[UCI]I804:24011-200000233108

2006년 2월
석사학위논문

자궁경부암 조기 선별검진에 있어서 병합검진의 임상적 비교평가

조 선 대 학 교 대 학 원

의 학 과

박 준 선

2006년 2월
석사학위논문

자궁경부암 조기 선별검진에 있어서 병합검진의 임상적 비교평가

조 선 대 학 교 대 학 원

의 학 과

박 준 선

자궁경부암 조기 선별검진에 있어서 병합검진의 임상적 비교평가

The Comparative Evaluation of clinical screening in Combined Tests(Cytology(*ThinPrep*®), HPV DNA Test(Hybrid capture® II), Cervicography) for Uterine Cervical Cancer

조 선 대 학 교 대 학 원

의 학 과

박 준 선

자궁경부암 조기 선별검진에 있어서 병합검진의 임상적 비교평가

지도교수 한 세 준

이 논문을 의학석사학위 논문으로 제출함

2005년 11월 일

조 선 대 학 교 대 학 원

의 학 과

박 준 선

박준선의 석사학위 논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수　　송 창 훈　　인

위원 조선대학교 교수　　한 세 준　　인

위원 조선대학교 조교수　　안 태 규　　인

2005년　11월　　일

조 선 대 학 교　대 학 원

목차

표목차 ____ II

영문초록 ____ III

서론 ____ 1

연구대상 및 방법 ____ 3

결과 ____ 6

고찰 ____ 10

결론 ____ 14

참고문헌 ____ 16

표목차

Table 1. Age distribution
20

Table 2 . Histologic Results of Cytology(ThinPrep®)
21

Table 3 . Histologic Results of HPV DNA test(hybrid capture® II)
22

Table 4 . Histologic Results of Cervicography
23

Table 5. Histologic of Combined tests with Cytology(ThinPrep®) and HPV DNA test(hybrid capture® II)
24

Table 6. Histologic Results of Combined tests with Cytology(ThinPrep®) and Cervicography
25

Table 7. Histologic Results of Combined tests with Cytology(ThinPrep®) and Cervicography and HPV DNA test(hybrid capture® II)
26

Table 8. Comparison of Cytology(ThinPrep®), HPV DNA test(hybrid capture®II), Cervicography, Cytology(ThinPrep®) + HPV DNA test(hybrid capture®II) Cytology(ThinPrep®) + Cervicography and Cytology(ThinPrep®) + HPV DNA test(hybrid capture® II) + Cervicography
27

Abstract

The Comparative Evaluation of clinical screening in Combined Tests(Cytology(ThinPrep®), HPV DNA Test(Hybrid capture® II), Cervicography) for Uterine Cervical Cancer

by Jun Seon Park
Directed by Sei Jun Han, M.D., Ph.D.
Department of Medicine
Graduate School, Chosun University

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.

Study design : This study was performed among 829 patients who visited the department of Obstetrics and Gynecology, Chosun university hospital from Jul, 2002 to Sep, 2005 for cervical cancer screening. And we chose 252 patients who were performed biopsy.

252 patients who were engaged in this study simultaneously underwent cervical cytology(ThinPrep®), HPV DNA test(Hybrid capture® II), cervicography for cervical cancer screening and colposcopic-directed biopsy or biopsy on operation for diagnostic evaluation.

Results : In detecting abnormal cervical lesions, the triple combined test(cervical cytology(ThinPrep®) + HPV DNA test(Hybrid capture® II) + cervicography) showed a sensitivity of 96.0%, while double combined test(cervical cytology(ThinPrep®) + cervicography) showed a sensitivity of 89.0%, other double combined test(cervical

cytology(ThinPrep®) + HPV DNA test(Hybrid capture® II)) of 86.7%. Cervicography showed a specificity of 75.4%(highest among the single test), positive predictability of 89.8%(also highest).

