

산부인과 최신정보지 **음스토리**

WOMB STORY

Vol.6 | No.4 | November 2022

23

인유두종바이러스(HPV)와
자궁경부암 : UPDATES

- | 자궁경부암 선별검사에 AI의 활용
- | 자궁경부암 선별검사로서의 HPV 검사
- | 자궁경부암의 발생과 자궁경부암 예방접종
- | 1차 선별검사로서 HPV test에서 HPV genotyping의 의미

- | 자궁경부이형성증 치료 후 추적검사에서 HPV test의 전략
- | 한국의 자궁 경부암 선별검사 가이드라인

ADVISORY BOARD

김승철 명예교수 이화여대 산부인과학교실
남계현 교수 순천향의대 부천병원
김재원 교수 서울의대 서울대학교병원

EDITORIAL BOARD

허수영 교수 가톨릭의대 서울성모병원
이재관 교수 고려의대 고려대학교구로병원
성석주 교수 차의과학대 강남차병원
장석준 교수 아주의대 아주대학교병원
김성훈 교수 연세의대 세브란스병원
배재만 교수 한양의대 한양대학교병원
김태중 교수 성균관의대 삼성서울병원
이성종 교수 가톨릭의대 서울성모병원
민경진 교수 고려의대 고려대학교안산병원

통권 제23호

발행일 2022년 11월 22일

발행인 신남철 ncshin@e-umt.com

발행처 움트(UMT) www.e-umt.com

T. 070-4818-8521

F. 02-6442-8528

구독·광고 및 제보 문의 움트CBO cbo@e-umt.com

디자인 씨디엠더빅

편집 WOMBSTORY 편집위원회

편집책임 김승철(이화여대)

편집위원 남계현(순천향의대), 김재원(서울의대), 허수영(가톨릭의대),

이재관(고려의대), 성석주(차의과학대), 장석준(아주의대),

김성훈(연세의대), 배재만(한양의대), 김태중(성균관의대),

이성종(가톨릭의대), 민경진(고려의대)



움트의 매거진을 통해 다학적 최신 지견을 만나보세요!

UMT Medical Magazine 구독신청을 원하신다면,
네이버에서 [움트매거진]을 검색해주세요!

움트매거진



산부인과 최신정보지 움스토리

WOMBSTORY

Vol.6 No.4 November 2022

WOMBSTORY

인사말

안녕하세요.

COVID-19로 인한 우리의 생활과 진료환경이 차차 안정을 찾아가고 있는 요즘입니다.

그동안 각지의 진료현장에서 묵묵히 일해 오신 선생님들의 노고에 경의를 표합니다.

이번 호는 산부인과에서 가장 많이 행해지는 검사 중 하나인 자궁경부암의 조기검진과 HPV와 관련된 최신정보를 담았습니다.

Human papilloma virus(HPV)은 자궁경부암의 가장 흔하고 중요한 원인으로서 Harald zur Hausen에 의해 발견되었고, 그는 발견의 공로를 인정받아 2018년 노벨의학상을 수상한 바 있습니다. 이러한 HPV의 발견은 HPV 예방 접종의 개발로 이어졌고, 이후 국가 예방접종에 편성이 되면서 자궁경부암 발생을 줄이는 데에 큰 공헌을 하였습니다. 최근에는 KENSHE를 포함한 연구들을 통해 1회의 HPV 예방접종에 대한 관심이 증대되고 있기에 HPV 예방접종의 역사와 최신정보를 알아보려고 합니다. 더불어 자궁경부암과 관련하여 HPV 검사의 적절한 활용은 진료에 큰 도움이 됩니다. 그래서 이번 호에서는 국내 자궁경부암 조기 검진 가이드라인을 검토해 봄과 동시에, HPV 검사를 선별검사와 자궁경부이형성증의 치료 후 추적검사에서 이용하는 방법을 살펴보고자 합니다.

최근, 인공지능(artificial intelligence, AI)이 의료분야에 폭넓게 이용되고 있습니다. 자궁경부암의 진단분야에서도 질확대경이나 골반 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)의 이미지를 인공지능을 통해 진단하고자 하는 노력들이 있어 관련된 연구를 이번 호에 함께 정리하였습니다. 이러한 연구들을 통해 우리의 진료현장에서 자궁경부암의 진단이 좀 더 용이하고 정확하게 이루어질 수 있기를 기대해봅니다.

연말이 다가오고 있습니다.

유종의 미를 거두시기를 바라며, 평안한 연말이 되시길 기원합니다.



2022년 11월

WOMBSTORY 편집위원
서울의대 서울대학교병원

Contents

산부인과 최신정보지 **웬스토리**
WOMBSTORY

인사말	03
김재원 서울의대 서울대학교병원	

Columns

자궁경부암 선별검사에 시의 활용	06
박성택 한림의대 강남성심병원	

자궁경부암 선별검사로서의 HPV 검사	10
김내리, 김세익 서울의대 서울대학교병원	

자궁경부암의 발생과 자궁경부암 예방접종	13
기은영 가톨릭의대 대전성모병원	

1차 선별검사로서 HPV test에서 HPV genotyping의 의미	16
이용재 연세의대 세브란스병원	

자궁경부이형성증 치료 후 추적검사에서 HPV test의 전략	19
오영택 강원대의대 강원대학교병원	

한국의 자궁 경부암 선별검사 가이드라인	23
원세연 차의과학의대 강남치병원	

자궁경부암 선별검사에 AI의 활용



박 성 택
한림의대 강남성심병원

“ 인공지능(AI)을 가장 많이 활용하고 적용할 수 있는 분야는 영상, 이미지와 과련 된 진단 분야이다. 특히 육안으로 확인할 수 있는 자궁경부 병변의 경우는 산부인과에서 가장 빠르고 쉽게 인공지능을 적용, 활용해 볼 수 있는 분야이다. 인공지능은 검진 및 진단 프로그램의 특이성과 정확성을 높이고 시간 제약, 제한된 전문인력 등의 의료 자원이 부족한 지역에서 정확한 자궁경부암 검진을 가능하게 하여 조기 진단 및 치료로 자궁경부암 발병률 및 사망율을 감소시킬 수 있을 것이다. ”

| 서론 |

자궁경부암은 여성암 중 가장 흔한 암종으로 2020년에는 전세계적으로 604,000명이 진단받고 342,000명이 사망했다. 암종 중 유일하게 예방 백신이 개발되어 있고 조기 검진법의 개발되어 있어 조기 진단 및 적절한 치료가 가능한 암이다.

대부분 자궁경부암은 HPV의 지속감염에 의해 유발되며 HPV 백신 접종은 자궁경부암의 위험을 크게 낮출수 있다. 하지만 백신 접종율은 전세계적으로 아직 낮은 상태이며 백신 접종을 한 여성에서도 완전히 위험을 낮추기 위해 백신을 접종하지 않은 여성과 같은 방법으로 조기 검진을 권고하고 있다.

최근 인공지능(AI)의 발전으로 많은 질병에서 그 적용범위를 넓혀가고 있다. 피부 종양의 진단, 망막 병변의 진단 등이 인공지능을 이용한 진단 및 치료에 활용하고 있는 좋은 사례이다. 인공지능은 복잡한 알고리즘으로 이미지를 인식, 분류, 중요 부위를 추출할 수 있게 되었다. 인공

지능을 이용한 검진법을 자궁경부암에서 활용한다면 부족한 의료자원의 대안으로 활용될 수 있을 뿐만 아니라 진단의 정확성을 높이는데 도움이 될 수 있다.

이 글에서는 최근 인공지능을 이용한 자궁경부암 진단방법에 대한 소개와 한계점에 대해 이야기해보고자 한다.

| 본론 |

콜포스코피(Colposcopy) & Cervicography(표 1)

콜포스코피는 이상 병변을 발견하고 조직 생검을 통해 자궁경부 병변을 진단하기 위해 개발된 도구로 기존 보고에 따르면 민감도(70.9-98%), 특이도(45-90%)로 보고되고 있다. 하지만 콜포스코피의 정확도는 숙련된 임상 의사의 기술에 크게 좌우된다고 알려져 있다. 콜포스코피는 잘 훈련되지 않은 임상 의에게 시행되어 질 경우 출혈, 감염, 불편감 등을 유발할 수 있으며 오진, 병변을 발견 못하는 오류를 범할 수 있다. 따라서 콜포스코피의 정확도를 높이기 위해서는 적절한 교육과 긴 시간이 요구되는 사용

표 1. 인공지능을 이용한 콜포스코피 & Cervicography 연구

참고문헌	년도	연구목적	연구대상	방법	검사법	결과
Kim et al.[1]	2013	CIN2+ 발견	2000 이미지	SVM	Cervicography	민감도(75%) 특이도(75%)
Song et al.[2]	2015	CIN2+ 발견	7669 환자	MCNN	Cervicography	정확도(80%) 민감도(83.21%) 특이도(94.79%)
Hu et al.[3]	2019	CIN2+ 발견	9406 환자	Faster-CNN	Cervicography	AUC 0.947
Chao et al.[4]	2020	조직검사 필요 병변 발견	791 환자	CNN	Colposcopy	민감도(85.20%) 특이도(88.20%) AUC 0.947
Yuan et al.[5]	2020	자궁경부병변 분류	22330 이미지	CNN	Colposcopy	민감도(85.38%) 특이도(82.62%)
Miyagi et al.[6]	2019	자궁경부병변 분류	310 이미지	CNN	Colposcopy	정확도(82.30%) 민감도(80%) 특이도(88.20%)
Xue et al.[7]	2020	자궁경부병변 분류	19435 환자	CNN	Colposcopy	LSIL 민감도(90.50%) 특이도(51.80%) HSIL 민감도(71.90%) 특이도(93.90%)
Yue et al.[8]	2020	자궁경부병변 분류	4753 이미지	CAIADS	Cervicography	정확도(93.90%) 민감도(95.09%) 특이도(98.22%) AUC 0.94

*정확도: Accuracy, 민감도: Sensitivity, 특이도: Specificity

*CAIADS, Colposcopic Artificial Intelligence Auxiliary Diagnostic System.

