

Cost Effectiveness of Human Papillomavirus 16/18 Genotyping in Cervical Cancer Screening

Seung-Mi Choi¹, Woong Ju², Joice Huang³, Jae-Kwan Lee⁴, Tae-Jin Kim⁵, Byoung-Gie Kim⁶,
Seung Cheol Kim², Young Tae Kim⁷, Kyehyun Nam⁸, Soo-Nyung Kim⁹, Young Sang Song¹⁰,
Yunhwan Oh¹¹, Jooyeon Park¹², and Duk-Soo Bae⁶

¹Research Team, Korea Institute for Pharmaceutical Policy Affairs, Seoul, Korea

²Department of Obstetrics and Gynecology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

³Medical Outcomes-Reimbursement & Economics, Roche Molecular U.S.A, Pleasanton, CA, USA

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Korea University Medical Center, Seoul, Korea

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Dankook University College of Medicine, Seoul, Korea

⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

⁷Institute of Women's Life Science, Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

⁸Department of Gynecology & Obstetrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

⁹Department of Obstetrics and Gynecology, Konkuk University Hospital, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

¹⁰Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

¹¹Market Access, Roche Molecular Korea, Seoul, Korea

¹²Department of Public Health, Korea University Graduate School, Seoul, Korea

자궁경부암 선별검사로서 인유두종 바이러스 유전자형 검사의 경제성 평가

의약품정책연구소¹, 이화여자대학교 의과대학 이화여대부속목동병원 산부인과², Roche Molecular Diagnostics, USA³, 고려대학교 의과대학 산부인과학교실⁴, 단국대학교 의과대학 제일병원 산부인과⁵, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과⁶, 여성생명의과학연구소 연세대학교의료원 산부인과⁷, 순천향대학교 부천병원 산부인과⁸, 건국대학교 의과대학 건국대학교병원 산부인과⁹, 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 산부인과¹⁰, 한국로슈진단¹¹, 고려대학교 대학원 보건학협동과정¹²

최승미¹ · 주 웅² · Joice Huang³ · 이재관⁴ · 김태진⁵ · 김병기⁶ · 김승철² ·

김영태⁷ · 남계현⁸ · 김수녕⁹ · 송용상¹⁰ · 오윤환¹¹ · 박주연¹² · 배덕수⁶

Received October 16, 2015

Revised October 21, 2015

Accepted December 8, 2015

Address for Correspondence:

Duk-Soo Bae
Department of Obstetrics and
Gynecology,
Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University
School of Medicine,
81 Irwon-ro, Gangnam-gu,
Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-3511
Fax: +82-2-3410-0656
E-mail: ds123.bae@samsung.com

Objectives: The aim of this study was to evaluate the cost-effectiveness of cervical cancer screening with a human papillomavirus (HPV) 16/18 genotyping test in Korea. **Methods:** We compared seven strategies with a Markov cohort model: 1) cytology with reflex HPV testing for atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) ('cytology') (routine screening interval 1 year), 2-4) HPV with 16/18 genotyping with liquid-based cytology triage co-testing ('co-testing') (routine screening interval 1, 2, 3 year), and 5-7) HPV with 16/18 genotyping and reflex cytology (ASC-US threshold) ('HPV with genotyping') (routine screening interval 1, 2, 3 year). Screening start age was 30-year-old and screening was performed over 40 years. Screening sensitivity and specificity values for cervical intraepithelial neoplasia 3 were obtained from 'Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics' trial. Screening costs and cancer treatment costs were calculated from a payer's perspective in 2012. Costs and quality adjusted life-years (QALYs) were discounted at 5% annually. **Results:** Applying a KRW ₩20-30 million/QALY threshold, 'co-testing' with 1 year interval and "HPV with genotyping" with 1 year interval were not cost effective, but 'co-testing' with 2, 3 year interval and "HPV with genotyping" with 2, 3 year interval were cost effective versus 'cytology' with 1 year. **Conclusion:** Compared with the existing 'cytology' with 1 year, HPV 16/18 genotyping with 2, 3 year interval can be cost effective. Especially, 'co-testing' with 2 year interval was the most cost-effectiveness strategy.