Conclusions : The sensitivity of cervical cytology(ThinPrep®) was markedly improved by combination with HPV DNA test(Hybrid capture® II) and cervicography. So the triple combined tests which improve 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 cytology(ThinPrep®), HPV DNA test(hybrid capture® II), Cervicography

Ⅰ. 서 론

자궁경부암은 세계적으로 여성 암 중 두 번째로 빈도수가 높은 암으로 전체 여성 암의 10.0%를 차지하고 매년 471,000명의 환자가 새로 발생하고, 이중 233,000명의 환자가 자궁경부암으로 사망한다.[1] 통계가 정확한 미국에서는 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]

이러한 자궁경부암 선별검사의 일차적인 표준검사법은 자궁경부 Papanicolaou 세포진 검사이다.

이 검사법은 1943년 Papanicolaou와 Traut에 의해 개발되어 자궁경부암의 전구병소를 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 종양(Cervical Intraepithelial Neoplasia, 이하 CIN) 1기, 2기에서 58%의 위음성률을 보고하고 있어[6] 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 사회적인 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, 자궁경부암 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. 이하 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 줄

이고 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), Speculoscopy, 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, 이하 ThinPrep®)를 이용하였다.[12-15] 자궁경부확대촬영술과 HPV DNA 검사는 많은 연구에서 그 임상적 의의를 높게 평가받고 있는데,[16] 이들의 단독사용 또는 병합검진을 통해 새로운 자궁경부암 선별 검진법을 개발하려는 시도가 최근에 다수 이루어지고 있다.[17]

이에 착안하여 본 연구는 2001년 12월부터 2005년 9월까지 3년 10개월 동안 자궁경부암 선별 검진을 위하여 조선대학교 부속병원 산부인과 부인암 클리닉을 내원하여 자궁경부 세포진검사(ThinPrep®) , 자궁경부확대촬영술(Cervicography-NTL Asia), 그리고 HPV DNA 검사(hybrid capture® II)를 자궁경부암 선별 검진법으로 동시에 실시한 829명 중 질확대경 조준하에 조직검사 및 수술을 시행한 후 조직검사를 시행하여 결과 비교가 가능한 환자 252명을 대상으로 이들을 단독 혹은 이중, 삼중 병합 검진법으로 분류하고, 단독 혹은 병합검진의 결과들을 비교 분석하여 그것들의 임상적 의의를 평가하고자 하였다..

Ⅱ. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상*(Study group)*

2001년 12월부터 2005년 9월까지 3년 10개월동안 자궁경부암 선별 검진을 위하여 조선대학교 부속병원 산부인과 부인암 클리닉을 내원한 829명중 질확대경 조준하에 조직검사를 시행했던 252명의 환자를 대상으로 하였고, 이들의 연령분포는 Table 1과 같았다.

2. 선별 검진법*(screening method)*

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

자궁경부 세포진검사(Thin Prep Pap Test)는 미국 Cytyc 사에서 새로운 자궁경부암 및 자궁경부 상피내 종양 선별검사법으로 개발하여 1996년 5월에 미국 식품의약청(Food and Drug Administration. FDA)에서 기존의 Papanicolaou 자궁경부 세포진 검사를 대치할 수 있는 검사방법으로 승인을 받았다.[12-15] 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 Diagene®사의 Hybrid capture® II system으로 인유두종 바이러스(Human papillomavirus, 이하 HPV)의 5개 저위험군 6, 11, 42, 43, 44 형과 인

유두종 바이러스(HPV)의 13개 고위험군/중등도 위험군인 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 형을 검출할 수 있는 소식자를 이용하였다.[18,19]

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

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

RNA/DNA 로 구성된 각 혼합물을 RNA/DNA 에 대한 항체로 입혀진 시험관에 옮긴 후 부동화 시켰다. 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/㎖의 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 ≥1.0이면 HPV DNA 양성이고, 비(ratio)가 <1.0이면 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 질확대촬영사진 판독 전문의(evaluator of cervigrams)에게 의뢰되어 슬라이드 사진이나 컴퓨터 영상판독을 통

해 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 자궁변형대 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 자궁경부 확대촬영술의 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.