경험 등이 필요하다. 하지만 체계적인 교육방법이 확립되어 있지 않은 관계로 숙련된 콜포스코피 임상의를 길러내는 데에는 한계점이 있다. 이런 한계점을 극복하고자 디지털 cervicography가 개발되었으며 국내에서는 개인가를 중심으로 이상 자궁세포(abnormal PAP)가 보이는 환자들을 대상으로 적용되고 있다.

1. 인공지능을 이용한 이미지 분류

최근 심층학습(Deep learning)를 이용한 자궁경부 이미지 분류법으로 콜포스코피 및 Cervicography의 진단적 능력의 향상을 가져오고 있다.

Miyagi 등은 CNN를 활용한 LSIL/SHIL 콜포스코피 이미지 분류 모델을 개발하였다. 인공지능을 이용해서 분류했을 경우 정확도(0.823), 민감도(0.797), 예민도

(0.800), 부인종양의사가 분류 했을 경우 정확도(0.831), 민감도(0.882), 예민도(0.773)와 비슷한 결과를 보고하였다. 이후 연구에서는 HPV type과 자궁경부병변 이미지를 함께 심층학습을 이용해서 HSIL/LSIL 분류 분석해본 결과 정확도가 0.941로 향상된 결과를 보고하였다.

Xue 등은 병리조직 검사결과와 심층학습으로 분류된 이미지 결과를 매칭하는 연구 결과를 보고 하였다. 인공지능을 이용한 연구에서는 82.2% 매칭을 보여주었고 이는 기존 콜포스코피 65.9%에 비해 좋은 결과를 보고하였다. Yuan등의 연구자는 RestNet 모델을 활용한 심층학습을 이용해서 민감도(85.38%)와 특이도(82.62%)를 보고하였고 Yue등의 연구자는 C-RCNN모델을 활용하여 특이도(98.22%), 민감도(95.09%), 정확도(96.13%)의 향상을 보고하였다.

표 2. 인공지능을 이용한 MRI 연구

참고문헌	년도	연구목적	연구대상	방법	결과
Lin et al. [9]	2020	자궁경부암 병변 발견	169 환자	Radiomics	민감도(89%) 양성예측도(92%)
Wang et al. [10]	2020	Parametrium 침범 발견	137 환자	Radiomics	AUC 0.921
Wu et al. [11]	2019	임파선 침윤 발견	96 환자	Radiomics	AUC 0.847 민감도(100%)

2. 인공지능을 이용한 고등급 병변(HSIL) 발견 및 조직검사 임상적으로 자궁병변 선별검사에서 가장 중요한 점은 CIN1 과 CIN2+ 병변을 구분하는 것이다. CIN 2+ 는 치료가 필요하지만 CIN 1는 대부분 자연적으로 소실되기 때문이다. 국내에서 시행된 KIM 등의 연구에서는 정상 및 저등급 병변과 CIN 3+이상을 구분해내는 모델에서 민감도(74%), 특이도(90%)의 결과를 보고하였으며 Hu 등에 의해 진행된 7년간 9,406명의 대규모 연구에서는 CIN2+를 진단하는데 기존 PAP smear 결과를 뛰어넘는 0.91의 AUC를 보고하였다. 필자가 참여한 연구에서는 RESNET-152 모델을 활용하여 임상에서 쉽게 활용할 수 있는 방법으로 조직검사가 필요한 병변을 찾아내는 모델을 개발하였고 민감도(85.2%), 특이도(88.2%) 0.947의 AUC를 보고하였다. 이런 모델의 개발은 경험이 부족한 임상자에게 부인 종양 전문의로 전원을 적절하게 안내하는데 큰 도움을 줄 수 있을 것이다.

인공지능을 이용한 이미지 분석은 보다 광범위한 이미지 학습을 통해 정확도가 향상될 것이며 이런 기술의 발전으로 오진율을 낮추고 적절한 치료가 빠르게 제공될 수 있을 것이다.

골반 MRI

MRI는 자궁경부암의 수술 전 병기결정에서 매우 정확한 것으로 알려져 있다. MRI를 이용하여 국소 병기 결정, 치료 반응 평가, 종양 재발 여부를 평가한다. MRI는 암 침윤과 임파선 전이를 확인하기 위해 사용한다.

1. 인공지능을 이용한 자궁경부암 병변 진단

MRI는 soft tissue를 CT에 비해 잘 구분해 낼 수 있어 종양의 크기나 주변 골반 조직의 침범여부를 판단 할

수 있다. Lin등은 U-Net CNN을 이용하여 diffuse-weighted imaging(DWI)의 자궁경부암을 진단하는 모델을 민감도(0.89), 특이도(0.92)로 보고하였고 Wang 등은 T2-weighted imaging(T2WI)와 DWI를 이용하여 진단율을 0.921로 향상시켰다

2. 인공지능을 이용한 자궁경부암 임파절 전이 진단

MRI와 CT의 임파선 전이 예측도는 보고에 따라 83%~85%로 알려져 있다. Wu등은 심층학습 모델로 MRI를 이용하여 임파절 예측도를 0.933으로 향상시켰다. 이는 단순한 이미지뿐만 아니라 종양의 미세한 환경을 반영하는 Radiomic features를 인공지능을 이용하여 분석할 경우 진단율을 획기적으로 높일 수 있었다는 의미가 있다. 많은 연구진들이 MRI를 이용한 인공지능 모델을 개발하고 있다.

| 결론 |

인공지능을 적용 확대하는 데 있어서는 몇 가지 극복해야 할 점들이 있다. 첫째 양질의 대규모 데이터 확보이다. 인공지능 알고리즘으로 만족할 만한 성능을 달성하기 위해서는 일반적으로 수백만개의 데이터가 필요하다. 대규모의 데이터는 적절한 마킹 및 조직검사가 매칭이 되어야 한다. 하지만 이런 데이터를 확보하는 것은 생각보다 많은 노력과 관심이 필요하며 개인의 연구자가 아닌 국가, 학회 차원의 표준화된 대규모 데이터베이스의 구축이 선행되어야 한다. 둘째 인공지능을 활용한 모델은 아직까지 임상에서 적용 및 보급되지 않았다. 이런 결과를 확인하기 위해서는 대규모 전향적 임상 연구가 시급하다. 셋째, 인공지능은 보조진단 접근 방식일 뿐 임상

의를 대체할 수 없다. 컴퓨터 시스템의 마비, 고장 등에 대한 기술적 유지 관리 기술이 반드시 필요하다. 또한 데이터 보안 문제등도 대비해야 할 문제점들이다.

