### □ 연구 배경

사람유두종바이러스(human papilloma virus, HPV)는 자궁경부암의 주요 원인이며 암 발생의 위험도에 따라 고위험군과 저위험군으로 나뉜다. 고위험 유형은 대표적으로 16번과 18번이 있고 그 밖에도 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66번이 자궁경부암의 원인이다.

자궁경부 세포검사는 자궁경부암 선별검사의 일차적인 표준검사법으로, 간편하고 고등급 병변에서 비교적 정확하고 경제적 이득 등의 장점이 있어 현재까지 인정된 방법 중 가장 효과적인 선별검사 방법으로 알려져 있다. 하지만, 높은 위음성률과 낮은 민감도 등으로 인해 새로운 선별검사방법에 대한 필요성이 제기되고 있고 HPV 검사가 그 대표적인 예이다.

HPV 검사의 경우 현행 비급여로 분류되어 있어 건강보험심사평가원 청구자료에서는 실제 임상현장에서의 사용 현황 및 결과를 확인하기 어렵다. 따라서 국내 임상현장에서 사용되고 있는 환자자료를 구축하여 자궁경부암의 조기검진을 위한 HPV 검사의 임상적 유효성을 확인할 필요가 있다.

### □ 연구 목적

다양한 HPV 유형을 전체 고위험군, HPV 16/18을 중심으로 한 고위험군과 그 외 고위험군으로 구분하여 각 군에 따른 CIN2+ (cervical intraepithelial neoplasia) 진단율을 확인하고, HPV 검사결과를 자궁경부암 검진에 선별 적용할 수 있는지를 확인하고자 한다.

### □ 연구 방법

전국 13개 상급종합병원의 의무 기록을 후향적으로 수집하고 분석하였다. 해당하는 연구대상자, 수집한 자료 항목과 분석 방법은 아래와 같다.

#### 1) 연구대상자

- 2018.01.01.-2018.12.31. 동안 건강검진을 위해 전국 상급종합병원에 내원한 여성
- 자궁경부 세포검사와 사람유두종바이러스검사를 함께 시행한 여성
- 자궁경부 조직검사를 시행한 여성

2) 자료수집항목

- 나이, 키, 몸무게, 임신력, 분만력 등의 기본정보
- HPV 검사 기기 이름
- HPV 결과(유형)
- 자궁경부 세포검사결과, 자궁경부 조직검사결과

3) 분석방법

- HPV 검사 기기별 진단율 차이
- HPV 유형별 CIN2+ 진단율
- HPV 검사와 자궁경부 검사 혼용의 진단율

수집된 자료에 기초하여 HPV 검사 기기별, HPV 유형별 진단정확도를 산출하고, 자궁경부 세포검사와 HPV 검사 조합을 통한 최선의 선별전략을 확인하였다.

□ 연구 결과

- Cobas HPV 검사와 국내에서 시행되고 있는 다른 HPV 검사방법들 간의 CIN2+의 진단율에 차이는 없었다.
- 자궁경부 세포검사와 고위험 HPV 검사를 같이 시행하면 민감도와 특이도를 향상시킬 수 있다.

- I. Cobas HPV 검사와 다른 HPV 검사방법들 간의 CIN2+의 진단율에 차이는 없었다.
  - 1) Cobas HPV 16/18+으로 본 CIN2+의 민감도를 기준값으로 정의하였을 때, 다른 검사들과의 통계적 유의한 차이는 없었다.
- II. 자궁경부 세포검사에서 ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) 이상으로 본 CIN2+의 민감도는 95.1%, 특이도는 17.1% 이다.
  - 1) LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) 이상으로 본 CIN2+의 민감도는 74.5%, 특이도는 60.5% 이다.
  - 2) ASCUS 이상으로 본 CIN3+의 민감도는 95.1%, 특이도는 15.1% 이다.
- III. HPV 16/18 양성 소견으로 본 CIN2+의 민감도는 41.5%이고 특이도는 86.1% 이다.

IV. 전체 고위험군 HPV 양성 소견으로 본 CIN2+의 민감도는 95.4%이고 특이도는 27.0% 이다.

V. CIN2+의 병변을 찾기 위해 다음과 같은 환자 분류 전략을 수립할 수 있다.

- 1) 자궁경부 세포검사에 상관없이 고위험군 HPV 양성인 환자
  - 민감도 94.55%, 특이도 29.70%
- 2) 자궁경부 세포검사에서 LSIL 이상이거나 고위험군 HPV 양성인 환자
  - 민감도 98.64%, 특이도 20.59%
- 3) 자궁경부 세포검사에서 HSIL 이상이거나 고위험군 HPV 양성인 환자
  - 민감도 97.06%, 특이도 27.79%

## □ 결론 및 정책적 제언

기존의 자궁경부 세포검사 단독으로 자궁경부 상피내종양을 선별하는 것보다 HPV 검사를 동시에 시행하여 두 검사법의 단점을 보완하는 것이 민감도와 특이도의 측면에서 도움이 된다. 하지만, 아직까지는 HPV 검사 단독으로 자궁경부암 선별검사를 시행하는 것에는 한계가 있어 자궁경부 세포검사와 HPV 고위험군 검사를 같이 시행하는 것이 자궁경부암 조기 진단 측면에서 이득이고 또 안전한 방법이다.

따라서 자궁경부암 검진 전략에 HPV 검사를 포함시켜야하고, 아직까지는 HPV 검사가 기존의 자궁경부 세포검사를 대체할 수는 없다. 또한, 국내 실정에 맞는 안전하면서도 비용-효과적인 측면에서 이득이 있는 HPV 검사와 자궁경부 세포검사의 조합을 찾아내는 전향적인 연구가 필요하다.

## 주요어

사람유두종바이러스, 자궁경부암 검진 전략



## Executive Summary

### Usefulness of Human Papilloma Virus (HPV) Test Available in Korea for Cervical Cancer Screening

Kyung-Jin Min<sup>1</sup>, Ji Jeong Park<sup>2</sup>, Minjoo Kang<sup>2</sup>, Miseon Kim<sup>3</sup>,  
Jae Yun Song<sup>4</sup>, So Jin Shin<sup>5</sup>, Seung-Hyuk Shim<sup>6</sup>, Yung-Taek Ouh<sup>7</sup>,  
Heon Jong Yoo<sup>8</sup>, Maria Lee<sup>9</sup>, Sung-Jong Lee<sup>10</sup>, Jung-Yun Lee<sup>11</sup>,  
Gun Oh Chong<sup>12</sup>, Min Chul Choi<sup>13</sup>, Chel Hun Choi<sup>14</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University Ansan Hospital

<sup>2</sup> National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA)

<sup>3</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, CHA Gangnam Medical Center

<sup>4</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University Anam Hospital

<sup>5</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University Dongsan Medical Center

<sup>6</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Konkuk University Hospital

<sup>7</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University Guro Hospital

<sup>8</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Chung Nam National University Hospital

<sup>9</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Hospital

<sup>10</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, The Catholic University of Korea Seoul St. Mary's Hospital

<sup>11</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University Severance Hospital

<sup>12</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Kyungpook National University Chilgok Hospital

<sup>13</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, CHA Bundang Medical Center

<sup>14</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center

## □ Background

Human papillomavirus (HPV) is a major cause of cervical cancer and is divided into high and low risk groups according to the risk of cancer. The high-risk types are typically 16 and 18, and 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 66 are the causes of cervical cancer.

Cervical cytology is the first standard screening test for cervical cancer screening and is known as the most effective screening method among currently recognized methods because of its advantages such as simple and relatively accurate and optimal gain in high grade lesions. However, the need for a new screening method has been raised due to high false negative rate and low sensitivity, and HPV test could be a representative.

HPV testing is not included in Korean National Health Insurance Service

(KNHIS), so it is difficult to be analyzed the current status of use. Therefore, it is necessary to establish the clinical data of the HPV test for the early screening of cervical cancer by constructing the patient data used in the clinical field.

## □ Objective

The aim of this study was to assess the clinical value of hrHPV (High-risk human papillomavirus) genotyping as a supplemental triage strategy for cervical cancer screening compared with liquid-based cytology for cervical cancer screening in Korea.

## □ Methods

### 1) Study population

- Patients who visited the General Hospital for medical checkup in 2018.01.01.-2018.12.31.
- Patients who underwent cervical cytology and HPV test
- Patients who have undergone cervical biopsy

### 2) Data collection

- Basic characteristics including age, height, weight, pregnancy and labor
- HPV genotyping methods
- HPV genotyping (16/18 or others)
- Pap smear, pathologic finding

### 3) Triage strategies

- Difference of clinical value in HPV genotyping methods
- Difference of clinical value in HPV 16/18 with hrHPV
- Difference of clinical value in hrHPV HPV with cervical cytology

## □ Results

- There was no difference in diagnosis rate of CIN2+ between the Cobas HPV test and other HPV test methods.
- Combining cervical cytology and high-risk HPV testing can be cost-effective by improving sensitivity and specificity.

- I. There was no difference in the diagnosis rate of CIN2+ (cervical intraepithelial neoplasia) between the Cobas HPV test and other HPV test methods.
  - 1) When the sensitivity of CIN2+ was defined as the reference value with Cobas HPV 16/18+, there was no statistically significant difference from other tests.
  
- II.  $\geq$ ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance), CIN2+ has a sensitivity of 95.1% and a specificity of 17.1%.
  - 1) The sensitivity of CIN2+ of  $\geq$ LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) is 74.5% and the specificity is 60.5%.
  - 2) The sensitivity of CIN3+ of  $\geq$ ASCUS is 95.1% and the specificity is 15.1%.
  
- III. The HPV 16/18+ findings revealed that CIN2+ had a sensitivity of 41.5% and specificity of 86.1%.
  
- IV. Overall, hrHPV+ findings revealed a sensitivity of 95.4% and specificity of 27.0%.
  