Ⅲ. 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, 이하 LGSIL), 고등급 상피내 병변(High grade squamous intraepithelial lesion, 이하 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, 이하CIS) : 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 비정상으로 하고 정상, 화생(metaplasia), 염증성 변화(inflammation, chronic cervicitis)는 정상(Within normal limit, 이하 WNL)으로 분류하였고 unsatisfactory 1예는 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 검사결과상 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

자궁경부확대확대촬영술에서 N1-115명, N2-7명, A1-13명, P0-17명, P1-36명, P2-39명, P3-35명으로 분류되었고, P0, P1, P2, P3인 경우는 양성, N1, N2인 경우는 음성으로 분류하였다. 단 비정형(Atypical)으로 판독된 13예는 제외하였고 조직생검의 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 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 예측도

는 60%를 보였다(Table 5).

5. 자궁경부 세포진검사*(ThinPrep®)*와 자궁경부확대촬영술의 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 자궁경부확대촬영술상 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).

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 자궁경부확대촬영술 상 P0, P1, P2, P3인 경우를 양성, 자궁경부 세포진검사상 정상, 반응성 세포변화(benign reactive change)를 보이거나 HPV DNA 검사(Hybrid capture® II)상 음성이거나 또는 자궁경부확대촬영술상 N1, N2 인 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 이중병합 검진법, 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).

Ⅳ. 고찰

지난 수십년간 많은 학자들과 의사들의 자궁경부암 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 발생율 및 사망률이 감소해 왔지만 Coppleson등에 의하면 세포진 검사는 낮은 민감도(sensitivity)와 높은 위음성율(false negative rate)이 15-40 %까지 다양하게 보고되고 있다.[7]

이렇게 전 세계적으로 대략 6~55%로 보고 되고 있는 자궁경부 세포진검사의 높은 위음성률로 인해 많은 자궁경부암 환자가 간과되는 결과를 초래하였다.[7,20]

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

이에 따라 자궁경부암 세포진검사법의 보조적 기법 또는 대체법으로 자궁경부확대촬영술, HPV DNA 검사, 자동 세포진검사(Auto pap), Speculoscopy 등 많은 방법등이 제시되고 있으며, 이에 대한 실용성과 정확성이 검증되고 있다.[21,22]

Schiffman 등 (1993)이 미국 국립암센터의 지원을 받아 인구 10만 명당 약 45명의 자궁경부암 발생률을 나타내고 있는 Costa Rica의 Guanacaste 지역에서 12,000명의 지역 주민을 대상으로 기존의 세포진검사, 자동 세포진검사(automated cytology), HPV DNA 검사, 자궁경부확대촬영술 등으로 집단검진을 실시하였고, 이상 소견이 있는 경우 질 및 자궁경부 확대경검사와 생검을 시행한 바, 몇 가지 결론을 얻었다.[23] 즉 기존의 세포진 검사는 자궁경부암을 진단하는데 큰 진전을 주지 못하므로 반드시 다른 보조적인 방법을 보완해야 하고, 자궁경부확대촬영술(Cervicography)과 HPV DNA 검사는 자궁경부암을 검진하는데 아주 중요한 보조적인 수단이 되며, 자궁경부확대촬영술이 자궁경부암의 진단에서 가장 민감도가 높은 검사이지만 중증 이형증인 경우에는 약간 낮은 민감도를 나타낸다고 하였다.[23] 그래서 세포진 검사와 자궁경부확대촬영술과 HPV DNA 검사를 동시에 사용하여 자궁경부암을 검진한다면 자궁경부암뿐만 아니라 중등도 이형성증을 진단하는 것이 아직까지는 가장 정확한 방법으로 판단된다고 보고하였다.[23] 본 연구에서도 자

궁경부암 세포진검사법은 병원에 내원한 환자를 대상으로 하였음에도 76.4%의 민감도를 보였으며, 이는 다른 검사법의 민감도에 비해 낮은 것으로 탈락세포를 이용하는 검사법 자체에 그 원인이 있으나 검체 채취 방법이나 판독의 과오 등도 크게 기여하는 것으로 보인다.