인공지능은 조기진단 영역에서 치료, 예후, 예방의 영역으로 그 범위가 확장되고 있다. 양질의 임상데이터를 이용한 연구 결과로 현재 보다 좋은 치료 옵션을 제공할 수 있는 날을 기대해본다. **WOMB STORY**

참고문헌

1. Kim E, Huang X. A Data Driven Approach to Cervigram Image Analysis and Classification. In: ME Celebi, G Schaefer, editors. Color Medical Image Analysis. Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics 6. Dordrecht: Springer Netherlands (2013) 1-13. doi: 10.1007/978-94-007-5389-1_1
2. Song D, Kim E, Huang X, Patruno J, Munoz-Avila H, Heflin J, et al. Multimodal Entity Coreference for Cervical Dysplasia Diagnosis. IEEE Trans Med Imaging (2015) 34(1):229-45. doi: 10.1109/TMI.2014.2352311
3. Hu L, Bell D, Antani S, Xue Z, Yu K, Horning MP, et al. An Observational Study of Deep Learning and Automated Evaluation of Cervical Images for Cancer Screening. J Natl Cancer Inst (2019) 111(9):923-32. doi: 10.1093/jnci/djy225
4. Cho BJ, Choi YJ, Lee MJ, Kim JH, Son GH, Park SH, et al. Classification of Cervical Neoplasms on Colposcopic Photography Using Deep Learning. Sci Rep (2020) 10(1):13652. doi: 10.1038/s41598-020-70490-4
5. Yuan C, Yao Y, Cheng B, Cheng Y, Li Y, Li Y, et al. The Application of Deep Learning Based Diagnostic System to Cervical Squamous Intraepithelial Lesions Recognition in Colposcopy Images. Sci Rep (2020) 10(1):11639. doi: 10.1038/s41598-020-68252-3
6. Miyagi Y, Takehara K, Nagayasu Y, Miyake T. Application of Deep Learning to the Classification of Uterine Cervical Squamous Epithelial Lesion From Colposcopy Images Combined With HPV Types. Oncol Lett (2020) 19(2):1602-10. doi: 10.3892/ol.2019.11214
7. Xue P, Tang C, Li Q, Li Y, Shen Y, Zhao Y, et al. Development and Validation of an Artificial Intelligence System for Grading Colposcopic Impressions and Guiding Biopsies. BMC Med (2020) 18(1):406. doi: 10.1186/s12916-020-01860-y
8. Yue Z, Ding S, Zhao W, Wang H, Ma J, Zhang Y, et al. Automatic CIN Grades Prediction of Sequential Cervigram Image Using LSTM With Multistate CNN Features. IEEE J BioMed Health Inform (2020) 24(3):844-54. doi: 10.1109/JBHI.2019.2922682
9. Lin YC, Lin CH, Lu HY, Chiang HJ, Wang HK, Huang YT, et al. Deep Learning for Fully Automated Tumor Segmentation and Extraction of Magnetic Resonance Radiomics Features in Cervical Cancer. Eur Radiol (2020) 30(3):1297-305. doi: 10.1007/s00330-019-06467-3
10. Wang T, Gao T, Guo H, Wang Y, Zhou X, Tian J, et al. Preoperative Prediction of Parametrial Invasion in Early-Stage Cervical Cancer With MRI-Based Radiomics Nomogram. Eur Radiol (2020) 30(6):3585-93. doi: 10.1007/s00330-019-06655-1
11. Wang T, Gao T, Yang J, Yan X, Wang Y, Zhou X, et al. Preoperative Prediction of Pelvic Lymph Nodes Metastasis in Early-Stage Cervical Cancer Using Radiomics Nomogram Developed Based on T2-Weighted MRI and Diffusion-Weighted Imaging. Eur J Radiol (2019) 114:128-35. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.01.003

자궁경부암 선별검사로서의 HPV 검사

김 내 리, 김 세 익
서울의대 서울대학교병원



| 서론 |

자궁경부암은 조기에 발견하고 효과적으로 치료하는 한 예방과 완치가 가능한 질환이다. 그러나 자궁경부암은 여전히 전 세계적으로 네 번째로 많이 진단되는 여성암이자 네 번째로 흔한 여성 암 사망 원인이다. 2020년 한 해 동안 전세계 여성 중 604,000명이 자궁경부암으로 새로이 진단 받고, 342,000명이 자궁경부암으로 사망한 것으로 추정된다.

자궁경부암의 발병률과 사망률은 지역별로 큰 차이를 보이는데, 발병률의 경우 가장 높은 지역과 가장 낮은 지역 사이에서 10배, 사망률의 경우 가장 높은 지역과 가장 낮은 지역 사이에서 15배 이상의 편차를 보인다. 가장 높은 자궁경부암 발병률과 사망률을 보이는 지역은 인간개발지수(Human Development Index, HDI)가 가장 낮은 국가에서 관찰된다.

한국의 경우 중앙암등록본부에서 발표한 국가암등록통계 자료에 따르면 2019년 한 해 동안 3,273명의 여성이 자궁경부암으로 새로이 진단 받고, 898명의 여성이 자궁경부암으로 사망한 것으로 확인된다. 효과적인 자궁경부암 검진 시스템의 도입과 자궁경부암의 가장 큰 위험인자로 알려진 인유두종바이러스(human papillomavirus, HPV)에 대한 백신 예방접종을 통해 자궁경부암 발생률이 매년 유의하게 감소하고 있다.

| 자궁경부암 검진의 목적과 방법 |

자궁경부암 검진의 목적은 전암성 자궁경부 병변과 조기 침윤성 암을 가진 여성을 선별하고 적절하게 치료하여 자궁경부암의 발생률과 사망률을 줄이는 것이다. 자궁경부암은 질을 통한 접근이 가능하므로 효과적인 자궁경부암 검진을 도모할 수 있다. 의료 접근성 및 비용 등의 차이로 인해 개발도상국과 선진국에서 자궁경부암의 적절한 선별검사주기 및 선별검사방법은 여전히 다르게 적용하고 있다.

전세계 여러 국가에서 가장 보편적으로 시행되고 있는 자궁경부 세포 검사는 질경을 삽입하고 자궁경부에서 작은 브러시로 세포를 채취한 뒤, 현미경으로 자궁경부 세포 이상과 암세포의 유무를 관찰하는 방법이다. 고전적인 자궁경부 세포 검사는 검체를 채취한 후 슬라이드에 도말하고, 95% 알코올에 담겨 고정된 후 현미경으로 관찰한다. 이 방법은 저등급 병변에서 26-65%, 고등급 병변에서 53%의 낮은 민감도를 보인다. 또한, 재현성이 낮고, 검체가 충분히 도말되지 않을 가능성이 있으며, 공기중에서 건조되어 세포 손상이 발생할 수 있다. 이러한 방법을 보완하기 위해 액상 자궁경부 세포 검사가 도입되었다. 액상 자궁경부 세포 검사는 도말 검사 대비 민감도와 특이도는 유사하면서도 부적절한 검체를 70-80% 이상 감소시키는 효과가 있다. 결론적으로 두 가지 방법 모두 현재 자궁경부암의 발생률과 사망률을 줄이는 선별검사로 널리 이용되고 있다.

자궁경부 세포 검사의 낮은 민감도를 극복할 수 있는 자

궁경부암 선별검사로 HPV 검사를 고려할 수 있다. 대부분의 HPV 감염은 면역반응에 의해 제거되어 2년 이내에 90% 이상이 자연소실 되지만, 제거되지 않고 지속감염이 일어나는 경우 자궁경부 전암성 병변을 거쳐 자궁경부암을 유발한다. HPV 감염은 자궁경부암의 발생에 가장 먼저 진단이 가능한 이상소견이지만, HPV 양성 소견이 보더라도 지속성 병변이 될 것인지 또는 자연치유 될 것인지를 알 수 없으므로 HPV 검사는 낮은 특이도를 보인다. 하지만, 자궁경부 세포 검사와 HPV 검사를 비교한 무작위 연구에서 고등급 자궁경부 병변을 발견하는 민감도는 세포 검사 군의 56% 대비 HPV 검사 군에서 97%로 높게 나타났다. 두 검사를 동시에 한 경우 민감도는 100%였다. 이 연구에서 특이도는 각각 97%, 94%, 93%였다.

여러 종류의 HPV 아형 중에서도 특별히 자궁경부암과 연관이 많은 고위험 HPV 아형이 있는데, 특정 고위험 HPV 아형을 검출하는 고위험 HPV 검사가 있다. 인도에서 수행된 13만 명의 성인 여성을 대상으로 하는 연구에서 고위험 HPV 검사가 자궁경부암으로 인한 사망을 유의하게 감소시켜 주는 검사 방법으로 확인되었다. 뿐만 아니라 HPV 검사는 그 선별검사주기를 자궁경부 세포 검사 단독 시 보다 연장할 수 있다는 장점이 있다. 대한부인종양학회에서는 25세 이상 성인 여성에서 고위험 HPV 검사를 자궁경부 세포 검사의 대체 방법으로 고려할 수 있으며, 선별검사주기는 3년 이상 5년 미만으로 권고하고 있다.

하지만, HPV 검사에는 추가적인 자원과 인력이 소요되는 만큼, 자궁경부 세포 검사 보다 고비용이라는 특성이 있다. 따라서, HPV 검사의 비용 효과에 대한 지속적이고 면밀한 검토가 필요하다.

| 자궁경부암 검진 시 고려해야 할 것들 |

사실, 여러가지 자궁경부암 검진 방법들 중 무엇이 가장 정확하고 비용 효과적인지 결론을 내리는 것보다 더욱 중요한 것은 전반적인 자궁경부암 검진 프로그램의 완성도-질을 높이는 것과 함께 더 많은 여성들이 자궁경부암 검진 프로그램에 참여하게끔 도모하는 것이다. 양질의 의료진이 자궁경부암 검진에 임하여야 하며, 각각의

검진 방법들의 장점과 단점, 여성의 삶의 질에 미치는 위해, 검체 분석의 정확성, 검진 결과의 통보, 검진 결과 이상자의 관리 및 치료 등이 모든 과정이 하나의 오케스트라가 되어 효과적으로 조율되어야 한다. 이를 위해서는 잘 짜여진 지표를 이용하여 자궁경부암 검진의 총체적인 질 평가(quality assurance)를 시행하는 것이 필요하다.