- V. A patient classification strategy can be established to identify lesions CIN2+.
  - 1) HrHPV+ regardless of cervical cytology
    - Sensitivity 94.55%, specificity 29.70%
  - 2) Patients with  $\geq$ LSIL or hrHPV+ on cervical cytology
    - 98.64% sensitivity, 20.59% specificity
  - 3) Patients with  $\geq$ ASCUS or hrHPV+ on cervical cytology
    - Sensitivity 97.06%, specificity 27.79%

## □ Conclusions

Rather than screening for cervical epithelial tumors with conventional Pap smears, supplementation with HPV tests is helpful in terms of sensitivity and specificity. However, screening by HPV alone is still limited, so a combination of Pap smear and HPV high-risk testing is a cost-effective and safe method.

Therefore, HPV testing should be included in the early screening of cervical cancer, and so far, HPV testing cannot replace the Pap smear. In addition, a prospective study is needed to find a combining of hrHPV test and cervical cytology that can benefit from safety and cost-effectiveness.

## □ Acknowledgement

This Research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA) funded by the Ministry of Health and welfare (grant number NECA-A-19-007).

## Key words

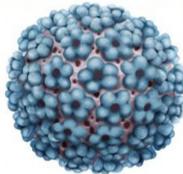
Human Papilloma Virus (HPV), Cervical Cancer Screening Strategy

## 1. 연구배경

### 1.1. 사람유두종바이러스(Human Papilloma Virus, HPV)<sup>1)2)</sup>

사람유두종바이러스(Human Papilloma Virus, 이하 HPV)는 피부 세포를 감염시키는 흔한 바이러스로 성적 접촉으로 전파된다. 국내에서는 인(체)유두종바이러스라고도 한다. 주로 여성의 질 안에 살면서, 생식기 암을 일으키는 바이러스현재 100여 가지의 종류가 알려져 있으며 발생의 위험도에 따라 고위험군과 저위험군으로 분류된다. 고위험 유형은 자궁경부암을 비롯한 여러암을 유발할 수 있는데, 대표적으로 HPV 16번과 18번이 있다. 국제보건기구(World Health Organization, WHO) 산하의 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)에 따르면 HPV 중 type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66번을 자궁경부암의 원인으로 규명하였고, 이 중 16번 유형을 1등급 발암 요인으로 분류하였다. 16형과 18형은 자궁경부암에서 발견되는 사람유두종바이러스의 약 70%를 차지하고 있다. 이들 고위험군 바이러스는 자궁경부암 외에도 외음부, 질, 성기, 항문, 편도선에서 발생하는 암과 관련이 있다. 저위험군 바이러스는 6형과 11형이 대표적이며 생식기 사마귀와 재발성 호흡기 유두종이 있다.

Human Papilloma Virus



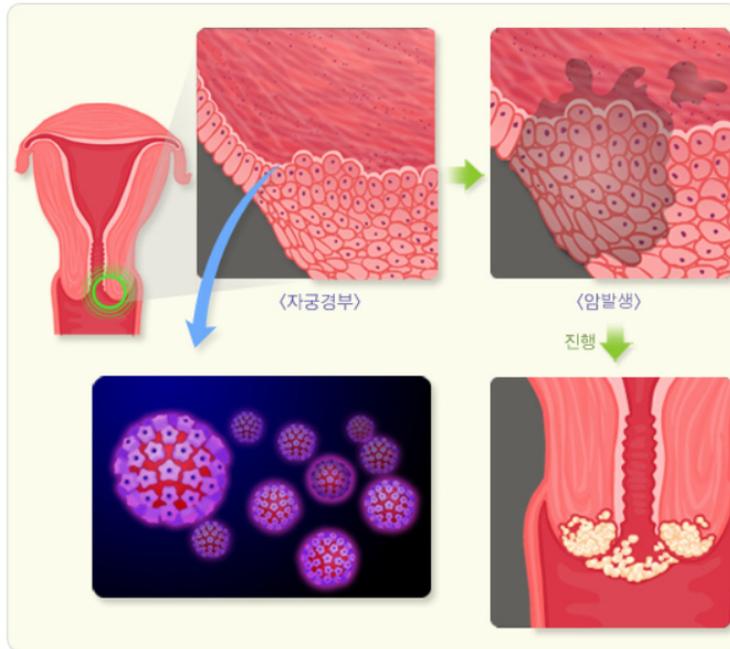
출처: photo credit: www.cmdrc.com

그림 1. 고성능 현미경을 통해 본 사람유두종바이러스

1) 질병관리본부 국가건강정보포털 <http://health.cdc.go.kr/health/HealthInfoArea/HealthInfo/View.do?idx=4000>

2) 질병관리본부 [https://www.cdc.gov/std/hpv/common/HPV\\_Korean\\_PRESS.PDF](https://www.cdc.gov/std/hpv/common/HPV_Korean_PRESS.PDF)

HPV는 정상적인 세포를 비정상이 되게 할 수 있으나 대부분의 경우, 신체는 HPV와 싸워 이기고 세포가 정상으로 돌아온다. 그러나 그렇지 않을 경우, HPV가 장기간에 걸쳐 세포를 암으로 변화시키며, HPV에 감염된 후 암으로 진행하기까지는 수 년이 걸리는 것으로 알려져 있다.



출처: 질병관리본부 국가건강정보포털

그림 2. 사람유두종바이러스와 자궁경부암

여성의 경우 HPV로 유발되는 가장 심각한 건강 문제는 자궁경부암이다. 선별검사를 통해 병에 걸리기 전 조기에 질병을 찾아낼 수 있다.

## 1.2. 자궁경부암과 선별검사<sup>3)4)</sup>

자궁경부암이란 자궁의 입구인 자궁경부에 발생하는 여성 생식기 암이다. 자궁경부암 중 주로 발병하는 암은 두 종류이다. 한 종류는 편평상피세포암(squamous cell carcinoma, SCC)으로 전체 자궁경부암의 약 80%를 차지하며, 다른 한 종류는 선암(adenocarcinoma)으로 10-20%를 차지한다.

자궁경부암은 전암성 병변인 자궁경부 상피내종양(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)의 단계를 거쳐서 암으로 발전하는데, 조기검진은 이 전암단계를 조기 진단함으로써 침윤성 자궁경부암의 예방을 가능하게 한다(이규완 등, 2012). WHO는 자궁경부암 검진 시행시 자궁경부암 발생률을 93% 감소시킬 수 있다고 보고하였으며(WHO, 2003), 실제 미국은 검진사업을 통해 발생률을 50% 감소시켰다(Flannelly G. 2010).

### 가. 자궁경부암의 개요

#### 1) 위험요인

자궁경부암은 사람유두종바이러스(Human Papilloma Virus, HPV) 감염을 비롯하여 생활요인과 환경요인 및 유전요인 등 여러 요인이 복합적으로 관여하여 발생한다. 사람 유두종바이러스는 매우 흔하게 감염되며, 감염되어도 특별한 증상이 없다. 대부분 특별한 치료 없이 낫는다. 이외 위험요인으로는 흡연, 인체면역결핍바이러스 감염, 클라미디아 감염, 과일과 채소의 섭취가 적은 식이, 장기간의 경구피임약 사용, 출산 횟수가 많은 경우이다.

#### 2) 국내 현황

2018년 12월에 발표된 중앙암등록본부 통계자료에 따르면, 2016년 여성에서 발생한 암 중 자궁경부암 발생자수는 3,566명(3.3%)으로 10만명당 13.9명의 조발생률로 나타나 7위를 차지하였다. 자궁경부암은 1999년 이후 지속적으로 감소하는 추세를 보이고 있다.<sup>5)</sup>

3) 국가암정보센터 <https://www.cancer.go.kr/>

4) 김윤희 등. 한국여성에서 자궁경부암 선별검사로서 자궁경부 세포진 검사와 사람유두종바이러스 검사의 경제성 분석. 한국보건의료연구원. 2013.

5) 중앙암등록본부. 2016년 국가암등록통계. 2019.

표 1. 2016년 주요 암종 발생자수 및 발생분율, 여자

(단위: 명, %, 명/10만 명)

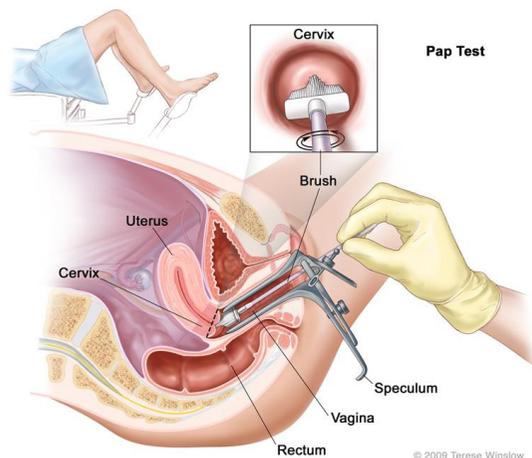
순위	암종	2016년			연령표준화 발생률	2015년		순위 변동
		발생자수 (명)	분율 (%)	조발생률		발생자수 (명)	분율 (%)	
1	유방	21,747	19.9	85	62.5	19,224	18.8	↑(+1)
2	갑상선	20,513	18.8	80.2	69.8	19,868	19.4	↓(-1)
3	대장	11,455	10.5	44.8	23.3	10,983	10.7	
4	위	9,995	9.2	39.1	22	9,688	9.5	
5	폐	7,990	7.3	31.2	15.8	7,339	7.2	
6	간	3,997	3.7	15.6	7.9	4,059	4.0	
7	<b>자궁경부</b>	<b>3,566</b>	<b>3.3</b>	<b>13.9</b>	<b>10.8</b>	<b>3,616</b>	<b>3.5</b>	
8	췌장	3,271	3	12.8	6.1	3,001	2.9	↑(+1)
9	담낭 및 기타담도	3,195	2.9	12.5	5.6	3,049	3.0	↓(-1)
10	자궁체부	2,771	2.5	10.8	7.5	2,422	2.4	↑(+1)

출처: 중앙암등록본부 보도자료. '암 유병자 총 174만 명 시대, 암생존율 계속 증가'(2018.12.27.)