국내에서 박 등(1998)은 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, 이 등(1998)은 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.[24,25]

현재 자궁경부암의 주요인자로 주목을 받고 있는 인유두종 바이러스는 papovavirus의 계열에 속하는 DNA 바이러스에 속한다.

1970년대 이전까지는 인유두종 바이러스의 세포 배양에 의한 증식이 불가능하였던 까닭에 과학적인 탐구가 지연되었으나 1970년대 분자 생물학의 발달로 인하여 Zűr Hausen 등에 의하여 바이러스를 분리하여 구조를 밝히게 되었으며, 현재 100여종의 인유두종 바이러스(HPV) 아형들이 발견되었고, 이 중 20종 이상이 하부 생식기관의 감염에 관여하고 있음을 알게 되었다.[26]

인유두종 바이러스(HPV) 6형과 11형은 대부분 생식기의 첨형 콘딜로마에서 발견되는 반면[26] 16형과 18형은 자궁경부암의 약 70%에서 발견되며[27] 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.[28]

또 최근 Park 등[34]은 모든 표본에서 인유두종 바이러스(HPV) 16, 18, 58 순으로 검출되었다고 하였고 Kim 등[35]은 고등급 상피내 병변에서 인유두종 바이러스(HPV) 33과 58이 의미있게 검출되었다고 하였다. 인유두종 바이러스(HPV) 감염이 임상적으로 중요한 이유는 특정한 인유두종 바이러스(HPV) 종류에 의해 감염된 자궁경부 세포들이 악성화 변형을 하게 되며 이러한 악성화의 기전으로는 1) 인유두종 바이러스(HPV) 유전자 E6, E7 등의 암화과정에 관여하는 것으로 추정되는 유전자 일부가 숙주 세포에 융합이 되어 E6, E7 발현의 변화가 발생하는 경우, 2) 암유전자의 활성화, 3) 암억제 유전자의 불활성화, 4) 면역 검색 기능의 소실 등이 제시되고 있다.[29]

최근 개발된 Hybrid Capture® II System은 비증폭적인 방법으로 자궁경부 도말세포의 DNA를 형광화학을 이용한 분자학적인 교합 방법으로 쉽게 인유두종 바이러스(HPV)의 존재를 알 수 있으면서, 감염된 인유두종 바이러스(HPV)를 고위험군/

중등도위험군(16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68)과 저위험군(6/11/42/43/44)으로 구분하여 알아낼 수 있으며 그 존재를 정량적으로 알 수 있는 방법이다.[18]

본 연구에서는 이러한 방법을 이용하여 인유두종 바이러스(HPV) 감염 여부를 밝히는 것이 세포진검사의 낮은 민감도를 보완할 수 있으리라는 관점에서 HPV DNA 검사(hybrid capture® II)를 자궁경부암의 선별 검진법으로 이용하였다. 그 결과 HPV DNA 검사(hybrid capture® II)는 단독 사용시 민감도가 다른 검사법에 비해 낮았으나(79.8%, Table 8), 세포진검사와 병행시 세포진검사의 민감도를 상당히 증가시켰다(86.7%, Table 8). 그러나 자궁경부확대촬영술과 세포진 검사를 병합한 검사법의 민감도에는 미치지 못하였다(89.0%, Table. 8).

HPV DNA 검사(hybrid capture® II)는 일시적이며 형태학적 검사인 기존의 세포진검사와는 달리 병변 부위의 현재 상태뿐만 아니라 향후 진행정도에 대해서도 예측해 볼 수 있는 생물학적인 검사로, 최근 HPV DNA에 대한 정량적 측정으로 예후판단에 도움을 주려는 시도가 일어나고 있다.