Key Words Cost-effectiveness · Human papillomavirus 16/18 genotyping · Cervical cancer screening.

www.kci.go.kr

서론

인유두종 바이러스(human papillomavirus, 이하 HPV)는 자궁경부암 환자의 대부분에서 발견되며, 이것이 발견되면 자궁경부암의 발생 위험도가 10배 이상 증가한다고 알려져 있다. 악성 종양 발생의 고위험군(high risk group)으로 구분되어 있는 HPV 16과 HPV 18은 자궁경부암의 70%에서 발견된다.¹⁾

자궁경부암의 예방에 있어서 무엇보다도 중요한 것은, 암이 되기 전, 즉 전암성 병변을 일찍 발견하여 치료하는 것이다. Peirson 등²⁾은 2013년에 무작위대조시험(randomized control trial) 대상 메타분석을 통해 자궁경부암 조기 검진 이후 자궁경부암의 사망률과 발생률이 감소하는 효과를 보고하였다. 자궁경부암 검진의 시작 시기에 대하여 Sasieni 등³⁾이 연령에 따라 검진 효과가 다를 수 있음을 제시하였고, Insinga 등⁴⁾은 25세 이하 여성들에게 검진의 위양성률이 상대적으로 높았던 것을 근거로 20세 또는 25세 이상에서의 검진을 권고하고 있다.

현재 국가암검진권고안에 따라 30세 이상 여성은 2년에 한번씩 자궁경부 세포검사(conventional papanicolaou smear cytology)를 통해서 자궁경부암 검진을 무료로 받을 수 있다. 그러나 이 방법은 비정상적인 세포가 존재하더라도 실제로 검출하지 못하는 확률이 50%에 달한다. 높은 위음성률, 낮은 민감도, 세포병리 검사실의 정도관리 부족 등이 문제로 대두되면서 자궁경부암 선별검사로서 자궁경부 세포검사의 한계점이 제기된 바 있다.⁵⁾

이러한 세포 검사의 단점을 보완하기 위해 주요 외국에서는 HPV DNA 검사를 확대하고 있다. 미국 식품의약품안전처(U.S. Food and Drug Administration)는 불확실한 의미의 비정형 편평상피세포(atypical squamous cells of undeter-

mined significance)에서 HPV 검사 병행을 권고하였고, 미국암학회(American Cancer Society)는 30세 이상 여성에서 HPV 검사와 자궁경부 세포검사를 병행하여 실시할 것을 가이드라인에 제시하고 있다.⁶⁾ 또한 Huh 등⁷⁾은 자궁경부암 선별검사로서 고위험 HPV(high-risk human papillomavirus, 이하 HR-HPV) DNA 검사의 과학적·임상적 중요성을 제시하는 임상 가이드(interim clinical guidance)를 부인종양학회지에 발표하였다. 고등급 병변에 대한 HPV 검사의 민감도는 자궁경부 세포검사에 비해 28~37% 높은 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 그러나 자궁경부 세포검사에 비해 특이도가 낮고, 높은 위양성률에 대한 우려와 비진행성 감염에 대한 과잉치료의 부담이 있다.

국내에서는 아직까지 HPV DNA 검사장비를 이용한 자궁경부암 검사에 대한 평가가 부족한 실정이나, 2013년 12월 자궁경부암 선별검사의 일종인 HPV 검사에 대하여는 기존에 한국보건 의료연구원을 중심으로 비용효과성에 대한 연구를 이미 진행한 바 있다. 그러나, 해당 연구에서는 HPV의 유형 16과 18(고위험군)을 포함하는 진단검사를 고려하였으나, 이들을 특이적으로 검사해 내는 방법만을 고려하지는 않았다. 이에 본 연구에서는 HPV 유형 16과 18(고위험군) 바이러스 유전자를 특이적으로 검사하는 진단검사의 비용효과성을 분석하였다.

방법

자궁경부암 검진으로 조기 진단을 함으로써 자궁경부암 발생을 예방하여 얻을 수 있는 삶의 질을 고려하였다. 선별검사 방법으로 국가 검진프로그램으로 수행되고 있는 자궁경부 세포검사와 HPV 유형 16과 18(고위험군) 바이러스 유전자를 특이적으로 검사하는 방법의 병행 또는 단독 시행을