특히 검진 시의 통증과 불편한 경험이 그 여성의 추후 자궁경부암 검진 프로그램에 적극 참여하는 것을 방해할 수도 있다. 이러한 인식 속에서 요즘 대두되고 있는 것이 자궁경부암 자가 검진 방법이다. 이 또한 기본적으로 HPV 검사에 해당하나, 의료진이 검체를 채취하는 것이 아니라 여성 스스로가 본인의 검체를 채취하게 된다. HPV DNA를 검출하기 때문에 민감도와 특이도가 높은 검사 방법이다. 하지만, 자궁경부암 자가 검진 방법은 현재로서는 몇 가지 한계점이 있다. 자가 검진 검체로부터 HPV 아형 비교, 제자리 선암 및 선암 발견에도 사용될 수 있는지에 대한 과학적 증거는 여전히 제한적이다. 자가 검진 방법을 이용한 표준화 및 명시화 된 검진 프로그램 또한 그 개발이 미미한 상태이다. 하지만, 많은 여성의 불편감을 줄임으로써 검진 프로그램에 한발짝 더 다가갈 수 있으므로 큰 잠재력을 가지고 있으므로 앞으로의 귀추가 주목된다.

| 결론 |

HPV 백신 예방접종과 자궁경부암 검진은 상호 보완적임에도 불구하고 여성의 일생에서 서로 다른 시기에 적용되기 때문에 별도로 관리하고 있는 경향이 있었다. 하지만, 자궁경부암의 자연사라는 연속체 속에서 HPV 백신 예방접종과 자궁경부암 검진 프로그램의 통합 및 최적화가 필요하다. HPV 검사는 고비용에도 불구하고 높은 정확도와 선별검사주기의 연장이라는 장점이 있으므로, 이를 이용한 체계적인 자궁경부암 검진 프로그램은 궁극적으로 전세계 많은 여성의 건강과 행복을 저해하는 자궁경부암에 이별을 고하게 할 것으로 기대된다. WOMB STORY

참고문헌

1. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1908-18.
2. IARC handbooks of cancer prevention, volume 18: Cervical cancer screening. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2022 ISBN 9789283230250 ISBN 9789283230243 (e-book).
3. Jung KW, Won YJ, Kang MJ, Kong HJ, Im JS, Seo HG. Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2022. *Cancer Res Treat*. 2022;54(2):345-51.
4. Kang MJ, Won YJ, Lee JJ, Jung KW, Kim HJ, Kong HJ, et al. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2019. *Cancer Res Treat*. 2022;54(2):330-44.
5. Kim SI, Kim JW. Book Review: IARC handbooks of cancer prevention, volume 18: Cervical cancer screening. *J Gynecol Oncol*. 2022;33(4):e65.
6. Lim MC, Won YJ, Ko MJ, Kim M, Shim SH, Suh DH, et al. Incidence of cervical, endometrial, and ovarian cancer in Korea during 1999-2015. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(1):e38.
7. Pimple S, Mishra G, Shastri S. Global strategies for cervical cancer prevention. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(1):4-10.
8. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1385-94.
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
10. World Health Organization (WHO). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd ed [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2021 [cited 2022 September 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572317/>.

자궁경부암의 발생과 자궁경부암 예방접종



기 은 영
가톨릭의대 대전성모병원

| 서론 |

10여년 전까지만 해도 자궁경부암은 전세계 여성에서 세 번째로 많이 발생하는 암이었다. 그러나 2018년 전세계적인 자궁경부암 발생과 사망률 통계에 따르면 2018년 한 해 동안 57만명의 환자가 새로 진단되었고, 31.1만명의 환자가 자궁경부암으로 사망하였다. 자궁경부암은 전세계적으로 유방, 대장, 폐암에 이어 4번째로 많이 발생하는 것으로 나타났다. 호발 지역은 아프리카, 중국, 인도를 포함한 일부 아시아 지역에서 발생이 높으며, 북미 지역, 오스트레일리아, 서유럽 지역에서는 상대적으로 발생이 낮다. 우리나라의 경우 자궁경부암은 흔한 여성 암이었다가 최근 10년 사이에 발생이 많이 감소하고 있다.¹ 2019년 국가 암등록 사업의 여성 주요 암종 발생 현황에 따르면 자궁경부암은 전체 여성에서 발생하는 암종 10위를 차지하고 있으며 2019년 한해 3273명의 환자가 새로 진단되었으며, 연령표준화발생률은 9.5였다.² 자궁경부암의 발생 감소는 1980년대 중반 이후 도입된 적극적인 자궁경부암 선별 검사와 2006년 이후 도입된 자궁경부암 예방 백신의 영향이 크다 할 수 있다. 따라서 자궁경부암의 암 발생과정과 자궁경부암 예방 접종의 최신 지견을 살펴보도록 하겠다.

| 본론 |

자궁경부암의 발생원인은 인유두종바이러스(human papillomavirus, HPV) 감염, 흡연, 경부피임약 복용, 출산력, 다양한 성관계 파트너 등이 있다. 이중 인유두종바이러스의 감염이 가장 중요한 인자이다. HPV는 성

인의 70~80%에서는 무증상이며 감염된 사실도 모른 채 자연 치유된다. 그러나 감염자의 일부에서 자연 치유되지 않고 2년이상 감염이 되면 지속 감염이라고 부르고, 지속 감염 환자의 약 10%에서 자궁경부의 이상이 초래된다. 이 단계는 자궁경부 이형성종이라 부르며 조직학적 형태에 따라 저등급 자궁경부 이형성증, 고등급 자궁경부 이형성증으로 분류된다. 치료 받지 않은 고등급 자궁경부 이형성증 환자의 약 2~5%에서 침윤성 자궁경부암이 발생 하는 것으로 알려져 있다. 인유두종바이러스 감염환자에서 무조건 자궁경부암이 발생하는 것은 아니지만, 자궁경부암 환자의 99%에서 HPV 감염이 확인된다.³ HPV와 경부암의 발생 위험도(relative risk)를 비교한 연구에 따르면 흡연과 폐암의 발생의 위험도를 1로 보았을 때 B형 간염바이러스와 간암의 발생 위험도는 50~60정도로 측정되고 고위험 HPV, 특히 HPV 16, 18 번 타입과 자궁경부암의 발생 위험도는 100~500으로 높게 나타났다.⁴

HPV는 그 종류가 매우 다양하다. 자궁경부암의 발생과의 연관성에 따라 고위험 바이러스 / 저위험 바이러스로 나눌 수 있다. 고위험 바이러스는 대표적으로 16번, 18번 타입을 포함하여 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 가 포함되고, 저위험 바이러스는 대표적으로 6번 11번을 포함하여 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 이 해당된다. HPV의 암 발생과정에서 보이는 특징적인 면역 회피 기전을 살펴보면, 첫째 HPV는 자궁경부의 미세 상처를 통해 감염되어 국소 감염을 일으키며 바이러스혈증(viremia)이 없다. 두 번째로 HPV는 기저 세포 내 침입하여 숙주의 DNA에 삽입되어 세포 내에서 복제가 이루어지기 때문에 상피세포 내에서만 존재하며 국소적으로

면역을 억제하는 것으로 알려져 있다. 세 번째로 세포 감염 후 바이러스의 증식을 세포의 자연사를 이용하기 때문에 염증반응이 없어 면역 세포를 유인하지 않으며 항원 노출 세포(antigen presenting cell)에 노출되지 않는 특징이 있다.⁵

자궁경부암의 예방 백신의 역사를 살펴보면, 2006년 미국 FDA에서 처음으로 HPV 4가 예방백신(Gardasil, Merck)을 자궁경부암 예방 백신으로 승인했다. 우리나라는 2007년에 도입되었으며 같은 해에 FDA에서 2가백신(Cervarix, GalxoSmithKline)을 승인 하였다. 2014년에 FDA에서 9가 백신(Gardasil 9)을 승인하였다. 우리나라는 2016년 2가 백신과 4가백신을 청소년 대상으로 국가 백신을 시작하였고 같은 해 9가 백신을 승인하였다.

HPV 예방 백신의 작용 원리는 바이러스 유사항체(virus like particle)로 인체 내에 항체를 유도하여 HPV 감염 시 면역을 기억하도록 한다. 실제 미세 상처를 통해 HPV가 침투하게 되면 백신으로 유발된 중화 항체가 항원을 방어하는 역할을 하게 된다.