자궁경부확대촬영술은 세포진검사의 낮은 민감도와 높은 위음성률을 보완하는데 큰 역할을 하는 것으로 알려져 있어서, 자궁경부암 선별 검진법으로서 세포진검사와 병행되면 집단의 민감도를 높일 수 있다고 보고 되고 있다.[30]

자궁경부확대촬영술은 비침습적인 방법으로 검사시 통증이 없고, 전문가에 의한 판독으로 객관성이 높고, 엄격한 정도관리(quality control)를 하고 있으며, 검사시간이 1-2분으로 짧아 다수를 대상으로 하는 선별검사에 효율적이고 교육과 사용이 쉽고, 서비그램 사진으로 환자에게 병변의 설명이 가능함과 동시에 추후 기록자료가 될 수 있는 특징이 있다. 자궁경부 세포진 검사는 자궁내경부(endocervix)의 상피세포를 채취할 수 있는 장점을 가지고 있지만 자궁경부와 넓은 부위의 상피세포를 전부 채취할 수가 없어 위음성 결과를 초래하게 된다. 그 반면에 자궁경부확대촬영술은 외부로 노출된 자궁경부만을 촬영하여 판독하는 것이므로 작은 병변이라도 확인이 가능하나 자궁내경부를 확인할 수 없고, 변형대(transformation zone)가 보이지 않는 고령자나 자궁경부 치료의 병력이 있는 환자에서는 효용성이 떨어지는 단점을 가지고 있다. Campion과 Reid(1990)는 자궁 경부 상피내 종양(CIN)을 세포진검사로 68%, 자궁경부확대촬영술로 89% 진단하였고[16], Ferris 등(1993)은 자궁 경부 상피내 종양(CIN)을 세포진검사로 37.5%, 자궁경부확대촬영술로 77.8% 진단하였으며, 세포진검사와 자궁경부확대촬영술을 병용하였을 시에는 자궁 경부 상피내 종양(CIN)에 대한 민감도가 81.3%로 높아졌다고 보고하였다.[31] 12,000명을 대상으로 한 Costa Rica 보고서에서는 자궁경부확대촬영술이 자궁경부암의 진단에 있어 가장 민감도가 높은 검사라고 하였고, 집단 검진 시 두 검사를 병용하면 자궁경부암의 진단율을 높일 수 있다고 하였다.[23] 본 연구에서 세포진검사와 자궁경부확

대촬영술의 민감도는 각각 76.4%와 81.0%로 자궁경부확대촬영술이 민감도가 더 좋은 것으로 밝혀졌으며 두 가지 검사를 병용하였을 경우 민감도는 증가(89.0%)하였다(Table 6). 노 등(1997)도 세포진검사와 자궁경부확대촬영술을 143명의 환자에게 시행한 결과, 민감도는 각각 71.1%와 86.7%, 특이도는 각각 88.3%와 96.7%로 세포진 검사보다 자궁경부확대촬영술이 민감도와 특이도에서 유의하게 좋은 것을 알 수 있었다. 두 가지 검사를 병용하였을 경우 세포진 검사 단독 시행 때보다 민감도는 유의하게 좋으나, 특이도는 유의성이 없었으며, 자궁경부확대촬영술 단독 시행 때보다는 민감도는 차이가 없었으나 특이도가 유의하게 좋은 것으로 나타났다.[32]

자궁경부확대촬영술은 위양성률이 높고 특이도가 낮은 것이 문제점으로 지적되어 왔으나[30], 최근 보고 체계의 개선으로 특이도가 현저히 상승되어 Coibion 등(1994)은 자궁경부확대촬영술의 특이도를 99.1%로 보고 하였고,[33] 본 연구에서는 자궁경부확대촬영술의 특이도가 75.4%를 보였다(Table 4).