## 나. 자궁경부암의 선별검사

### 1) 자궁경부 세포검사(pap smear test)

자궁경부 세포검사(pap smear)는 자궁경부나 질에서 떨어져 나온 세포를 현미경으로 관찰하여 비정상 세포유무를 관찰하는 검사이다. 골반 내진을 하여 작은 솔(brush)로 자궁경부의 세포를 문혀 유리 슬라이드에 퍼 바른 뒤 현미경으로 관찰한다. 검사방법에 따라 자궁경부질 세포진검사와 자궁경부 액상세포 검사가 있다.



출처: NCI (National Cancer Institute)

©2009 Terese Winslow U.S. Govt. has certain rights

그림 3. 자궁경부 세포검사(pap smear)

자궁경부 세포검사는 자궁경부암 선별검사의 일차적인 표준검사법으로 간편하고 고등급 병변에서는 비교적 정확하며 경제적 이득 등의 장점과 더불어 현재까지 인정된 방법 중 가장 효과적인 선별검사 방법으로 알려져 있다.

국가암검진권고안에 따르면 만 20세 이상 여성에게 3년 간격으로 자궁경부 세포검사를 권고하고 있다. 국가암검진권고안을 바탕으로 만 20세 이상 여성에게 2년 간격으로 자궁경부 세포검사를 실시하는 국가암검진사업을 하고 있으며, 무료이다. 자궁경부암 수검률은 2018년 37.3%로, 이는 자궁경부암으로 인한 사망률 및 유병률 감소에 많은 공헌을 하였다. 그러나 자궁경부 세포검사의 높은 위음성률과 낮은 민감도 등으로 인해 새로운 선별검사방법에 대한 필요성이 제기되고 있는 실정이다.

## 2) 사람유두종바이러스 검사(HPV test)<sup>6)</sup>

자궁경부암에서 사람유두종바이러스가 중요한 역할을 한다는 것이 증명되었기 때문에 사람유두종바이러스(HPV) 검사 또한 자궁경부암의 선별검사로도 사용할 수 있다. 해당 검사는 자궁경부 세포검사와 동일한 방법으로 자궁경부 세포를 채취하고, HPV 유전자 검사를 통해 HPV 감염 여부를 확인하며 어떤 유형의 HPV에 감염되었는지 유전자형까지 판별한다. HPV 검사는 고위험군 HPV를 검출하는 검사로 세포검사에서 이상이 나타나기 이전에 자궁경부암의 발병 가능성을 알아 낼 수 있는 검사이다.

HPV 검사에서 양성인 이유 하나만으로 자궁경부암 혹은 자궁경부 전암 병변이 발생하기 이전에 치료를 해야 하는가는 더 연구가 필요한 실정이다. 즉 고위험군 바이러스가 있다고 해서 암에 대한 지나친 걱정을 할 필요는 없다. 또한 검사 자체가 특수한 시약과 방법을 사용하기에 세포검사에 비하여 다소 비싼 단점이 있다. 그러나 세포검사 결과가 애매한 경우나 조기에 국소 치료 후의 경과 관찰을 할 때 또는 암검사의 정확도가 상당히 낮은 곳에서는 HPV 검사가 세포검사의 문제점을 보완하는 방법으로 그 효과가 있음이 입증되고 있다.

6) 대한산부인과학회 <https://www.ksog.org/public/index.php?sub=4&third=2>

### 1.3. 미국의 자궁경부암 조기 검진을 위한 선별검사

가. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology 권고안<sup>7)</sup>, USPSTF 권고안<sup>8)</sup>

#### 1) 자궁경부 세포검사(Cytology)

양질의 검진 시스템이 갖춰진 국가에서 자궁경부암의 발생률과 사망률을 감소시킨다. 그러나 자궁경부 세포검사는 위양성의 가능성이 높아 대부분의 비정상 결과는 자궁경부암과 관련성이 낮다.

#### 2) HPV 검사

고위험군 사람유두종바이러스(high-risk HPV)가 자궁경부암의 원인임을 확립된 사실이다. 자궁경부암 검진 전략에는 고위험군 HPV 검사만 포함되며, 저위험군 검사는 효용이 없다. HPV 검사는 세포검사와 비교 향후 5-15년 정도까지 CIN3+ 발생 가능성 예측 확률 증가하는 것으로 확인되었다. 자궁경부암 검진 전략에 고위험군 사람유두종바이러스(HPV) 검사를 추가한 경우 장점은 다음과 같다.

- CIN3+ 및 자궁경부암 진단율 상승
- 자궁경부암 검진 주기의 증가
- 검진 양성으로 인한 추가 내원과 검사의 감소
- 자궁경부암 검진 주기의 증가

표 2. 일반 여성을 위한 자궁경부암 선별검사 가이드라인(미국)

	American Cancer Society (ACS), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), and American Society for Clinical Pathology (ASCP) 2012	U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) 2018
검사시작 연령	21세	- 21세 권고(A recommendation) - 21세 미만 권고하지 않음 (D recommendation)

7) Saslow D et al. 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. J Low Genit Tract Dis. 2012 Jul;16(3):175-204.

8) U.S. Preventive Services Task Force. Cervical Cancer: Screening. 2018. available at <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/cervical-cancer-screening2>

	American Cancer Society (ACS), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), and American Society for Clinical Pathology (ASCP) 2012	U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) 2018
<b>선별검사 방법 및 주기</b>		
<b>세포검사</b>		
- 21-29세	매 3년마다	매 3년마다(A recommendation)
- 30-65세	매 3년마다	매 3년마다(A recommendation)
<b>HPV co-test</b>		
- 21-29세	30세 미만에서 사용하지 않는다	30세 미만에서 권장하지 않음 (D recommendation)
- 30-65세	매 5년마다; 선호하는 방법	선별검사 주기를 연장하고 싶은 경우, 5년마다 co-test는 옵션임 (A recommendation)
<b>일차 high-risk HPV test</b>	30-65세 여성의 경우, 대부분의 임상 환경 에서 HPV 단독 선별검사는 권장되지 않음	30-65세 여성의 경우, 매 5년마다 (A recommendation)

출처: CDC Cervical Cancer Screening Guidelines for Average-Risk Women

#### 나. Primary HPV screening 전략

HPV 검사의 유용성을 바탕으로 자궁경부암 검진 전략에서 HPV 검사를 먼저 시행하는 것에 대한 연구가 수행된 바 있다.

ATHENA 연구<sup>9)</sup>에서는 25세 이상 여성을 대상으로 HPV 검사를 먼저 시행하는 것이 효율적이며 검사 횟수도 감소시키는 것으로 나타났다. 비용효과 분석에서도 HPV 유전자 검사를 먼저 시행하는 것이 효과적이었다.<sup>10)</sup> 이런 연구 결과를 바탕으로 새로운 검진 전략 수립의 필요성이 대두되고 있다.

9) Wright TC, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015 Feb;136(2):189-97.

10) Wright T, et al. The budget impact of cervical cancer screening using HPV primary screening. *Am J Manag Care.* 2016 Mar 1;22(3):e95-105.

## 1.4. 국내 자궁경부암 검사 현황

### 가. 2015년 자궁경부암 검진 권고안<sup>11)</sup>

자궁경부 세포검사와 사람유두종바이러스(인유두종바이러스) 동시 검사가 자궁경부암 발생을 줄이는 효과가 있음을 확인하였다. 그러나 국내 자궁경부암 검진 권고안(민경진 등, 2015)에서는 사람유두종바이러스 검사 적극적 권고를 보류하였다.

또한 사람유두종바이러스 검사의 국내 정확도 변이가 심한 점을 감안하였을 때, 권고안 도출 과정에서 사람유두종바이러스 검사를 권고할 수 있을 것이냐에 대한 많은 논의가 이루어진바 있다. 국내에서 주로 시행하는, 여러 아형(subtype)을 보고하는 방식의 사람유두종바이러스 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 사람유두종바이러스 검사에 관련한 관리 정책과 보고 방식의 변화 방안 등이 필요하다는 의견을 반영하였다.

향후 사람유두종바이러스 선별검사를 단독으로 하였을 때의 효과와 위양성에 대한 위해가 증가하지 않는지 판단할 수 있는 추가적인 연구가 필요하며, 향후 추가적인 연구 확인을 통한 사람유두종바이러스 단독 검사를 이용한 검진의 이득과 위해를 재평가할 필요가 있다고 제언하였다.

### 나. HPV 검사의 급여현황

자궁경부암 검진을 위해 시행하는 HPV 검사의 경우 비급여로 분류되어, 사용 현황 및 국내 자료를 확인하기는 어려웠다.

건강보험심사평가원의 비급여진료비 정보에서도 해당 의료기술의 가격정보를 확인할 수 없었으나, 국내 일부 의료기관 홈페이지에 공개된 비용정보에 따르면 40,000~70,000원으로 확인되었다.

건강보험심사평가원의 고시항목에는 다음과 같은 비급여 항목들이 HPV 검사 항목으로 등재되어 있다.

11) 민경진 등. 자궁경부암 검진 권고안. J Korean Med Assoc 2015 May; 58(5): 398-407.