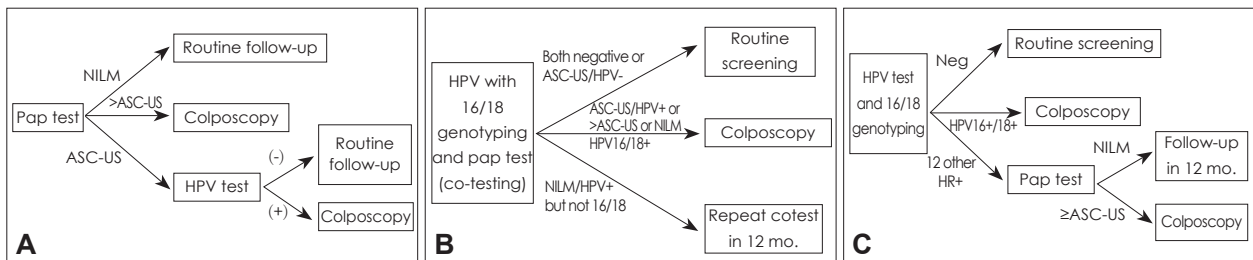


Fig. 1. Cervical screening strategies in non-hysterectomized women aged ≥30 years: primary screening algorithms. A: Cytology with reflex HPV at ASC-US threshold ("cytology"): women who had ASC-US during primary screening with cytology were triaged to HPV testing, whereas those with cytology findings worse than ASC-US were referred to colposcopy. B: Co-screening with reflex for ASC-US ("co-testing"): in co-testing, women were referred to colposcopy if they had either 1) ASC-US and a positive HPV test, or 2) cytology worse than ASC-US regardless of HPV status. C: HPV-16/18 genotyping and reflex cytology at ASC-US threshold ("HPV with genotyping"): women with HPV-16 or HPV-18 detected by HPV with genotyping during primary screening were referred for immediate colposcopy, whereas those testing positive for other high-risk HPV genotypes but with normal cytology were retested at 1 year. ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance, HPV: human papillomavirus, NILM: negative for intraepithelial lesion or malignancy, HR: high-risk.

대안으로 검사주기를 1년, 2년, 3년으로 조절하여 대안 간의 효과와 비용을 비교하였다. 이 연구는 진단검사의 경제성 분석을 수행하는 데 있어서 보험자 관점에서 의료기관 서비스를 이용하는 데 소요된 비용, 즉 공식적인 의료비용(급여 내 보험자부담비용, 급여 내 본인부담비용, 비급여 본인부담비용)만을 고려하였다.

분석대상 인구집단

현재 국가암검진 프로그램을 통한 자궁경부암 검사는 자궁경부 세포검사를 통해 자궁절제술을 시행하지 않은 30세 이상의 여성을 대상으로 70세에 도달할 때까지 주기적으로 시행되고 있으므로 본 분석에서도 30세인 분석대상 인구집단이 총 40년간 진단검사를 받는 것으로 가정하였다.

비교대안

현행 자궁경부암 선별검진방법인 자궁경부 세포검사(이하 ‘cytology’)를 비교 대상(그림 1A)으로 하고, HPV 유형 16과 18(고위험군) 바이러스 유전자를 특이적으로 검사하는 진단 검사(이하 ‘HPV 16/18 genotyping’)를 단독으로 사용하는 검진방법(이하 ‘HPV with genotyping’(그림 1C)과 병행하여 사용하는 검진방법(이하 ‘co-testing’(그림 1B)의 두 가지 방법을 모두 비교대안으로 선정하였다(그림 1).

이 때, 자궁경부 세포검사가 해외 진료 지침에서 권고하는 바와 다른 검사 주기로 시행되고 있는 점을 고려하여, 임상 자문을 받아 자궁경부암 조기검진 권고안의 검진주기인 1년

으로 설정하였다.⁹⁾ 아울러 HPV 16/18 genotyping의 진단 주기는 아직 해당 진단 전략이 국내에서 적극적으로 시행되고 있지 않은 점과 실제 도입시 해외 가이드라인에도 불구하고 국내 환경에 맞추어 시행이 되는 점을 고려하여 각 방법별로 진단 주기를 1년, 2년 및 3년으로 달리하여 적용하였다.

마르코프 모형과 건강상태

진단검사는 그 특성상 장기간에 걸친 임상 결과를 관찰해야 하며, 이는 장기 임상연구에서 통상적으로 관측이 가능한 수년의 기간을 넘어서 환자의 평생에 가까운 수십년의 기간에 해당하므로 장기 편익을 추정할 수 있는 마르코프 모형(건강상태 전이 모형)을 구축하였다. 모형에서 고려한 건강상태는 건강(well), 자궁경부 상피내 종양(cervical intraepithelial neoplasia, 이하 CIN) 1, 자궁 경부 상피내 종양 2/3, 자궁경부암(cervical cancer), 사망(death)이다. 건강(well) 상태는 고위험 HPV 감염(HR-HPV infection)이 없는 상태로 정의하였으며, 이에 따라 HR-HPV 감염이 음성(negative)이고 따라서 CIN이 없는 경우와 HR-HPV 감염이 양성(positive)이나 CIN이 없는 경우를 포함하였다. 건강상태는 또한 기존에 CIN 1 또는 CIN 2/3 병변을 갖고 있었으나, 현재는 퇴행하여 CIN이 없는 상태인 환자들도 포함하였다. CIN 1은 CIN 1 병변이 있는 환자들로 정의가 되어 있으며, 건강(well) 상태에서와 마찬가지로 CIN 2/3 병변을 갖고 있었으나, 현재는 퇴행하여 CIN 1 병변이 있는 환자들을 포함한다. CIN 2/3 상태는 CIN 2/3 병변을 갖고 있는 경우로 상피내 암(carcinoma *in situ*)인 경우를 포함하고, 자궁경부암 상태는 침습성(invasive) 자궁경부암이 발병한 경우로 정의되었다. 사망(death) 건강상태의 경우 질병의 경과에 따른 사망 및 질병과 관련되지 않은 사망 원인을 모두 포함하는 것으로 정의하였으며, 이는 흡수 상태(absorb state)의 역할을 하여 이에 해당되는 환자는 분석이 종료되도록 되어 있다(그림 2).