따라서 HPV DNA 검사(hybrid capture® II)와 자궁경부확대촬영술은 자궁경부세포진검사(ThinPrep®)의 낮은 민감도와 높은 위음성률을 보완하는 데 대단한 효율성이 있음을 시사하고 있다..

자궁경부암 선별검진으로 삼중병합 검진의 사용에는 연구의 지역적 편중성, 판독의 객관성, 진단적 기준의 정확도, 경제적 효용성, 지나치게 높아진 민감도에 의한 과잉진료, 검사자체의 번거러움 등 해결해야 할 문제들이 남아있지만 좀 더 많은 연구와 분석을 통해 새로운 대안의 제시로서 해결될 수 있으리라 본다.

V. 결론

본 연구는 높은 위음성률로 인하여 사회적, 법적 문제를 야기하고 있는 자궁경부 세포진검사를 보완하기 위한 새로운 자궁경부암 선별검진 체계의 시도를 위해 2001년 12월부터 2005년 9월까지 3년 10개월간 자궁경부암 선별검진을 위하여 조선대학교 부속병원 부인암 클리닉을 내원한 829명중 질확대경 조준하 혹은 수술 시행후 조직검사를 시행한 252명을 대상으로 자궁경부 세포진검사(ThinPrep®), HPV DNA 검사(Hybrid Capture® II) , 자궁경부확대촬영술 3가지 검사를 시행, 분석, 비교하였다.

1. 민감도: 단일 검사에 있어서는 자궁경부확대촬영술이 81.0%로 가장 높았고, 이중병합검진에서는 자궁경부 세포진검사법(ThinPrep®)과 자궁경부확대촬영술을 병합한 방법이 89.0%로 더 높았으며, 삼중병합검진은 96.0%로 가장 높았다.
(Table 8).

2. 특이도: 단일 검사에서는 자궁경부확대촬영술이 75.4%로 가장 높았고, 이중병합검진에서는 자궁경부 세포진검사(ThinPrep®)와 HPV DNA 검사(Hybrid Capture® II) 를 병합한 방법이 52.9%로 자궁경부확대촬영술과 병합한 방법보다 높았으며, 삼중병합검진은 35.4%로 가장 낮았다(Table 8).

3. 양성 예측도: 단일 검사에서는 자궁경부확대촬영술이 89.8%로 가장 높았고, 이중병합 검진에서는 특별한 차이를 보이지 않았으나 자궁경부 세포진검사(ThinPrep®)와 자궁경부확대촬영술을 병합한 검사가 84.0%로 약간 높았으며, 삼중병합 검진은 80.2%로 가장 낮았다(Table 8).

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 쉽다고 할 수 있다. 따라서 암의 치료법을 개발하는 것도 중요하지만 사전예방과 침윤암으로 되기 전의 조기진단이 더욱 필요할 것이다. 이에 기존의 세포진검사 이외의 보조적인 수단이 필수불가결하며 자궁경부확대촬영검사 및 HPV DNA 검사법이 병행되어야 할 것으로 사료된다. 자궁경부암 선별검진의 전통적 방법인 자궁경부 세포진검사와 자궁경부확대촬영술은 형태학적

인 검사인 반면, HPV DNA 검사는 자궁경부병변의 예후 판단에도 도움을 줄 수 있는 생물학적인 검사여서 이들을 병합한 삼중병합검진의 임상적 가치는 그 의의가 한층 크다고 하겠다.

높은 위음성률을 가진 자궁경부 세포진검사는 자궁경부암 발생률은 높으면서 조기 진단 검진율이 저조한 국내 여건에 좀 더 많은 문제를 야기하고 있는 상황에서 자궁경부암 선별검진 체계의 재정립에 대한 논의와 함께 좀 더 민감한 검진법의 개발은 이제 시급한 과제로 떠올랐다.