표 3. HPV 검사의 국내 고시항목

보험EDI코드	보험분류번호	행위명(한글)	행위명(영문)
C6031	나-595-2(가)주	사람유두종바이러스유전자형검사 [비드마이크로어레이법]	HPV Genotyping [Liquid Bead Microarray Test]
C6030	나-595-2(가)주	사람유두종바이러스유전자형검사 [피엔에이 마이크로어레이법]	HPV Genotyping [PNA Microarray Test]
C6032	나-595-2(다)	사람유두종바이러스유전자형검사 [인베이더법]	HPV Genotyping [Invader Technology]
C6033	나-595-2(라)	사람유두종바이러스유전자형검사 [실시간중합효소연쇄반응]	HPV Genotyping [Real-time PCR with probe Hybridization]
C6034	나-595-2(마)	사람유두종바이러스 유전자형검사 [중합효소연쇄반응-교잡반응법]	HPV Genotyping [PCR-Hybridization]
C6035	나-595-2(바)	사람유두종바이러스 유전자형검사 [중합효소연쇄반응]	Human Papillomavirus(HPV) Genotyping [Polymerase Chain Reaction]
CZ987	노-598머	사람유두종바이러스 E6/E7 mRNA검사 [Real-Time NASBA]	HPV E6/E7 mRNA [Real-time Nucleic Sequence-Based Amplication]

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털

### 다. 국내에서 상업적으로 이용가능한 HPV 검사법 종류

Poljak 등의 보고<sup>12)</sup>에 따르면, 2015년까지 국내 회사에서 생산되는 상업적으로 이용 가능한 HPV 검사법은 총 32가지이다.

종류	검사법 이름	회사명
hr-HPV DNA screening tests	Seeplex HPV4A ACE Screening	Seegene
	HPV-DNA Assay Kit	Tofema
	PapilloScreen	GeneMatrix Co.
	HPV Screen PCR Kit	BioCore
	Absolute HPV HR Test	BioSewoom
	Cancer Molecular Marker TEST	GoodGene
hr-HPV DNA screening tests with genotyping	AdvanSure HPV Screening real-time PCR	LGLS Diagnostics
HPV DNA full genotyping tests	REBA HPV-ID	Molecules and Diagnostics
	HPV Genotyping Lateral Flow Array	DiaProbe Inc.
	HPV Genotyping Chip	BioCore
	AdvanSure HPV GenoBlot Assay	LGLS Diagnostics
	PANA RealTyper HPV Kit	PANAGENE
	SuperFast HPV 12 Multiplex Real-time PCR Kit	Kogenebiotech
	Anyplex II HPV HR Detection	Seegene
	GeneTrack HPV DNA Chip	Genomic Tree
	PANArray HPV Genotyping Chip	PANAGENE
	HPVDNAChip	Biomedlab
	GG HPV Genotyping Chip	GoodGene
	BMT HPV 9G DNA Kit	Biometrix Technology
	BMT HPV Genotyping 9G Membrane Kit	Biometrix Technology
	MyHPV Chip	Mygene Co.
	GeneFinder HPV PCR Kit + GeneFinder HPV Liquid Beads MicroArray Genotyping Kit	Infopia
	PapilloTyper	GeneMatrix Co.
GTPlex HPV PyroSeq Test	Genomic Tree	
HPV DNA type- or group-specific genotyping tests	HPV 16/18 PCR kit	BioCore
	AdvanSure HPV 16/18 real-time PCR	LGLS Diagnostics
	AccuPower HPV16 & 18 Real-Time PCR Kit	Bioneer
	SuperFast HPV 16, 18, 6, 11 Multiplex Real-time PCR Kit	Kogenebiotech
	HPV 16/18 Real-Time PCR	BioCore
	STD 12 multiplex PCR kit	GoodGene
hr-HPV E6/E7 mRNA tests	CervicGen HPV RT-qDX	Optipharm
	CervicGen hTERT RT-qDX	Optipharm

그림 4. 2015년, 국내 생산 HPV 검사법 종류

12) Poljak M, et al. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. J Clin Virol. 2016 Mar;76 Suppl 1:S3-S13.

## 2. 연구의 필요성

사람유두종바이러스(HPV) 검사의 경우 비급여로 분류되어 있어 건강보험심사평가원의 자료에서 실제 임상 현장에서 사용 현황 및 결과 내용을 확인하기 어렵다. 또한 국내 의료 환경에서는 너무 다양한 HPV 검사가 시행되고 있고 보고하는 결과값들이 매우 상이하여 이들의 결과를 국내 자궁경부암 검진 전략에 포함시킬 수 있을지 단언하기 어렵다. 따라서 국내 임상현장에서 사용되고 있는 환자자료를 구축하여 자궁경부암의 조기검진을 위한 HPV 검사의 임상적 유효성을 확인할 필요가 있다.

## 3. 연구 목적

검사법에 따라 보고되는 유형이 다양한 HPV 결과값을 대규모 연구를 통해 효과가 입증된 Cobas 검사법에서 규정한 고위험군 HPV를 기준으로 하여 전체 고위험군, HPV 16/18과 그 외 고위험군으로 구분하여 각 군에 따른 CIN2+ 진단율을 확인하고, HPV 검사결과를 자궁경부암 검진에 선별 적용할 수 있는지를 확인하고자 한다.

# II

## 연구방법

### 1. 후향적 의무기록 조사

#### 1.1. 연구대상자

##### 가. 예상 등록건수

GLOBOCAN (2018)과 Ting 등(2010)의 연구에 따르면 CIN2+의 발생률은 100,000명당 1,400명 정도로 추정된다. 또한, Jun 등(2016)의 국내 연구에 따르면 2014년 병원 당 1개월에 9.5건의 원추절제술을 시행한다고 할 수 있다.

위 내용을 바탕으로 최소 1,400명 이상의 환자 정보를 수집할 계획으로 연구를 시작하였다.

##### 나. 연구대상자 선별 기준

2018.01.01.~2018.12.31. 동안 건강검진을 위해 전국 상급종합병원에 내원한 여성 중 자궁경부암 국가암검진에 포함되는 연령인 20-74세로 한정하고 자궁경부 세포검사와 사람유두종바이러스(HPV) 검사를 함께 시행한 여성을 선별하였다. 각 상급종합병원에서 시행한 검사의 종류는 무관한 것으로 결정하였으며 일반적으로 각 상급종합병원에 전원 되었을 때는 자궁경부 세포검사와 사람유두종바이러스 검사를 다시 시행하지 않는다는 점을 고려하여 각 상급종합병원에서 시행한 자료가 없는 경우 가장 최근에 시행한 결과 값을 확인하는 것으로 하였다.

현재 국내 진료권고안에 따라 비정상 자궁경부 세포검사 결과로 자궁경부 조직검사를 시행한 여성을 선정 대상으로 결정하였고 질에서 시행하는 세포검사를 배제하기 위해 자궁경부가 있는 여성(부분자궁절제술을 시행한 여성도 포함)으로 대상을 한정하였다.

위 내용에 따라 진행한 연구 모식도는 그림 5와 같다.

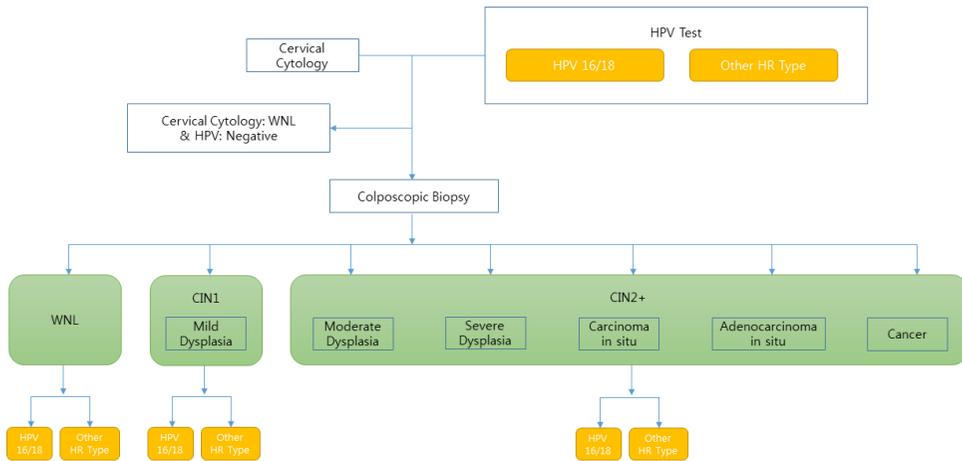


그림 5. 연구 모식도

다. 자료원

국내 각 지역의 대표성을 얻고 각 지역마다 사용하는 사람유두종바이러스 검사법의 분포가 다를 수 있으며 각 지역 별로 발견되는 HPV 유형이 조금씩 다르다는 이전 보고를 근거로 하여 전국 13개 상급종합병원을 대상으로 후향적 환자등록자료 구축하였으며 대한부인종양연구회 (Korean Gynecologic Oncology Group, KGOG)에 참여하고 있는 의료진을 대상으로 참여 여부를 확인하였고 최종 참여하고 자료를 제공한 의료기관의 명단과 지역은 표 4와 같았다.

표 4. 참여 의료기관

#	소속	지역
1	가톨릭대학교 서울성모병원	서울
2	강남차병원	
3	건국대학교병원	
4	고려대학교 구로병원	
5	고려대학교 안암병원	
6	삼성서울병원	
7	서울대학교병원	
8	연세대학교 세브란스병원	
9	고려대학교 안산병원	경기
10	분당차병원	
11	충남대학교병원	충남
12	계명대학교 동산의료원	대구
13	칠곡경북대학교병원	경북

## 1.2. 자료수집 항목

### 가. 기본 정보

수집하는 증례의 나이, 키, 몸무게, 임신력/분만력, 병원명, 거주지역을 기본 정보로 수집하였다.

### 나. 검사 결과 정보

검사 결과의 정보는 자궁경부 세포검사의 경우 검사 시행 방법(액상세포검사 또는 전통적 세포진검사)과 각 검사의 결과값들을 확인하였다.

사람유두종바이러스 검사의 경우 각 검사법들의 상품명과 검사 결과, 검사 일시를 확인하였다.

마지막으로 자궁경부 조직검사의 경우 현재 진료 환경에서 Dysplasia 명명법과, CIN 명명법, 2-tier 명명법이 혼재되어 사용하고 있다는 점을 고려하여 각 결과지에 보고된 내용 그대로 수집한 후 최종 내용 확인 과정에서 최종 확인하기로 하였다.