현재 국내에서 HPV 16/18 genotyping을 이용한 검진에 대한 임상연구 결과가 전무한 상황이다. 이에 대상 인구의 역학적 특성 및 진단과 관련된 변수는 미국에서 HPV에 관한 진단 연구 중 세계에서 가장 대규모 임상연구인 ‘Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics(이하 ATHENA)’에서 확인된 내용을 사용하였다. 모형의 건강상태 간 전이를 반영하기 위한 전이확률은 각기 다른 문헌에서 보고된 사항을 반영하였다(표 1).

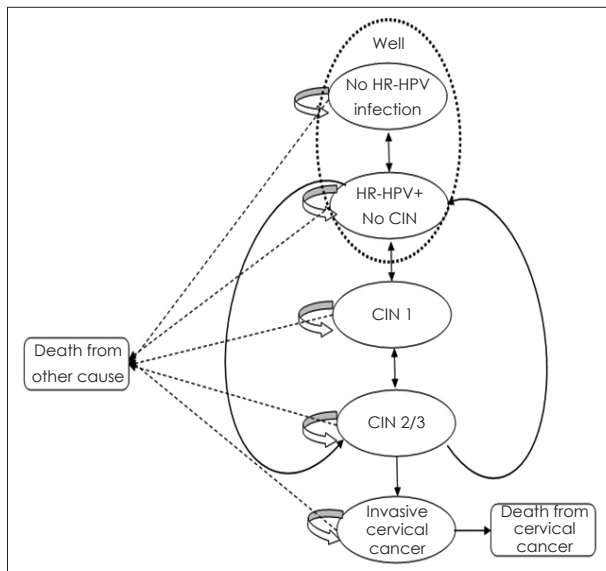


Fig. 2. Markov health states for oncogenic HPV infection. CIN cervical intraepithelial neoplasia, HPV human papillomavirus. CIN: cervical intraepithelial neoplasia, HR-HPV: high-risk human papillomavirus.

모형적용

자궁경부암 진단검사의 특성상 1년보다 짧은 기간 내에 급격한 건강상태의 변화가 예상되지 않는다는 점과 모형에

사용된 다양한 역학 자료의 보고 주기가 1년이라는 점을 고려하여 마르코프 모형의 분석 주기는 1년으로 하였다. 모형에 사용된 코호트의 사이즈는 1,000명으로 하였으며, 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 모형을 구축하였다. 할인율은 건강보험심사평가원에서 발행한 의약품 경제성평가지침에서

권고한 바와 같이 비용 및 효과 모두에 5%로 동일하게 적용하였다.¹⁵⁾

검사 및 치료비용은 Ko 등,¹⁶⁾ Kim 등¹⁷⁾에서 보고된 비용을 반영하였다. 검사비용은 Ko 등¹⁶⁾이 2012년 건강보험급여 수가기준으로 산출한 요양기관 종별 검사비의 평균 검사비

Table 1. Model assumptions for the prevalence of HR-HPV, HPV-16/18, and health state transition probabilities by age group