물론 삼중병합검진의 단점인 높은 위양성율(64.6%)은 환자들에게 정서적으로 충격을 주는 점과 질확대경의 재실시, 조직 생검의 시행 등에 의한 의료비의 증가를 가져올 수 있어 위양성율을 줄이는 방안에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 평가한 삼중병합검진은 병원에 내원한 환자를 대상으로 하였다는 점에서 집단 검진을 이용한 임상적 재평가와 비용의 효과(cost-effectiveness)나 검진 기간의 간격 등에 대한 연구가 향후 좀 더 이루어져야 할 것으로 생각되나, 민감도의 획기적인 개선에 따른 위음성률의 현저한 감소로 인해 추후 자궁경부 선별 검진법 체계 수립에 크게 기여할 것으로 기대된다.

-References-

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. 한국중앙암등록본부, 대한민국 보건복지부. 한국중앙암등록 사업 연례 보고서(1998. 1. - 1998. 12.) 2000. 3.

4. 대한산부인과 부인종양위원회. 한국 부인암 등록사업 조사보고서(1998. 1.-1998. 12. 31). 대한산부회지 2001; 44: 425-59

5. Papanicolaou GN, Taut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Am J Obstet Gynecol 1941; 42: 193-206

6. Giles JA, Hudson E, Crow J et al. Colplscopic 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. 조상무, 한세준. 자궁경부암 병소에서 Hybrid capture system을 이용한 인유두종 바이러스 검출에 관한 연구. 대한 부인종양 콜포스코피 학회지 1997; 8: 266-270

9. 노형균, 조상무, 한세준. 자궁경부암 조기검진에 있어서 내원 환자를 대상으로 한 삼중병합검진의 임상적 평가. 대한산부인과학회지 1998; 41: 713-724

10. 안태규, 김태중, 한세준. 자궁경부암 선별검진을 위한 2중 병합검진(세포진검사+자궁경부확대촬영술)의 임상적 유용성. 대한 부인종양 콜포스코피 학회지

2001; 12: 210-216

11. Carpenter AB, Davey DD. ThinPrep Pap Test: performance and biopsy follow-up in a university hospital. Cancer (Cancer Cytopathol) 1999; 87: 105-12.

12. 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.

13. Lee KR, Ashfaq R, Bridsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a flued - based, thin - layer systen for cervical cancer screening. Obstet Gynecol 1997; 90: 278-4.

14. Linder J, Zahniser D. ThinPrep Papanicolaou testing to reduce false - negative cervical cytology. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 139-44.

15. Roberts JM, Gurley AM, Thurloe JK, Bowditch R, Laverty CRA. Ecaluation of the ThinPrep Pap test as an adjunt to the conventional Pap smear. Med J Aust 1997; 167: 466-9.

16. Campion MJ, diPaola FM. Franklin Ⅲ EW et al. Cancer Research and Treatment Center, St. Josh'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.

17. August N. Cervicography for evaluating the atypical papanicolaou smear. J (Hybrid Capture® II)

18. Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture II in a Screening Setting.Am J Clin Pathol. 2005 Nov;124(5):716-21.

19. 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 Jul 20;97(14):1072-9.

20. Fetherston WC. False negative cytology in invasive cancer of the cervix. Clinic Obstet Gynecol 1983; 26: 929.

21. Boon ME. de Graaff Guilloud JC, Rietveld WJ. Analysis of five sampling method for the preparation of cervical smears. Acta Cytologica 1989; 33: 843.

22. 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.

23. Schiffman MH, Herrero R, Greenberg MD, Campion MJ, Sedlacek TV, Sherman M. A population based natural history study of cervical neoplasia in a high risk region of Latin America. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 7169-73.

24. 박동춘, 조성대, 이상형, 김태응, 안응식, 남궁성은, 김승조, 이헌영. 한국여성의 자궁경부암 검진에 있어서 자궁경부 확대촬영검사의 역할. 대한산부인과학회지 1998; 41: 42-51.