세계보건기구(WHO)와 유니세프에서 2010~2019년의 전세계 HPV 백신 현황을 조사한 자료에 따르면 북미, 남아, 서유럽, 오세아니아 지역, 일부 아시아 지역을 제외한 국가에서는 HPV 백신의 접종이 미미한 것으로 나타났다. 접종이 원활히 이루어지지 못하는 지역에서는 자궁경부암의 발생빈도와 자궁경부암으로 인한 사망률이 월등히 높았다. 우리 나라의 경우 2016년 6월부터 국가 백신의 일환으로 HPV 예방백신이 도입되었다. 2022년 현재 전체 예방접종 대상 인구의 23.1%에서 최소 1회의 접종을 한 것으로 조사되었으며 대도시에 거주하고, 교육 수준이 높을수록, 독감 예방접종을 정기적으로 받으며 소득 수준이 높은 군에서 HPV 예방접종율이 높은 것으로 나타났다. 백신접종을 꺼리는 가장 큰 이유는 비싼 접종 비용과 백신의 부작용에 대한 우려로 조사되었다. 질병관리청 자료에 의하면 2016년부터 2019년까지의 HPV 국가 예방접종 현황에서 완전 접종율은 평균 66.6%로 집계되었다.

WHO에서 2020년 11월 2030년까지 자궁경부암 박멸을

위해 이루어야 할 목표로 90-70-90 목표를 발표했다. 그 세부적인 내용으로는 15세 이하 소녀들에게 90%의 HPV 예방접종 완료, 35세까지 고성능 검사를 통해 자궁경부암 선별 검사를 하고 45세까지 재검하는 비율을 70%까지 상승, 자궁경부암 관련 질환(자궁경부암 전암 병변, 자궁경부암)으로 확인된 여성의 치료 비율을 90%까지 상승 시키자는 것이 그 내용이었다. 또한 2022년 4월 백신 전문가회의(strategic Advisory Group of Expert, SAGE)에서 자궁경부암 예방 백신의 1회 접종을 권고하는 내용의 발표가 있었다. 그 배경으로는 자궁경부암은 선별 검사와 백신접종으로도 충분히 감소시킬 수 있는 질환인데, 백신 수급 문제와 고가의 의료비 발생으로 정작 백신 접종이 필요한 아프리카지역, 아시아 일부 지역에서 예방접종이 잘 이루어지지 않고 있다는 데 있다.

코스타리카에서 시행된 연구와 PATRICIA 임상시험에서 HPV 16/18 예방백신으로 1회, 2회, 3회 접종으로 나눠 접종 후 백신의 효능을 비교하였다. 백신 완료 4년 후에 1회 접종(87.5%)과 2회 접종(81.2%) 한 여성에서의 HPV 16/18에 대한 예방효과는 3회 접종(81.4%)을 한 여성과 유사하였다.⁶ 인도에서 약 2만여명의 여성을 대상으로 한 임상 시험에서 4가백신을 2회 접종/3회 접종으로 나눠 그 효과를 비교하기 위한 연구가 진행되었다. 연구 진행 도중에 예기치 못한 사망사고로 백신 접종이 중단되면서 환자 군은 자연스럽게 1회접종 후 중단된 군/원래 2회 접종군, /3회접종이었다가 2회 접종 후 중단된 군/3회 접종 완료군으로 나뉘게 되었고 이 환자들을 대상으로 코호트 연구로 바꿔 연구를 지속하였다. 10년이 지나서 1회 접종을 한 군과 나머지 군, 접종을 하지 않은 군과 HPV16/18에 대한 예방 효과를 비교하였을 때, 1회 접종한 군에서의 HPV 16/18 감염률은 3.2%로 다른 접종군과 유사한 감염률을 보였고, 백신 접종을 하지 않은 군에 비하여 현저히 낮은 감염률을 보였다.⁷

| 결론 |

현재 탄자니아(DORIS trial), 코스타리카(ESCUDDO trial), 케냐(KENSHE trial) 이 진행 중에 있으며, HPV 예방접종의 1회 접종의 효능, 효용성을 분석하기 위한

연구이다. 최근 KENSHE trial 의 결과가 NEJM 에 발표 되었으며, 2가 백신과 9가 백신으로 1회접종 후 18개월 시점에서 백신의 효능효과 분석했을 때 2가백신/9가 백신 모두 HPV 16/18 에 대한 97.5% 의 예방효과를 보였다. 이를 바탕으로 WHO에서 1회 접종에 대한 권고안을 발표한 것이다.^{8,9}

그러나 이러한 발표를 무턱대고 받아들이기에는 아직은 성급한 감이 있다. 대한부인종양학회의 공식 입장문에 따르면 1회접종에 대한 연구결과들이 아직 일관적이지 않으며, 1회 접종권고안을 우리나라에 도입하기에는 국내 의료 환경에 직접 대입하는 것은 부적절하다고 판단되며 향후 발표될 HPV 예방백신 1회 접종에 대한 더 많은 연구결과를 검토할 필요가 있다고 판단된다고 명시하고 있다.

따라서 현재까지는 진료를 볼 때는 현재의 HPV 백신 접종 지침을 따라야 한다. 현재 우리나라 예방접종 지침은 대상은 만9세~45세 여성 및 9~26세 남성에서 3회 (0,2,6개월- Gardasil 또는 0,1,6 개월-Cervarix) 근육 주사 할 것을 권고 하며 만 9세~14세 여아 및 남아에서는 2회접종(0,6개월) 할 수 있다.¹⁰ **WOMB STORY**

참고문헌

1. M Rabin, E Weiderpass, S Sanjose et al., Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8:e191-203
2. 국립 암센터, 2019년 국가암등록사업
3. EM Burd., Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003, 16(1):1-17
4. FX Bosch, A Lorincz, N Munoz, CJLM Meijer et al., The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002 ;55(4):244-65
5. RW Tindle, Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(1):59-65
6. AR Kreimer, F struyf, MRDR Raymundo, A Hildesheim et al., Efficacy of fewer than three doses of an HPV 16/18 AS-04-adjuvant vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet Oncol* 2015;16(7):775-86
7. P Basu, SG Malvi, S Joshi et al., Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicenter, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*, 2021,22:1518-29
8. RV Barnabas, ER Brown, M Onono et al., Single dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KENSHE study): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC*, 2021;22:661-80
9. RV Barnabas, ER Brown, MA Onono et al., Efficacy of single dose human papillomavirus vaccination among young African women. *NEJM Evid* 2022;1(5)
10. 대한 부인종양학회, 인유두종바이러스 예방백신 권고안, 2021

1차 선별검사로서 HPV test에서 HPV genotyping의 의미



이 용 재
연세의대 세브란스병원

| 서론 |

인유두종 바이러스(Human papilloma virus, HPV)는 가장 흔하게 성적으로 전파되는 감염성 질환의 하나이다. 자궁경부암의 발생은 전세계 모든 지역에서 거의 100% 인유두종 바이러스 감염과 연관되어 있다. 자궁경부암은 우리나라 여성에서 발생하는 암 중 3~4위에 해당하였으나 예방접종, 조기검진 등을 통하여 발생률이 꾸준히 감소하여 현재는 5번째로 흔한 암으로 알려져 있다. 우리나라는 자궁경부암을 관리하기 위해 인유두종 바이러스 예방접종을 통한 감염예방과, 자궁경부세포진검사(Pap smear)를 통한 조기발견 및 치료를 시행하고 있다. 하지만 자궁경부세포진검사는 높은 위음성률과 낮은 민감도로 인해 자궁경부암 선별검사로 한계점이 있다. 이러한 단점을 보완하기 위해 자궁경부암 선별검사로서 인유두종 바이러스 유전형 검사(HPV genotyping)를 포함하는 방법이 제안되고 있다.

| 본론 |

인유두종 바이러스

인유두종 바이러스(Human papillomavirus, HPV)는 자궁경부암의 일차적 원인으로 밝혀져 있고, 현재까지 알려진 120여 종의 인유두종 바이러스 유전형에서 40여 종이 생식기 감염을 일으킵니다. 이 중 15여 종의 유전형이 고위험군으로 분류되어 자궁경부암 발병과 연관성이 높고, 자궁경부암, 종종 자궁경부상피내 이형성증, 상피내암의 대부분에서 고 위험 인유두종 바이러스가 발견된다. 특히 30세 이상의 여성에서 고위험군 인유두종 바이

러스의 지속적인 감염의 경우 종양으로의 진행 가능성이 매우 높으므로 정확한 유전형의 판별이 중요하다.

인유두종 바이러스와 자궁경부암

인유두종 바이러스는 7,900 bp 크기의 DNA 바이러스이다. 인유두종 바이러스의 유전자로부터 전사된 E6, E7 단백질이 자궁경부암 발암기전에 중요한 단백질로 알려져 있으며, E6과 E7 단백질은 세포주기 조절 와해하여 종양조직의 증식을 유발한다. 또한 E6과 E7 단백질은 세포 분화를 유도 하고 자연사를 억제하며 유전적 불안정성을 유발하여 자궁경부암을 발생과 진행에 영향을 준다. 인유두종 바이러스 유전자형들은 각각 암을 유발하는 능력에 따라 고위험군과 저위험군으로 분류되며, 특히 고위험군은 자궁경부암과 전암병변의 발병에 필수적인 요소로 보고되었다. 고 위험 인유두종 바이러스의 아형 중 16,18,31,45의 아형들이 자궁경부암환자에서 가장 흔히 발견되며 인유두종 바이러스 16, 18이 60-70%을 차지하는 것으로 알려져 있다(표 1).