## 1.3. 분석방법

### 가. HPV 유전자형 검사법 조사

각 병원별 검사법의 종류를 분석하여 각 검사법 별로 검사법별로 CIN2+ 병변의 예측치에 차이가 있는지 보기 위해 민감도, 특이도, 양성예측치, 음성예측치를 구하였다.

### 나. HPV 유형별 CIN2+ 진단을 확인

HPV 유형을 기준 검사법으로 삼은 Cobas 검사에서 규정하고 있는 것에 따라 고위험군 HPV 유형을 규정하였으며 고위험군 유전자형 전체를 대상으로 하는 경우와 HPV 16/18과 그 외 고위험군으로 구분하여 각 검사법들의 CIN2+ 병변의 진단율을 확인하고자 하였다.

### 다. HPV 검사와 자궁경부 세포검사의 조합을 통한 CIN2+ 진단을 확인

향후 자궁경부암 선별검사 전략에 국내 HPV 검사법이 포함될 경우를 대비하여 HPV 검사와 자궁경부 세포검사 결과의 조합을 통한 CIN2+ 병변의 진단율을 확인하고자 하였다.

# III

## 연구결과

### 1. 자료수집 현황

#### 1.1. 병원별 모집 현황

전국적인 HPV 검사 사용 현황을 파악하기 위해 최대한 각 지역의 대표 상급종합병원을 선정하려고 노력하였으며 참여 의사를 밝힌 13개 상급종합병원에서 수집된 증례 수는 표 5와 같다.

표 5. 병원별 모집현황

병원명	환자 수
강남차병원	675
건국대학교병원	235
계명대학교 동산병원	97
고려대학교 구로병원	355
고려대학교 안산병원	196
고려대학교 안암병원	154
분당 차병원	563
삼성서울병원	240
서울대학교병원	388
서울성모병원	590
신촌세브란스병원	81
충남대학교 병원	125
칠곡경북대학교 병원	99
<b>총 환자수</b>	<b>3,798</b>

## 2. 연구대상자 특성

### 2.1. HPV 검사 방법

검사 방법은 총 9가지로 조사되었다. 가장 많은 것은 Seegene사의 Anyplex II로 전체 검사의 35.8%를 차지하였다. 그 다음으로 Roche사의 Cobas가 18.5%로 두 번째로 많았다. 그 다음으로 HPV PANA realtyper kit (11.6%), Genefinder HPV LBMA (11.4%) 순이었다.

표 6. HPV 검사 종류와 빈도수

검사명	환자 수 (%)
Seegene Anyplex II HPV HR Detection	1,358 (35.8)
Roche Cobas	701 (18.5)
HPV PANA realtyper Kit	439 (11.6)
HPV LBMA (Genefinder)	432 (11.4)
HPV mass spectrometry	396 (10.4)
Abbott realtime high-risk HPV assay	203 (5.3)
Bio-Rad CFX96	125 (3.3)
모름	116 (3.1)
RFMP HPV genotyping test	20 (0.5)
Hybrid capture 2 high risk HPV	8 (0.2)
<b>총합</b>	<b>3,798 (100.0)</b>

### 2.2. 연구대상자의 기본 특성

연구대상자는 전체 3,798명이었으며 이 대상자는 모두 병원에 방문하여 자궁경부 조직 검사를 시행받았다. 연구대상자의 평균 나이는 42세였으며 미분만부는 1,109명(29.2%)이었다. 자궁경부세포검사는 액상세포검사를 시행받은 대상자가 3,375명(88.9%) 이었고 재래식 세포검사는 289명(7.6%)이 시행받았다.

표 7. 모집된 환자의 기본적인 특성

환자 특성	환자 수(총 3,798명)
나이(세)	42.66±13.16 (19-88)
키(cm)	159.69±5.9 (135-179)
체중(kg)	57.26±8.97 (32.9-130.3)
<b>임신력(회수)</b>	
0	970 (25.5%)
1	1,312 (34.5%)
2	398 (10.5%)
3 이상	436 (11.5%)
모름	682 (18.0%)
<b>분만력(회수)</b>	
0	1,109 (29.2%)
1	1,251 (32.9%)
2	576 (15.2%)
3 이상	179 (4.71%)
모름	683 (18.0%)
<b>자궁경부세포검사방법</b>	
액상세포검사	3,375 (88.9%)
재래식세포검사	289 (7.6%)
모름	134 (3.5%)

평균값±표준편차

등록된 대상자의 자궁경부 세포검사결과 정상인 대상자는 495명(13.0%)이었고, 비정상 중에는 비정형 편평상피세포(atypical squamous cells of undetermined significance, 이하 ASCUS)가 1,390명(36.6%)으로 가장 많았다. 저등급 상피내 병변(low-grade squamous intraepithelial lesions, 이하 LSIL)은 792명(20.9%), 고등급 상피내 병변(high-grade squamous intraepithelial lesions, 이하 HSIL)은 593명(15.6%)이었으며, 편평세포암종(squamous cell carcinoma, 이하 SCC)도 46명(1.2%)이 등록되었다. 자궁경부 조직검사 결과 정상인 사람이 1,355명(35.7%)으로 가장 많이 나타났다. 그 다음으로 자궁경부 상피내 종양(cervical intraepithelial neoplasia, 이하 CIN)이 CIN1(1,049명, 27.6%), CIN3(602명, 15.9%), CIN2(488명, 12.8%)순이었고 SCC도 128명(3.4%)에서 발견되었다. HPV 검사법들마다 검사하는 유전형의 정보가 다르기 때문에 이번 분석에서는 Roche의 Cobas 검사에 포함된 hrHPV (High-risk human papillomavirus)만을 hrHPV로 정의하였다. hrHPV가 양성인 사람은 3,085명(81.2%)이었고 그 중에서 HPV

16, 18번 중에 한 개 이상이 양성인 환자는 913명(24.0%)이었으며, 고위험 HPV에 양성 이지만 16, 18번을 제외한 다른 고위험군에 양성인 환자는 2,172명(57.2%)이었다.

표 8. 환자군의 자궁경부 검사결과

검사결과	환자 수(총 3,798명)
<b>자궁경부 세포검사결과</b>	
정상	495 (13.0%)
ASCUS	1,390 (36.6%)
ASC-H	380 (10.0%)
LSIL	792 (20.9%)
HSIL	593 (15.6%)
AGC	79 (2.1%)
SCC	46 (1.2%)
Adenocarcinoma	23 (0.6%)
<b>조직검사결과</b>	
정상	1,355 (35.7%)
CIN1	1,049 (27.6%)
CIN2	488 (12.8%)
CIN3	602 (15.9%)
CIS	154 (4.1%)
AIS	22 (0.6%)
SCC	128 (3.4%)
<b>HPV 검사결과</b>	
HPV 16/18+	913 (24.0%)
hrHPV others <sup>1)</sup>	2,172 (57.2%)
hrHPV-	713 (18.8%)

1) HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68번

AGC, atypical glandular cell; AIS, Adeno-carcinoma in situ; ASC-H: atypical squamous cells, cannot exclude HSIL; ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CIS, Carcinoma In Situ; HPV, human papillomavirus; HR, high risk; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesions; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesions; SCC, squamous cell carcinoma

### 3. 주요 연구결과

#### 3.1. 자궁경부 세포검사

자궁경부상피내종양 2등급 이상(CIN2+)을 발견하는 검사로 자궁경부 세포검사 상에서 ASCUS 이상으로 보면 민감도는 95.1% (95% 신뢰구간 93.8-96.1), 특이도는 17.1% (15.7-18.7)였다. LSIL 이상으로 보면 민감도는 74.5% (72.1-76.7)로 감소하지만 특이도는 60.5% (58.5-62.5)로 증가하였다.

자궁경부 상피내종양 3등급 이상(CIN3+)을 결과값으로 두면 ASCUS 이상에서 민감도는 95.1% (93.5-96.5), 특이도는 15.1% (13.8-16.5)였으며, LSIL 이상에서는 민감도 79.4% (76.6-82.0), 특이도는 56.2% (54.3-58.0)였다.

표 9. 자궁경부 세포검사로 조사한 민감도와 특이도

	민감도		특이도	
	n/N (%)	95% CI	n/N (%)	95% CI
<b>CIN2+</b>				
ASCUS	1,325/1,394 (95.1)	93.8-96.1	412/2,404 (17.1)	15.7-18.7
LSIL	1,038/1,394 (74.5)	72.1-76.7	1,455/2,404 (60.5)	58.5-62.5
<b>CIN3+</b>				
ASCUS	862/906 (95.1)	93.5-96.5	437/2,892 (15.1)	13.8-16.5
LSIL	719/906 (79.4)	76.6-82.0	1,624/2,892 (56.2)	54.3-58.0

ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance; CI, confidence interval; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesions

#### 3.2. HPV 검사

사람유두종바이러스의 유전자형을 검사하는 검사방법은 9가지로 조사되었지만 RFMP HPV genotyping test와 hybrid capture 2 high risk HPV는 환자수가 적어 통계적 분석이 어려워 제외하였다. Cobas 검사법의 HPV 16/18을 검출하는 것을 표준값으로 두고 Cobas의 모든 고위험군 HPV를 검사하는 방법과 비교하였다. 또한 다른 검사방법과도 자궁경부 상피내종양을 검출하는 것에 대한 민감도와 특이도를 비교하였다.