25. 이슬기, 김상엽, 정한우, 이해혁, 남계현, 이권해. 자궁경부암 선별검진시 질세포진 검사와 자궁경부확대촬영 검사의 효과. 대한산부인과학회지 1998; 41: 424-32

26. 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(3): 328-37

27. Dol R: "Implications of epidermological evidence for future progress in ; Peto R, Zűr Hausen H, eds, viral etiology of cervical cancer" Banbury Rep

1986;21-321.

28. 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

29. 송용상. Human papillomavirus(인유두종 바이러스) 2003. 10. www. obgynkorea.net

30. Tawa K, Forsythe A, Cove K et al. A comparison of the papanicolaou smear and the cervigram: sensitivity , specificity, and cost analysis. Obstet Gynecol 1988: 71: 229.

31. Ferris DG. Payne P, Firisch LE. Cervicography: Adjunctive cervical cancer screening by primary care cliniclans. J Fam Prac 1993; 37: 158.

32. 노홍태. 자궁경부암 진단에 있어서 질확대경 및 자궁 경부확대촬영술의 역할. 대한산부인과학회지 1998; 41;: 653-666.

33. Colbion M, Autier P, Vandam P. Is there a role for cervicography in the detection of premalignant lesions of the cervix uteri? Br J Cancer 1994; 70: 125.

34. 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(2): 119-25

35. 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(2): 210-7

.

Table 1. Age distribution

Age	Women
20~40	116
41~60	110
≥61	26
Total	252

Tale 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(이하 PPV) : 86.6%;

Negative predictive calue(이하 NPV) : 51.7%;

PS : ASCUS(n=8)는 제외함 ; Since: 2001. 12 - 2005. 9 (n=252)

*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

Abnorma l: CIN Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, CIS, Cancer

WNL : normal, metaplasia, Inflammation, Infection : PPV : 84.9%;

NPV : 53.8%; Since : 2001. 12 - 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%)

Abnormal : CIN Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, CIS, Cancer

WNL : normal, metaplasia, Inflammation

*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)은 제외함;

Since; 2001. 12 - 2005. 9(n=252)

*Table 5. Histologic of Combined tests with Cytology(ThinPrep®) and HPV DNA tests(*hybrid capture® II)

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, Beign reactive change)

Abnormal : CIN Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, CIS, Cancer

WNL : normal, metaplasta, Inflammation; PPV : 83.0%; NPV : 60.0%; PS : ASCUS이면서 HPV DNA test(-)인 대상(n=3)은 제외됨;

Since: 2001. 12 - 2005. 9. (n=252)

Table 6. Histologic Results of Combined tests with Cytology(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 : ASCUS이면서 Cervicography상 N1, N2, A1, A2 대상(n=1)은 제외함;

Since; 2001. 12 - 2005. 9(n=252)

*Table 7. Histologic Results of Combined tests with Cytology(ThinPrep ®) and Cervicography and HPV DNA test(*hybrid capture® II)

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 Cervicography상 (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 : ASCUS 이고 N1, N2, A1, A2를 나타내는 경우(n=3)와 A1, A2이고 Normal, Benign reactive change(n=7)인 경우는 제외됨;

Since; 2001. 12 - 2005. 9(n=252)

*Table 8. Comparison of Cytology(ThinPrep®), HPV DNA test(*hybrid capture®II*), Cervicography, Cytology(ThinPrep®) + HPV DNA test(*hybrid capture® II*), Cytology(ThinPrep®) + Cervicography and Cytology(ThinPrep®) + HPV DNA test(*hybrid capture® II*) + Cervicography*

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Cytology	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%
Cytology + HPV DNA test	86.7%	52.9%	83.0%	60.0%
Cytology + Cervicography	89.0%	48.5%	84.0%	57.9%
Cytology + Cervicography +HPV DNA test	96.0 %	35.4%	80.2%	76.7%