자궁경부암 선별검사로서의 인유두종 바이러스 검사법

현재 자궁경부암의 선별검사는 자궁경부세포진검사에 기초하고 있으며, 편리성과 저비용 등의 장점으로 널리

표 1. 인유두종 바이러스 유전형

HPV Group	HPV Types	Clinical Association
Low Risk	6, 11, 42, 43, 44	Genital warts or benign lesions, not cervical cancer.
High Risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	All types isolated in cervical cancer.

시행되어왔고, 그 이후로 자궁경부암의 발생률과 사망률이 크게 감소하였다. 그러나 최근 몇 년 사이에 6-55%에 달하는 높은 위음성률로, 검사 방법의 민감도와 재현성이 떨어진다는 점이 제기되고 있고, 병변이 없는 경우 앞으로 발생할 위험성을 알 수 없는 문제점을 갖고 있다. 이러한 자궁경부세포진검사의 위음성률을 낮추기 위해 인유두종 바이러스 검사의 보조적인 방법들이 개발되어 왔으며, 그 중 인유두종 바이러스 검사 DNA 검사방법은 인유두종 바이러스 검사 감염 여부를 확인하는 방법으로 각광받고 있는 검사이다.

지속적인 인유두종 바이러스 감염이 자궁 경부 고 등급 병변과 자궁경부암의 원인임이 알려지면서, 인유두종 바이러스 감염의 검출 및 같은 유전자형의 지속 감염 여부에 대해 모니터링을 하는 것은 자궁경부암을 예방하는 검사로서 인유두종 바이러스 유전자형 검사가 이용되는 것은 매우 당연하다고 볼 수 있다. 또한, 같은 고위험군

인유두종 바이러스 유전자형의 지속적인 감염은 대체로 중증의 이형성증 및 자궁경부암으로 발전하기 위한 위험도가 증가된다고 보고되고 있다. 따라서, 질병에 대한 예후 관측과 모니터링을 위한 정확한 인유두종 바이러스 유전자형을 식별하는 것은 진단의 유효성 측면에서 자궁경부세포진검사 결과와 차별화된 중요한 의미를 가진다고 할 수 있다

많은 연구에서 자궁경부암 선별검사에서 인유두종 바이러스 검사를 병행하였을 때 민감도가 유의하게 증가한다는 결과를 나타내었다(표 2). 자궁경부 편평세포암에서와 같이 자궁경부 선세포암에서도 인유두종 바이러스 감염이 대부분에서 관찰되며 세포진 검사에서 선세포 병변의 진단에 위음성율이 편평세포 병변보다 높게 나타나 선세포 병변의 진단에서도 인유두종 바이러스 검사가 매우 유용하다고 알려져 있다. 따라서 자궁 경부 세포진과 인유두종 바이러스 검사를 자궁경부암 진단을 위한 일차

표 2. 자궁경부세포진검사와 인유두종 바이러스 검사의 선별검사 성능 비교

Author	Sensitivity		Specificity		Comments
	HPV	Pap	HPV	Pap	
Cuzick	75	46	96	96	
Clavel	100	79	86	96	
Cuzick	95	79	94	99	HPV indices based on HCl (n=1703)
	76		95		HPV indices based on PCR (n=2988)
Ratnam	68	27	91	96	
Schillman	88	78	89	94	Conventional cytology and HCl all ages
	93		80		HCl, ages 18-30 y
	81		90		HCl, ages 31-40 y
	93		94		HCl, age >40 y
Wright	84	61	83	96	Clinician collected HPV sample
	66		81		Self-sampling for HPV
Womack	62		75		n = 217, HIV-, bias-controlled
	91		41		n = 249, HIV+, bias-controlled
Schneider	89	20	94	99	Bias-adjusted
Belinson	95	87	85	94	ThinPrep cytology
Blumenthal	80	44	61	91	Bias-controlled
Clavel	100	68	87	95	All ages, conventional cytology (n=2281)
	100	88	86	93	All ages, ThinPrep cytology (n=5651)
	100	58	90	96	Age >30 y, conventional cytology (n=1550)
	100	84	88	95	Age >30 y, ThinPrep cytology (n=4121)

선별검사로 병행할 경우 높은 민감도와 100%에 가까운 음성 예측율(negative predictive value)을 기대할 수 있으며 이러한 임상적 효용성에 근거하여 대상군의 위험요인을 고려하여 선별검사의 검진 주기를 늘릴 수도 있을 것이다. 두 가지 검사를 병용하는 검진 체계는 불필요한 정확대경 검사가 늘어나 사회 전체 검진 비용을 증가시킨다는 단점이 있을 수 있으나 검진 주기를 늘림으로써 장기적인 측면에서 비용절감 효과가 있을 것으로 기대하고 있다.

| 결론 |

현재까지 많은 연구들을 통해 인유두종 바이러스 감염이 자궁경부암의 직접적인 발암 원인으로 규명되었으며, 인유두종 바이러스 감염의 검출 및 같은 유전자형의 지속 감염 여부를 경과 관찰 하는 것은 자궁경부암을 예방하는 검사로서 인유두종 바이러스 유전형 검사는 중요하다고 볼 수 있다. 또한, 같은 고위험군 인유두종 바이러스 유전자형의 지속적인 감염은 대체로 중증의 이형성증 및 자궁경부암으로 발전하기 위한 위험도가 증가된다고 보고되고 있다. 따라서, 자궁경부암에 대한 예후 관측과 질병의 경과관찰을 위한 인유두종 바이러스 유전형 검사는 진단의 유효성 측면에서 자궁경부세포진검사 결과와 차별화된 중요한 의미를 가진다고 할 수 있다. **WOMB STORY**

참고문헌

1. Herbert J, Coffin J. Reducing Patient Risk for Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2008; 108(2): 65-70.
2. 이재관. (2006). 자궁경부암 진단에 HPV DNA검사의 역할. *Obstetrics & Gynecology Science*, 49(2), 261-275.

자궁경부이형성증 치료 후 추적검사에서 HPV test의 전략



오 영 택
강원의대 강원대학교병원

- “
- 고등급 자궁경부이형성증의 치료 후 추적은 6개월 후 HPV 단독 검사 혹은 HPV 검사와 자궁경부세포진검사를 함께 시행하도록 한다(그림 1). (ASCCP 2019)
 - 위에서 HPV 양성이라면 colposcopy와 조직검사를 시행해야 하며 6개월 후 추적을 colposcopy와 ECC로 시행할 수도 있다.
 - 6개월 추적검사 후에는 매년 HPV-based testing을 3년 연속해서 시행토록 한다.
 - 3년 동안 연속해서 HPV 음성인 경우 3년 간격으로 추적검사를 시행한다.
- ”

| 서론 |

자궁경부암은 분명하게 자궁경부이형성증이라는 전암 병변을 가지며, 이를 근거로 자궁경부암 조기검진은 침윤성 자궁경부암으로 진행할 가능성이 높은 병변을 미리 발견하고 제거하고자 하는 목적을 가진다. HPV 감염에 의해 자궁경부암과 자궁경부이형성증이 발생한다는 사실은 매우 잘 알려져 있다. 과거 여러 문헌들에 의하면 고등급 자궁경부이형성증으로 진단받았던 환자들은 향후에 이형성증이 재발하거나 자궁경부암으로 진행될 가능성이 높았다. 스웨덴에서 1958년부터 2008년 사이 CIN3로 치료받았던 환자들은 향후에 자궁경부암이나 질암으로 진단될 위험성이 높고 사망률은 일반 여성에 비해 2.35배(95% 신뢰구간 2.11-2.61) 높았다. 특히, 60세 이후에 진단 및 치료받은 경우에는 30대에 치료받은 군에 비하여 다섯 배 가량 연관암 발생의 위험도가 높은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 자궁경부이형성증의 치료 후 25년 까지도 재발 및 암 발생의 위험도가 증가한다는 이전의 연구결과와 유사하다. 또한, 네덜란드에서 CIN으로 치료받은 환자에서 심지어 3번의 연속된 자궁경부세포진검사에서도 정상인 경우에도 암 발생위험도가 증가한다는 내용도 발표된 바 있다.