### 가. HPV 16/18 양성(표 10, 11)

각 검사법별로 2등급 병변 이상에 대한 민감도와 특이도를 분석하였다. 검사간의 차이를 분석하기 위해 Cobas의 16/18 양성을 기준값(COM)으로 정의하였다. 전체 환자에 대한 HPV 16/18 양성 소견으로 본 민감도는 41.5% (38.9-44.1)였고, 기준으로 삼은 Cobas는 46.6% (39.8-53.4)였다. Anyplex II (39.8%, p=0.109), Abbott realtime PCR (38.6%, p=0.271), Genefinder (41.3%, p=0.312), mass spectrometry (37.7%, p=0.072), PANA realtime kit (45.6%, p=0.917), Bio-Rad CFX96 (38.3%, p=0.191)로 검사간 민감도의 차이는 없었다. 특이도는 전체 환자에서 86.1% (84.6-87.4)였다. 특이도 또한, 검사법 별로 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

### 나. 전체 고위험군 HPV 양성(16, 18형을 포함하는 모든 고위험군)

전체 환자에 대한 고위험군 HPV 양성 소견으로 본 민감도는 95.4% (94.2-96.5)였다. CIN2+에 대한 Cobas의 hrHPV+의 민감도는 88.6% (83.6-92.5)였다. Anyplex II는 96.9%, Abbott realtime PCR은 91.4%, Genefinder는 95.5%, PANA realtime kit는 96.3%, Bio-Rad CFX96는 95.3%로 민감도는 모든 검사에서 우수하였다. 하지만 특이도는 전체로 보면 27.0%를 보였다.

표 10. CIN2 이상의 환자를 조기발견하기 위한 HPV 검사법들 간의 민감도와 특이도

CIN2+ 선별전략 (HPV 검사법)	HPV 유형	민감도			특이도		
		환자수/총환자수 (%)	95% 신뢰구간	p-value	환자수/총환자수 (%)	95% 신뢰구간	p-value
전체	HPV 16/18	578/1,394 (41.5)	38.9-44.1		2,069/2,404 (86.1)	84.6-87.4	
	HPV 16/18+OTHERS	1,330/1,394 (95.4)	94.2-96.5		649/2,404 (27.0)	25.2-28.8	
Cobas	HPV 16/18	102/219 (46.6)	39.8-53.4	기준값	407/482 (84.4)	80.9-87.6	기준값
	HPV 16/18+OTHERS	194/219 (88.6)	83.6-92.5	<.0001	202/482 (41.9)	37.5-46.5	<.0001
Anyplex II	HPV 16/18	168/422 (39.8)	35.1-44.7	0.1093	811/936 (86.7)	84.3-88.8	0.2605
	HPV 16/18+OTHERS	409/422 (96.9)	94.8-98.4	<.0001	251/936 (26.8)	24.0-29.8	<.0001
Abbott realtime	HPV 16/18	27/70 (38.6)	27.2-51.0	0.2705	121/133 (91.0)	84.8-95.3	0.0669
	HPV 16/18+OTHERS	64/70 (91.4)	82.3-96.8	<.0001	67/133 (50.4)	41.6-59.2	<.0001
Genefinder	HPV 16/18	74/179 (41.3)	34.1-48.9	0.3116	214/253 (84.6)	79.5-88.8	0.9588
	HPV 16/18+OTHERS	171/179 (95.5)	91.4-98.1	<.0001	47/253 (18.6)	14.0-23.9	<.0001
mass spectrometry	HPV 16/18	72/191 (37.7)	30.8-45.0	0.0724	176/205 (85.9)	80.3-90.3	0.7273
	HPV 16/18+OTHERS	-					
PANA	HPV 16/18	73/160 (45.6)	37.7-53.7	0.917	245/279 (87.8)	83.4-91.4	0.2375
	HPV 16/18+OTHERS	154/160 (96.3)	92.0-98.6	<.0001	73/279 (26.2)	21.1-31.7	<.0001
Bio-rad CFX96	HPV 16/18	41/107 (38.3)	29.1-48.2	0.191	15/18 (83.3)	58.6-96.4	0.751
	HPV 16/18+OTHERS	102/107 (95.3)	89.4-98.5	<.0001	2/18 (11.1)	1.4-34.7	<.0001

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus

표 11. CIN3 이상의 환자를 조기발견하기 위한 HPV 검사법들 간의 민감도와 특이도

CIN3+ 선별전략 (HPV 검사법)	HPV 유형	민감도			특이도		
		환자수/총환자수 (%)	95% 신뢰구간	p-value	환자수/총환자수(%)	95% 신뢰구간	p-value
전체	HPV16/18	436/906 (48.1)	44.8-51.4		2,415/2,892 (83.5)	82.1-84.8	
	HPV16/18+OTHERS	863/906 (95.3)	93.7-96.5		670/2,892 (23.2)	21.6-24.8	
Cobas	HPV16/18	84/155 (54.2)	46.0-62.2	기준값	453/546 (83.0)	79.6-86.0	기준값
	HPV16/18+OTHERS	138/155 (89.0)	83.0-93.5	<.0001	210/546 (38.5)	34.4-42.7	<.0001
Anyplex II	HPV16/18	133/267 (49.8)	43.7-56.0	0.4194	931/1,091 (85.3)	83.1-87.4	0.2181
	HPV16/18+OTHERS	260/267 (97.4)	94.7-98.9	<.0001	257/1,091 (23.6)	21.1-26.2	<.0001
Abbott realtime	HPV16/18	21/52 (40.4)	27.0-54.9	0.1088	133/151 (88.1)	81.8-92.8	0.1662
	HPV16/18+OTHERS	46/52 (88.5)	76.6-95.7	<.0001	67/151 (44.4)	36.3-52.7	<.0001
Genefinder	HPV16/18	57/116 (49.1)	39.7-58.6	0.4613	260/316 (82.3)	77.6-86.3	0.8518
	HPV16/18+OTHERS	110/116 (94.8)	89.1-98.1	<.0001	49/316 (15.5)	11.7-20.0	<.0001
mass spectrometry	HPV16/18	44/106 (41.5)	32.0-51.5	0.0584	233/290 (80.3)	75.3-84.8	0.3455
	HPV16/18+OTHERS						
PANA	HPV16/18	53/108 (49.1)	39.3-58.9	0.4525	277/331 (83.7)	79.3-87.5	0.8521
	HPV16/18+OTHERS	104/108 (96.3)	90.8-99.0	<.0001	75/331 (22.7)	18.3-27.6	<.0001
Bio-rad CFX96	HPV16/18	30/72 (41.7)	30.2-53.9	0.0881	39/53 (73.6)	59.7-84.7	0.0931
	HPV16/18+OTHERS	69/72 (95.8)	88.3-99.1	<.0001	4/53 (7.6)	2.1-18.2	<.0001

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus

**다. 자궁경부 세포검사와 hrHPV 검사의 조합(표 12, 13)**

현재 자궁경부 세포검사 단독검사의 단점을 보완하기 위해 자궁경부 세포검사와 고위험군 HPV 검사의 조합을 통해 가장 최선의 CIN2+ 병변을 찾기 위한 분류 전략을 수립하였다. 기준값은 자궁경부 세포검사에서 ASCUS 이상의 병변으로 하였는데 민감도는 95.05%, 특이도는 17.14%, 양성예측치는 39.95%, 음성예측치는 85.65%였다.

음성예측치가 90% 이상인 조합 중에서 민감도와 특이도가  $\geq$ ASCUS 보다 높은 조합을 찾으면 다음과 같은 세 가지 조합이 선별되었다(표 12).

- 1) 자궁경부세포검사에 상관없이 고위험군 HPV 양성인 환자
  - 민감도 94.55%, 특이도 29.70%
- 2) 자궁경부세포검사에서 LSIL 이상이거나 고위험군 HPV 양성인 환자
  - 민감도 98.64%, 특이도 20.59%
- 3) 자궁경부세포검사에서 HSIL 이상이거나 고위험군 HPV 양성인 환자
  - 민감도 97.06%, 특이도 27.79%

이 중에서 특이도가 가장 높은 조합은 HSIL 이상이거나 고위험군 HPV 양성인 환자이다. 이렇게 세 조합은 CIN3+의 병변을 선별하는 전략에서도 같은 결과를 보였다(표 13).

또한,  $\geq$ ASCUS의 경우 CIN2+ 병변에 대한 양성예측치가 39.95% (38.27-41.64), 음성예측치가 85.65% (82.20-88.66)였던 것과 비교하여, 고위험 HPV 검사를 추가하면  $\geq$ ASCUS or HPV 16/18+의 양성예측치 및 음성예측치는 각각 39.96% (38.31-41.63), 90.8% (87.54-93.44)였으며,  $\geq$ ASCUS and hrHPV의 양성예측치 및 음성예측치는 각각 46.06% (44.17-47.95)과 87.11% (84.96-89.06)로 나와 선별검사에 HPV 검사를 추가하였을 때 자궁경부암 조기 발견율을 증가시킬 수 있을 것으로 판단되었다.

표 12. CIN2 이상의 환자들을 조기발견하기 위한 자궁경부 세포검사와 HPV 검사를 통한 환자 분류

CIN2+ 선별전략	민감도		특이도		양성예측치		음성예측치	
	%	p-value	%	p-value	%	p-value	%	p-value
<b>자궁경부 세포검사 단독</b>								
≥ASCUS	95.05	기준값	17.14	기준값	39.95	기준값	85.65	기준값
≥LSIL	74.46	<0.0001	60.52	<0.0001	52.24	<0.0001	80.34	0.0082
≥HSIL	41.54	<0.0001	93.26	<0.0001	78.14	<0.0001	73.34	<0.0001
<b>HPV 검사 단독</b>								
HPV 16/18+	41.5	<0.0001	86.1	<0.0001	63.24	<0.0001	71.71	<0.0001
hrHPV+	<b>95.4</b>	<b>0.609</b>	<b>27.0</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>43.82</b>	<b>0.0018</b>	<b>90.38</b>	<b>0.011</b>
<b>자궁경부 세포검사 &amp; HPV 검사 병용</b>								
≥ASCUS and HPV 16/18+	39.17	<0.0001	87.98	<0.0001	65.39	<0.0001	71.38	<0.0001
≥ASCUS or HPV 16/18+	97.35	0.002	15.18	0.0715	39.96	0.9913	90.8	0.022
≥ASCUS and hrHPV+	90.1	<0.0001	38.81	<0.0001	46.06	<0.0001	87.11	0.4675
≥ASCUS or hrHPV+	99.5	<0.0001	8.03	<0.0001	38.55	0.2368	96.5	<0.0001
≥LSIL and HPV 16/18+	31.71	<0.0001	94.43	<0.0001	76.74	<0.0001	70.45	<0.0001
≥LSIL or HPV 16/18+	84.22	<0.0001	52.12	<0.0001	50.39	<0.0001	85.06	0.8244
≥LSIL and hrHPV+	70.37	<0.0001	69.63	<0.0001	57.33	<0.0001	80.21	0.0053
<b>≥LSIL or hrHPV+</b>	<b>98.64</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>20.59</b>	<b>0.0025</b>	<b>41.87</b>	<b>0.1148</b>	<b>96.3</b>	<b>&lt;0.0001</b>
≥HSIL and HPV 16/18+	19.23	<0.0001	98.46	<0.0001	87.87	<0.0001	67.76	<0.0001
≥HSIL or HPV 16/18+	63.77	<0.0001	80.82	<0.0001	65.85	<0.0001	79.37	0.0013
≥HSIL and hrHPV+	39.02	<0.0001	95.17	<0.0001	82.42	<0.0001	72.91	<0.0001
<b>≥HSIL or hrHPV+</b>	<b>97.06</b>	<b>0.0083</b>	<b>27.79</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>43.80</b>	<b>0.0018</b>	<b>94.22</b>	<b>&lt;0.0001</b>

ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus; hr, high risk; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesions; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesions

표 13. CIN3 이상의 환자들을 조기발견하기 위한 자궁경부 세포검사와 HPV 검사를 통한 환자 분류

CIN3+ 선별전략	민감도		특이도		양성예측치		음성예측치	
	%	p-value	%	p-value	%	p-value	%	p-value
<b>자궁경부 세포검사 단독</b>								
≥ASCUS	95.14	기준값	15.11	기준값	25.99	기준값	90.85	기준값
≥LSIL	79.36	<0.0001	56.15	<0.0001	36.19	<0.0001	89.67	0.4957
≥HSIL	52.21	<0.0001	90.73	<0.0001	63.83	<0.0001	85.84	0.0025
<b>HPV 검사 단독</b>								
HPV 16/18+	48.1	<0.0001	83.5	<0.0001	47.7	<0.0001	83.7	<0.0001
hrHPV+	<b>95.3</b>	<b>0.7484</b>	<b>23.2</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>28.52</b>	<b>0.0237</b>	<b>93.92</b>	<b>0.0446</b>
<b>자궁경부 세포검사 &amp; HPV 검사 병용</b>								
≥ASCUS and HPV 16/18+	45.81	<0.0001	85.48	<0.0001	49.7	<0.0001	83.43	<0.0001
≥ASCUS or HPV 16/18+	97.46	0.0122	13.11	0.0313	26	0.9897	94.28	0.0568
≥ASCUS and hrHPV+	90.51	0.0002	34.06	<0.0001	30.07	0.0004	91.97	0.4882
≥ASCUS or hrHPV+	99.34	<0.0001	6.71	<0.0001	25.01	0.3621	97	0.0036
≥LSIL and HPV 16/18+	38.63	<0.0001	92.19	<0.0001	60.76	<0.0001	82.74	<0.0001
≥LSIL or HPV 16/18+	88.85	<0.0001	47.44	<0.0001	34.62	<0.0001	93.14	0.1085
≥LSIL and hrHPV+	75.28	<0.0001	64.42	<0.0001	39.86	<0.0001	89.27	0.322
<b>≥LSIL or hrHPV+</b>	<b>98.79</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>17.39</b>	<b>0.0205</b>	<b>27.25</b>	<b>0.2535</b>	<b>97.86</b>	<b>&lt;0.0001</b>
≥HSIL and HPV 16/18+	25.72	<0.0001	97.51	<0.0001	76.39	<0.0001	80.73	<0.0001
≥HSIL or HPV 16/18+	74.61	<0.0001	76.69	<0.0001	50.07	<0.0001	90.6	0.9318
≥HSIL and hrHPV+	49.23	<0.0001	92.6	<0.0001	67.58	<0.0001	85.34	0.0009
<b>≥HSIL or hrHPV+</b>	<b>97.68</b>	<b>0.0051</b>	<b>23.79</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>28.65</b>	<b>0.017</b>	<b>97.04</b>	<b>&lt;0.0001</b>

ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus; hr, high risk; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesions; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesions

# IV

## 고찰 및 결론

### 1. 연구결과 요약

#### 1.1. HPV 검사 방법 간의 차이

HPV 검사는 CIN2 이상(CIN2+)의 병변이나 CIN3 이상(CIN3+)의 병변을 조기 발견 하는데 있어서 현재 국내에는 다양한 회사의 제품이 사용되고 있다.<sup>13)</sup> 이번 연구에서 조사한 바에 따르면 9개의 검사법이 사용되는 것으로 확인되었고 통계적 분석이 가능한 것은 7종류였다. Cobas 검사를 기준으로 하고 Cobas 검사에 포함된 고위험군 HPV만을 고위험군으로 정의하였을 때 나머지 6종류(Anyplex II, Abbott realtime, Genefinder, mass spectrometry, PANA, Bio-rad CFX96)의 검사법들과의 민감도나 특이도에서 유의한 차이는 없었다(표 10, 11).

#### 1.2. HPV 16/18과 전체 고위험 HPV 검사

국내에서는 자궁경부암 선별검사 방법으로 현재 자궁경부 세포검사 단독 검사를 사용하고 있다. 이번 연구에서도 CIN2 이상에 대한 민감도는 세포검사서 ASCUS 이상으로 하였을 때 95.1%, LSIL 이상으로 하였을 때 74.5%였다. 하지만 특이도는 ASCUS 이상으로 하였을 때 17.1%, LSIL 이상으로 하였을 때 60.5%였다(표 9).

전체 환자에서 HPV 16/18을 양성으로 보았을 때, CIN2 이상에 대한 민감도는 41.5%, 특이도는 86.0%이고, CIN3 이상에 대한 민감도는 48.1%, 특이도는 83.5%였다(표 10). 반대로 전체 고위험 HPV를 양성으로 보면 CIN2 이상에 대한 민감도는 95.4%, 특이도는 27.0%이고, CIN3 이상에 대한 민감도는 95.3%, 특이도는 23.2%였다(표 10, 11).

13) Ki EY, et al. Comparison of the PANArray HPV Genotyping Chip Test with the Cobas 4800 HPV and Hybrid Capture 2 Tests for Detection of HPV in ASCUS Women. Yonsei Med J. 2018 Jul;59(5):662-668.

### 1.3. 자궁경부암 선별검사 전략에 따른 결과

기존의 자궁경부 세포검사 단독으로 시행하여 ASCUS 이상의 환자들에게서 조직검사를 시행하는 고전적인 방법의 문제점을 해결하고자 고위험군 HPV 검사와의 조합을 통해 최선의 선별검사 전략을 찾고자 하였다. 음성예측치가 90% 이상 되면서 세포검사 단독 일 경우와 비교하여 민감도와 특이도가 낮아지지 않는 조합은 1) 고위험군 HPV 양성, 2) LSIL 이상이거나 고위험군 HPV 양성, 3) HSIL 이상이거나 고위험군 HPV 양성이었다. 그 중에서도 3) HSIL 이상이거나 고위험군 HPV 양성에서 특이도가 가장 높았다.

현재 기준으로 하고 있는 세포검사서  $\geq$ ASCUS과 비교하였을 때  $\geq$ ASCUS or HPV 16/18+과  $\geq$ ASCUS and hrHPV+ 두 조합을 이용하여 CIN2 이상 양성예측치는 유사하면서 음성예측치는 상승하는 결과를 보여 자궁경부암 선별검사에 HPV 검사를 도입하는 것이 조기 발견율을 증가시킬 수 있을 것으로 판단된다.

## 2. 고찰

### 2.1. 국내 HPV 검사법의 자궁경부암 선별검사에서 유용성

국내에서 시행되고 있는 HPV 검사법들은 너무 다양한 HPV 유형을 보고하고 있어 결과 그대로 자궁경부암 선별검사에 포함하기에는 진료 현장에 심각한 위해를 줄 수 있다는 의견이 많았다. 이를 해결하고자 외국에서 대규모 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial)를 진행하여 자궁경부암 선별검사에 포함되었으며 현재 국내에 도입되어 시행되고 있는 Cobas HPV 검사를 기준으로 하여 국내 HPV 검사법들의 자궁경부암 선별 검사에서의 유용성을 확인하였다. Cobas에 포함된 고위험군 HPV만을 대상으로 국내 HPV 검사법들의 양성 여부를 판단할 경우 Cobas와 비슷하게 CIN2 이상의 병변을 발견하는 것으로 확인할 수 있었다.

### 2.2. HPV 16/18과 고위험군 전체 HPV

기존에 유럽이나 미국 등에서 시행된 대규모 연구에서보다 최근 국내에서 발표되는 HPV 감염의 동향을 살펴보면 HPV 16/18 보다 HPV 53, HPV 58, HPV 52 등의 감염이 증가하는 추세이다.<sup>14)15)16)</sup> 또한, 최근 HPV 16/18에 대한 자궁경부암 예방백신의 접종

14) So KA, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution Among 968 Women in South Korea. J Cancer Prev. 2016 Jun;21(2):104-9.

으로 인해 상대적으로 HPV 16/18의 빈도수가 감소하고 있다. 이러한 이유로 이번 연구에서는 기존의 연구보다 HPV 16/18의 감염률이 떨어지는 것으로 보고되었고, 또한 CIN에 대한 민감도도 기존 연구들보다 10-20% 정도 낮게 나타났다. 그렇기 때문에 HPV 16/18뿐 아니라 다른 고위험 HPV 양성도 임상적으로 의미를 가진다.

### 2.3. 이번 연구의 강점과 약점

이번 연구의 강점은 국내에서 시행된 가장 큰 규모의 자궁경부암 검진에서의 HPV 검사에 대한 연구라는 점이다. 외국에서의 더 많은 대상자를 대상으로 한 전향적 연구들도 있지만, 국내의 HPV 감염의 유병률과 아형별 빈도가 다르다는 점을 감안하였을 때 매우 의미있는 연구이다. 실제로 유럽이나 미국보다는 한국에서 자궁경부암의 유병률이 높은 편이고, HPV 아형별 빈도 또한 다른 나라와는 상이하다.<sup>17)</sup>

전향적 무작위 배정 연구가 아니기 때문에 발생하는 바이어스 등은 이 연구의 약점으로 지적될 수 있다. 또한, 다기관 연구이기 때문에 자궁경부 조직검사를 각자의 기관에서 시행하였고, 기관별로 조직검사 기준의 오차가 발생할 수 있다. 그리고 이번 연구는 대형병원에 내원한 환자들을 대상으로 하였기 때문에 환자의 선택적 오류가 발생할 수 있다. 그럼에도 불구하고 이번 연구 결과는 한국에서 자궁경부암 조기검진 전략을 수립하는 데 있어 매우 중요한 자료를 제공했다는 점에 의의가 크다.

### 2.4. 기존 자궁경부 세포검사의 문제점 및 향후 전략

일반적으로 자궁경부 세포검사 단독으로 이루어지는 선별검사는 민감도는 높지만 특이도가 낮아 보완이 필요하다.<sup>18)</sup> 본 연구에서도 자궁경부 세포검사 단독으로 시행할 때 비정상 결과의 수준을 ASCUS 이상의 병변으로 기준을 잡을 경우, CIN2 이상 병변에

---

15) Ouh YT, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in the Republic of Korea, 2014-2016. J Gynecol Oncol. 2018 Jan;29(1):e14.

16) Nah EH, et al. Human Papillomavirus Genotype Distribution Among 18,815 Women in 13 Korean Cities and Relationship With Cervical Cytology Findings. Ann Lab Med. 2017 Sep;37(5):426-433.

17) So KA, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution Among 968 Women in South Korea. J Cancer Prev. 2016 Jun;21(2):104-9.

18) Philip E Castle, et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lancet Oncol 2011; 12: 880-90.

대한 특이도는 17.1%, CIN3 이상 병변에 대한 특이도는 15.1%로 효율성이 많이 떨어진다. 반면, 전체 고위험 HPV 양성 소견으로 본 CIN3+ 병변에 대한 민감도는 95.3%로 자궁경부 세포검사와 차이가 없지만 특이도는 23.2%였고, HPV 16/18 양성 소견으로 본 특이도 83.5%이다.

본 연구에서는 HPV 16/18만 양성인 환자를 선별하는 것이 전체 HPV 고위험군 양성인 환자를 선별하는 것에 비해 특이도는 높지만 민감도가 떨어지고 음성예측도가 낮아 선별 검사의 기준에는 부적합한 것으로 보인다. 하지만, 이번 연구에서 HSIL 이상이거나 고위험군 HPV 검사 양성인 환자군이 음성예측도가 높으면서 특이도가 비교적 높은 것으로 나타났다. 이는 2016년에 발표되었던 대규모 PROTECT-3B 결과와 일치하는 것으로 나타났다.<sup>19)</sup>

---

19) Ebisch RM, de Kuyper-de Ridder GM, Bosgraaf RP, Massuger LF, IntHout J. et al. The clinical value of HPV genotyping in triage of women with high-risk-HPV-positive self-samples. *Int J Cancer*. 2016 Aug 1;139(3):691-9.

### 3. 결론 및 제언

대규모 RCT를 통하여 자궁경부암 조기진단에 대해 효능을 확인한 Cobas 검사법과 비교하여, Cobas 검사에 포함된 고위험 HPV만을 고위험 HPV라고 정의하였을 때, 국내의 HPV 검사들도 Cobas 검사법과 유사한 민감도와 특이도를 보였다. 이를 통해 자궁경부암 선별검사를 시행할 때 국내 HPV 검사법들도 자궁경부암 선별검사에 포함시킬 수 있는 최소한의 능력을 확인하였다고 할 수 있다. 또한, 기존의 세포검사 양성 기준인  $\geq$ ASCUS와 비교하였을 때 국내 HPV 검사를 도입한 경우 음성예측치를 상승시킬 수 있다는 점을 확인하였다. 따라서 기존의 자궁경부 세포검사 단독으로 자궁경부암 선별검사를 시행하는 것보다 HPV 검사를 동시에 시행하여 두 검사법의 단점을 보완하는 것이 자궁경부암 조기진단에 대한 민감도와 특이도의 측면에서 이득임을 확인하였다. 하지만, 아직까지는 국내에서 HPV 검사 단독으로 선별검사를 하는 것에는 한계가 있어 자궁경부 세포검사와 고위험군 HPV 검사를 같이 시행하는 것이 이득이고 또 안전한 방법이다.

따라서 자궁경부암 조기검진에 HPV 검사도 포함시키는 것을 고려해야하고, 아직까지는 HPV 검사 단독으로는 기존의 자궁경부 세포검사를 대체할 수는 없다. 또한, 국내 실정에 맞는 안전하면서도 비용-효과적인 측면에서 이득이 있는 HPV 검사와 자궁경부 세포검사의 조합을 찾아내는 전향적인 연구가 필요하다.



## 참고문헌

- 김윤희, 고민정, 이재관, 홍성란, 심정임, 김지민 등. 한국여성에서 자궁경부암 선별검사로서 자궁경부 세포진 검사와 사람유두종바이러스 검사의 경제성 분석. 한국보건의료연구원. 2013.
- 민경진, 이운재, 서민아, 유종우, 임명철, 최재경 등. 자궁경부암 검진 권고안. J Korean Med Assoc 2015 May; 58(5): 398-407.
- 이규완, 구유진, 김용민, 김재원, 민경진, 박경화 등. 자궁경부암. 고려의학. 2012.
- 자궁경부암 검진 권고안 개정위원회. 자궁경부암 검진 권고안. 2016. 국가암정보센터 ([www.cancer.go.kr](http://www.cancer.go.kr))
- 중앙암등록본부. 2016년 국가암등록통계. 2019.
- Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, Iversen OE, Wheeler CM, Perez G et al. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. Int J Cancer. 2011;128(6):1344-1353.
- Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer — burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;31:3-13.
- Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. Br J Cancer. 2006;94(1):171-175.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010;11(11):1048-1056.
- Ebisch RM, de Kuyper-de Ridder GM, Bosgraaf RP, Massuger LF, IntHout J et al. The clinical value of HPV genotyping in triage of women with high-risk-HPV-positive self-samples. Int J Cancer. 2016 Aug 1;139(3):691-9.
- Flannelly G. The management of women with abnormal cervical cytology in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24(1):51-60.
- International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 208. Lyon. available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- Jun SY, Kim SI, Lim MC, Lee JY, Lee SH, Song YJ et al. Knowledge of HPV and Surgery among Women Who Underwent Cervical Conization: A Korean Multi-Center Study. Yonsei Med J. 2016 Sep;57(5):1222-9.

- 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(14):1072-1079.
- Ki EY, Lee YK, Lee A, Park JS. Comparison of the PANArray HPV Genotyping Chip Test with the Cobas 4800 HPV and Hybrid Capture 2 Tests for Detection of HPV in ASCUS Women. *Yonsei Med J.* 2018 Jul;59(5):662-668.
- Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Ifner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(19):1478-1488.
- Nah EH, Cho S, Kim S, Cho HI. Human Papillomavirus Genotype Distribution Among 18,815 Women in 13 Korean Cities and Relationship With Cervical Cytology Findings. *Ann Lab Med.* 2017 Sep;37(5):426-433.
- Ouh YT, Min KJ, Cho HW, Ki M, Oh JK, Shin SY et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in the Republic of Korea, 2014-2016. *J Gynecol Oncol.* 2018 Jan;29(1):e14.
- Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 880-90.
- Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A, Seme K. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *J Clin Virol.* 2016 Mar;76 Suppl 1:S3-S13.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain JM et al. 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. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):175-204.
- So KA, Hong JH, Lee JK. Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution Among 968 Women in South Korea. *J Cancer Prev.* 2016 Jun;21(2):104-9.
- Ting J, Kruzikas DT, Smith JS. A global review of age-specific and overall prevalence of cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Oct;20(7):1244-9.
- U.S. Preventive Services Task Force. Cervical Cancer: Screening. 2018. available at <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/cervical-cancer-screening2>
- Wright T, Huang J, Baker E, Garfield S, Hertz D, Cox JT. The budget impact of cervical cancer screening using HPV primary screening. *Am J Manag Care.* 2016 Mar 1;22(3):e95-105.
- Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015 Feb;136(2):189-97.

# VI

## 부록

### 1. 증례기록지

병원 이름		(지역별 분포를 확인하기 위해 필요)
No.		(각 병원별 숫자 기입)
나이		(진단 당시 나이)
키		cm
몸무게		Kg
임신력		
분만력		
Pap	검사 방법	1: LBC 2: Conventional Pap (cervicovaginal smear cytopathology)
	결과	1: WNL 2: ASCUS 3: ASC-H 4: LSIL 5: HSIL 6: AGC 7: SCC 8: Adenoca
HPV 검사	HPV 검사이름	(각 병원 별 사용하시는 제품 이름을 기입)
	HPV 양성 유무	1: HR HPV(+) 2: HR HPV(-)
	HPV Genotype 종류	(각 결과의 Genotype을 모두 기입)
	HPV 16/18	각 결과 중 1: HPV 16/18 2: Other HR
조직검사 결과	시행 여부	1: 시행 2: 시행안함
	결과지 내용 그대로	(각 병원 결과지의 진단명 그대로)
	WNL	1: WNL 2: Mild Dysplasia 3: Moderate Dysplasia 4: Severe Dysplasia 5: CIS 6: AIS 7: Cancer



**발행일** 2020. 5. 31.

**발행인** 한 광 협

**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

**ISBN** : 978-89-6834-658-3