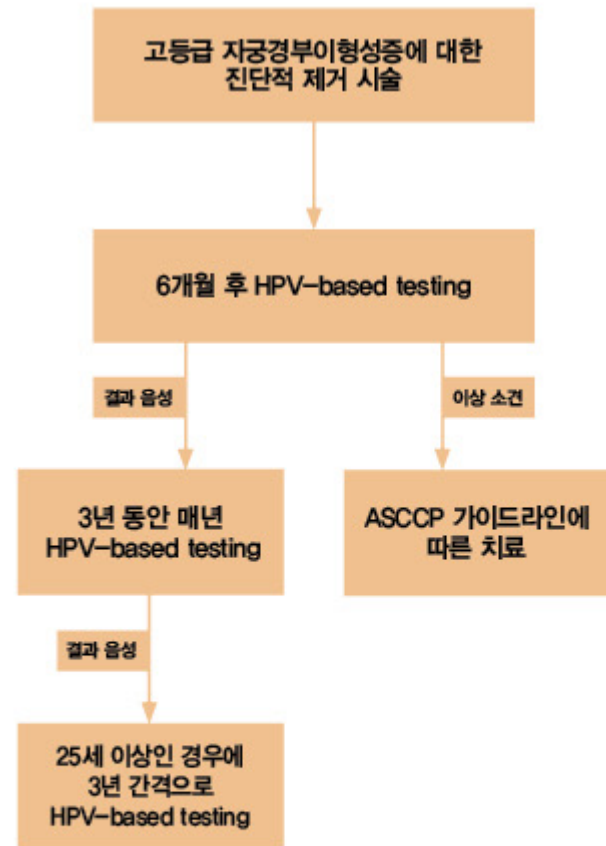


그림 1. HSIL의 치료 후 추적 검사(ASCCP 2019)

자궁경부이형성증의 치료 후에도 재발이나 암 발생의 위험도가 증가되는 원인은 명백히 밝혀져 있지는 않으나 개개인의 자궁경부이형성증의 발생이나 HPV 감염에 대한 취약성이나 흡연 등의 외인적인 요인이 영향을 줄 것이다. 이에 이러한 환자들의 치료 후 추적 검사의 효용성을 높이기 위한 HPV 검사에 대해 알아보하고자 한다.

| 본론 |

자궁경부세포진검사, HPV 검사, 병합검사 중에 무엇이 정답인가?

자궁경부이형성증의 치료 후 추적관찰법은 국가별로 상이하며 추적검사방법, 기간, 간격이 모두 다르다(표 1). 절제면 양성, 자궁경부확대경검사, 자궁경관급어냄술 등을 기반으로 하는 추적방법 분류는 자궁경부세포진검사나 HPV 검사만큼 일관된 효용성을 보이지는 못하고 있다.

추적검사서 HPV검사의 민감도는 93%(95% 신뢰구간: 85-97%)로 자궁경부세포진 단독 검사의 72%(95% 신뢰구간: 66-78%) 보다 유의하게 높다. 반면에 HPV와 자궁경부세포진검사의 병합검사는 HPV검사와 비교하여 민감도가 약간 높은 반면 특이도는 떨어진다. 병합검사는 HPV 단독검사에 비해 민감도가 높으나 통계적으로 유의하지는 않기 때문에 대부분의 가이드라인에서 HPV 단독검사와 병합검사를 모두 권고하는 경우가 많다.

표 1. 국가별 자궁경부이형성증의 치료 후 추적 권고안

국가	치료 후 추적 권고안
미국 (ASCCP)	12, 24개월 후 병합검사
영국	1, 2회 병합검사
네덜란드	6, 12, 24개월후 자궁경부세포진검사 6, 24개월에 병합검사 제안
덴마크	6, 12개월에 병합검사와 경계면 양성 여부 확인
스웨덴	1회 HPV 검사 혹은 2회 자궁경부세포진검사
노르웨이	3~6개월, 12개월에 병합검사
벨기에	2회 병합검사
호주	12, 24개월 병합검사
유럽연합	HPV 검사와 함께 6, 12, 24개월 자궁경부세포진검사

네덜란드에서 CIN2로 치료받은 435명의 환자를 대상으로 추적한 결과를 발표하였다. 치료 후 6개월 검사에서 자궁경부세포진검사 음성인 경우는 5년 후에 CIN2+로 재발할 확률이 5.8% 었다. HPV 음성인 경우는 4.4%, 병합검사서 모두 음성인 경우는 3.0%로 나타났다. 또한, 6, 24개월에 시행한 병합검사서 음성인 경우 5년 안에 CIN2+로 재발할 위험도는 일반 여성군과 차이가 없어 6, 24개월 추적 병합검사라는 권고안을 발표하게 된다. 반면에 덴마크에서 시행된 자궁경부원추절제술을 시행 받고 HPV 음성인 447명의 환자를 대상으로 한 연구에서도 5년 까지는 일반 여성군과 비교하여 CIN2+의 재발위험도가 차이가 없었지만, 10년 후에는 그 위험도가 증가하는 것으로 나타났다.

HPV genotyping은 필요한가?

자궁경부이형성증 치료 이전에 감염되었던 HPV genotype이 치료 후에도 지속적으로 감염 되어있다면 CIN2+의 병변이 재발할 위험도가 높으며 특히 HPV 16 감염은 잔존병변이나 재발의 위험성이 더 높은 것으로 알려져 있다. 그럼에도 불구하고 아직까지는 치료 후에 HPV genotyping 의 효용성은 완전히 입증된 것은 아니다. 또한, 스크리닝 검사에서 HPV 16/18를 따로 분류하듯이 치료 후의 환자들에게도 이를 적용하기에는 아직까지 근거가 부족하다. 실제로 치료 후에 HPV 16, 18, 31, 33, 45를 제외한 다른 고위험군 HPV 감염에 의한 재발도 약 30%에 이르는 것으로 조사된 바 있다. HPV DNA 검사 이외에도 E6/E7 mRNA 등을 이용한 재발 예측 검사 연구가 있었으나 향후 추가적인 데이터 축적을 요하는 상태이다.

| 결론 |

자궁경부암의 1차 스크리닝 검사뿐 아니라 자궁경부이형성증의 치료 후 추적검사서도 단독 자궁경부세포진검사의 효용성은 점차 줄어들고 HPV 검사를 기반으로 한 추적 관찰이 향후 재발을 예측하는데 매우 중요한 정보를 제공한다. 자궁경부이형성증으로 수술적 치료받은 환자들의 치료 후 HPV 검사는 기존의 자궁경부세포진검사를 이용한 추적에 비해 의미 있는 데이터를 제공함으

로써 추적 간격을 늘리고 전체 추적 기간을 줄이는데 기여를 하였다. 그럼에도 불구하고 추적 기간, 간격, 방법 등에 대해서는 이견이 많아 추가적인 데이터를 요한다. 또한, 자궁경부세포진검사에서는 음성이고 자궁경부화대경검사에서도 이상이 없는 HPV 양성 환자들에 대한 추적 관리를 어떻게 할 것인가에 대해서는 아직까지 근거가 부족하여 추가적인 연구가 필요하다. **WOMB STORY**

참고문헌

1. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F88-99.
2. Clarke MA, Unger ER, Zuna R, et al. A Systematic Review of Tests for Postcolposcopy and Posttreatment Surveillance. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):148-56.
3. Cuschieri K, Bhatia R, Cruickshank M, et al. HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure). *J Clin Virol* 2016;76 Suppl 1:S56-S61.
4. Huang HJ, Tung HJ, Yang LY, et al. Role of human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2021;148(3):665-72.
5. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):500-7.
6. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):102-31.
7. Ronco G, Giorgi Rossi P. Role of HPV DNA testing in modern gynaecological practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:107-18.
8. van der Heijden E, Lopes AD, Bryant A, et al. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010757.

한국의 자궁 경부암 선별검사 가이드라인



원 세 연
차의과학의대 강남차병원

| 서론 |

자궁경부암은 조기 검진 및 예방 백신의 개발로 인해 점차 감소하고 있지만 여전히 부인 암 중에서는 가장 발생률이 높다. 자궁경부암은 정기적으로 검진을 받는다면 전암 단계에서 치료하여 예방할 수 있고, 이에 주기적인 자궁경부 세포 검사(Pap test)가 권고되고 있어왔다. 최근 서방국가의 자궁 경부암 선별검사의 트렌드가 자궁경부 세포 검사가 아닌 인유두종바이러스 검사(HPV test)로 옮겨가고 있고, 2020년에 미국 암학회(American Cancer Society, ACS)에서도 새롭게 자궁경부암 선별 검사 가이드라인이 발표되었다. 이에 2021년 대한부인종양학회에서도 자궁경부암 조기 검진을 위한 진료 권고안이 새롭게 개정되어 발표되었는데, 이전의 2012년 가이드라인과 비교하여 어떠한 변화가 있었는지 정리해보고자 한다.

| 본론 |

일반 선별 검사 가이드라인

선별 검사 방법은 과거와 바뀐 것은 없다. 20세 이상 70세 이하의 여성에서 매 1년 간격의 자궁 경부 세포 검사를 시행하며 10년간 세 번 이상의 연속된 자궁 경부 세포 검사에서 음성으로 판정된 경우 70세에 종료할 수 있게 된다. 2020년 미국 암학회 가이드라인에서는 25세 이상의 여성에서 5년 간격의 인유두종바이러스 검사를 선별 검사로써 가장 선호되는 방법으로 권고하였지만, 한국의 가이드라인은 그렇지 않다. 선별 검사로써의 인유두종바이러스 검사는 비교효과 연구 및 비용 효과 내국인 대상 연구가 선행되어야 도입할 수 있겠다고 하였다.

이상 세포 검사 결과에 따른 처치

1. Negative cytology with HPV (+)

과거의 가이드라인에서는 없던 내용이다. 1년 뒤에 병합 검사(자궁 경부 세포 검사 + 인유두종바이러스 검사)를 함께 시행하거나, 바로 인유두종바이러스 유전자형 검사를 시행해 볼 수 있다. 1년 뒤 검사에서 이상 소견이 있거나, 유전자형 검사에서 16번이나 18번 바이러스가 검출되었다면 질 확대경 검사를 실시한다.

2. ASC-US(Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)

ASC-US에서 고위험 인유두종바이러스가 없는 경우 고등급 병변(CIN2 이상) 위험성이 2% 미만으로 낮기 때문에, 치료 방침을 정할 때 고위험 인유두종바이러스 존재 여부가 중요하다. 과거 가이드라인에서는 ASC-US에서는 6개월 뒤 세포 검사, 즉각적인 인유두종 바이러스 검사, 혹은 즉각적인 질 확대경 검사 등 세가지 선택지를 주었으나, 개정된 가이드라인에서는 즉각적인 질 확대경 검사가 제외되었다. 고위험 인유두종 바이러스가 있거나, 6개월 뒤 세포 검사에서 ASC 이상의 결과가 나온 경우 질 확대경 검사를 하는 것을 권고한다. 물론 의료진의 판단 하에 즉각적인 질 확대경 검사 시행을 고려할 수도 있다.

3. AGC(Atypical glandular cells)

질 확대경 검사, 인유두종바이러스 검사, 자궁내경관 소파술, 자궁내막 조직검사(자궁내막암의 위험인자를 갖고 있거나, 비정상적인 질출혈 병력이 있는 경우, 비정상 자궁내막 세포가 보인 경우, 혹은 35세 이상인 경우에만)을 시행한다. 저 등급병변과 음성의 자궁내경관 소파술의 결과가 나온 경우 이전에는 6개월 간격 세포 검사 혹

은 12개월 간격 인유두종 바이러스 검사를 권고하였지만 새로운 가이드라인에서는 12개월 간격 병합 검사(세포 검사+인유두종 바이러스 검사)를 권고한다.

4. LSIL(Low-grade squamous intraepithelial lesion)

과거 가이드라인에서는 즉각적인 질확대경만이 권고되었다. 개정된 가이드라인에서는 인유두종바이러스 검사를 시행하거나 즉각적인 질확대경검사를 시행할 수 있다. 인유두종바이러스 검사에서 음성이라면 1년 뒤 병합 검사를 시행할 수 있다.

5. ASC-H(Atypical Squamous Cells, cannot rule out a high grade lesion) & HSIL(High-grade squamous intraepithelial lesion)

질확대경검사를 시행한다. HSIL에서는 질확대경검사 없이 원추절제수술을 시행할 수 있다. 질확대경검사서 병변이 보이지 않거나, 조직 검사에서 고 등급 병변이 나오지 않는다면 이전에는 세포 검사 혹은 질확대경 검사로

6개월 간격 추적 관찰을 하는 것을 권고하였지만 바뀐 가이드라인에서는 병합 검사 혹은 질 확대경 검사로 6개월 간격 추적 관찰을 하는 것으로 권고하였다.

| 결론 |

1차 선별 검사로써 인유두종바이러스검사를 채택하는 것이 세계적인 추세이지만, 한국은 수가 체계가 다르고, 의료 접근성에도 차이가 있으므로 내국인 대상 연구가 선행되어야만 선별검사로 도입이 될 수 있겠다는 것이 새로 바뀐 가이드라인의 큰 틀이 되겠다. 넓게 보면 2012년도 가이드라인과 크게 바뀐 것은 별로 없지만, 인유두종바이러스 검사의 중요성이 대두되고 있는 만큼 가이드라인 세부적인 부분을 살펴보면 인유두종바이러스 검사의 역할이 커진 것을 확인할 수 있다. 과거와 비교하여 굵직하게 변화된 부분이 무엇인지 간단히 표로 정리하였고, 이를 바탕으로 적용해보면 진료에 유용할 것으로 생각된다. WOMBS STORY

표 1. 자궁경부암 조기 검진을 위한 진료 권고안의 변경 내용 요약(변경된 내용 굵게 표기함)

	2012 가이드라인	2020 가이드라인
일반 선별 검사 방법	1년 간격 세포 검사	1년 간격 세포 검사
Negative cytology with HPV(+)		1년 뒤 병합 검사 or 인유두종바이러스 유전자형 검사(→ 16, 18번 양성인 경우 질확대경 검사)
ASC-US	세포검사(6개월 뒤) or 인유두종바이러스검사 or 질확대경검사	세포검사(6개월 뒤) or 인유두종바이러스검사(→ 양성인 경우에 질확대경 검사 시행)
AGC	질확대경검사+인유두종바이러스검사+자궁내경관 소파술±자궁내막 조직검사(만족스러운 질확대경 검사에서 저 등급 병변과 음성의 자궁내경과 소파술을 보이는 경우→6개월 뒤 세포 검사 or 12개월 뒤 인유두종 바이러스 검사)	질확대경검사+인유두종바이러스검사+자궁내경관 소파술 ± 자궁내막 조직검사(만족스러운 질확대경 검사에서 저 등급 병변과 음성의 자궁내경과 소파술을 보이는 경우→12개월 뒤 병합 검사)
LSIL	질확대경검사	질확대경검사 or 인유두종바이러스검사(→음성인 경우 1년 뒤 병합검사)
ASC-H	질확대경검사(만족스러운 질확대경 검사에서 병변이 보이지 않거나, 조직 검사에서 고 등급 병변이 나오지 않는다면 6개월 간격 세포 검사±질확대경 검사)	질확대경검사(만족스러운 질확대경 검사에서 병변이 보이지 않거나, 조직 검사에서 고 등급 병변이 나오지 않는다면 6개월 간격 병합 검사±질확대경 검사)
HSIL	원추절제수술 or 질확대경검사(만족스러운 질확대경 검사에서 병변이 보이지 않거나, 조직 검사에서 고 등급 병변이 나오지 않는다면 6개월 간격 세포 검사±질확대경 검사)	원추절제수술 or 질확대경검사(만족스러운 질확대경 검사에서 병변이 보이지 않거나, 조직 검사에서 고 등급 병변이 나오지 않는다면 6개월 간격 병합 검사±질확대경 검사)

참고문헌

1. 대한부인종양학회, 대한산부인과학회, 대한세포병리학회. 자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안. 2013
2. 대한부인종양학회, 자궁경부암 조기검진을 위한 진료 권고안, 2021
3. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2020;70(5):321-46.
4. Demarco M, Lorey TS, Fetterman B, et al. Risks of CIN 2+, CIN 3+, and Cancer by Cytology and Human Papillomavirus Status: The Foundation of Risk-Based Cervical Screening Guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2017;21(4):261-7.

산부인과의 든든한 동반자 NTL

"생각은 흉내 낼 수 있어도
경험과 기술은 모방할 수 없습니다"

CerviCARE[®] AI

CerviCARE[®] AI 인공지능 AI+ 집단지성 CI 결합 판독 시스템

특허 제10-2056847호



AI 600만건 데이터베이스
의사결정보조시스템(CDSS) 적용

CI 씨비코그래피 연구회 전문의 판독
세분화된 결과 및 형태학적 이상발견

- 국내 최초 Cervicography 도입
- 세계 최초 웹기반 원격자궁경부암 검진 시스템 개발
- 국내 78% 시장 점유율
- 국내외 1500여개 이상 산부인과 사용

요실금 시술의 새로운 패러다임

요실금 고민엔 실금주사

외래에서! / 수술없이! / 간단하게!

요도 괄약근 기능 강화, 요실금 증상 완화

- 간단한 원내 시술을 통해 요도 괄약근 기능을 강화하여 요실금 증상을 개선합니다
- 부작용없이 안전한 자가 혈소판 필러입니다

시술 후 약 80% 여성에서 요실금 증상 완화 조건을 충족하였고, 약 50% 여성에서 요실금 증상 감소를 확인하였습니다.

Ref 1) A Pilot study: effectiveness of local injection of autologous Platelet-rich plasma in treating women with stress urinary incontinence. (2021)*Ref 2) The Use of Platelet-rich Plasma as a Novel Nonsurgical Treatment of the Female Stress Urinary Incontinence: A prospective pilot study. American Urogynecologic Society (2021)**

방문이나 데모 요청해 주시면 찾아 뵙고 자세히 안내 해 드리도록 하겠습니다.

건강한 미래를 창조하는 여성암전문기업

NTL
엔티엘의료재단 수탁검사 031. 896. 4450

NTL
(주)엔티엘헬스케어 제품문의 02. 401. 7799