		Age group (years)								Reference(s)
		30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-70	
Prevalence	HR-HPV, %	13.4	9.9	7.6	6.6	6.6	5.9	5.9	4.4	ATHENA ¹⁰⁾
	HPV-16/18, % of HR-HPV	28.6	27.9	20.3	23.8	19.9	19.3	18.1	18.9	ATHENA ¹⁰⁾
HR-HPV, % per cytology	Normal	10.6	7.5	6.1	5.4	5.6	5.0	5.3	4.0	ATHENA ¹⁰⁾
	ASC-US	31.2	28.5	19.8	9.8	18.8	20.3	20.0	12.5	ATHENA ¹⁰⁾
	LSIL/HSIL	72.6	69.0	61.5	60.6	56.1	65.5	50.0	66.7	ATHENA ¹⁰⁾
Annual transition probabilities used in the model	HPV (-) to HPV (+) (incidence)	0.0576	0.0333	0.0333	0.0333	0.0222	0.0222	0.0222	0.0222	¹¹⁾
	HPV (+) no CIN to CIN 1	0.1100	0.1100	0.1100	0.1100	0.1100	0.1100	0.1100	0.1100	¹²⁾
	HPV (+) no CIN to CIN 2/3	0.0583	0.0583	0.0583	0.0583	0.0583	0.0583	0.0583	0.0583	¹³⁾
	CIN 1 to CIN 2/3	0.0198	0.1444	0.1444	0.2688	0.2688	0.2688	0.2688	0.2688	¹⁴⁾
	CIN 2/3 to invasive cervical cancer	0.0060	0.0060	0.0060	0.0060	0.0060	0.0060	0.0060	0.0060	¹²⁾
	HR-HPV (+) to HR-HPV (-) (clearance)	0.4130	0.4130	0.4130	0.4130	0.4130	0.4130	0.4130	0.4130	¹¹⁾
	CIN 1 to HPV (+)/HPV (-)	0.2248	0.1124	0.1124	0.1124	0.1124	0.1124	0.1124	0.1124	¹¹⁾
	CIN 2/3 to CIN 1	0.2340	0.2340	0.2340	0.2340	0.2340	0.2340	0.2340	0.2340	¹¹⁾
CIN 2/3 to HPV (-)	0.2036	0.2036	0.2036	0.1901	0.1901	0.1901	0.1901	0.1901	¹¹⁾	

HR-HPV: high-risk human papillomavirus, ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion, CIN: cervical intraepithelial neoplasia, ATHENA: Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics

Table 2. Key model inputs and assumption

	Variable	Model input	Reference(s)
Annual discount rate	Effects and costs	5%	Korean health economics study guideline by HIRA
Unit costs (2012 KRW)	Office visit (rescreening)	₩6,754	¹⁶⁾
	Cytology	₩7,349	¹⁶⁾
	HPV DNA pooled test	₩51,647	¹⁶⁾
	HPV-16/18 genotyping test	₩51,647	Same as above
	Colposcopy plus biopsy	₩44,740	^{16,17)}
	Treatment for CIN 2/3	₩808,680	^{16,17)}
	Cervical cancer treatment	₩8,663,382	^{16,17)}
Sensitivity for CIN 2/3	Cytology	56.1%	ATHENA ¹⁰⁾
	Co-testing	76.2%	ATHENA ¹⁰⁾
	HPV with genotyping	72.0%	ATHENA ¹⁰⁾
Specificity for CIN 2/3	Cytology	87.6%	ATHENA ¹⁰⁾
	Co-testing	81.5%	ATHENA ¹⁰⁾
	HPV with genotyping	85.2%	ATHENA ¹⁰⁾
Health utilities	Well	1.00	¹⁴⁾
	CIN 1	0.97	¹⁴⁾
	CIN 2/3	0.97	¹⁴⁾
	Cervical cancer	0.71	¹⁴⁾

HIRA: Health Insurance Review & Assessment Service, CIN: cervical intraepithelial neoplasia, HPV: human papillomavirus, ATHENA: Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics

를 반영하였는데, 여기서, 인유두종 바이러스(HPV) 검사는 5가지 검사 종류별 실시비율이 동일하다고 가정하여 산출된 평균값이며, 질확대경 검사는 병리검사비용까지 포함되어 있다.¹⁶⁾ HPV 16/18 genotyping은 인유두종 바이러스 검사의 비용과 동일하게 활용하였다.

치료비용의 경우 CIN 1은 별도의 치료 없이 단순 팔로업 하거나, 자연치유될 확률이 매우 높아 치료비용이 거의 발생하지 아니한다는 임상 자문에 따라 치료비용이 없는 것으로 하였고, CIN 2/3 및 자궁경부암으로 진단받은 환자의 치료비용은 Kim 등¹⁷⁾이 건강보험 청구자료를 이용하여 산출한 자료를 반영하였다. Kim 등¹⁷⁾은 건강보험 청구자료에서 비용이 전혀 발생하지 않는 환자와 상하한 3%의 이상치를 제거한 후 평균치를 산출하고, 비급여 본인부담비용을 반영하기 위하여 건강보험공단 비급여 실태자료를 이용하여 CIN 단계 16.0%, 자궁경부암 단계 24.1%를 적용하여 환자의 1인당 연간 치료비용을 추정하였다. 검진시 진료비용은 Ko 등¹⁶⁾이 산출한 2012년 수가기준 재진찰료를 반영하였다.

Co-testing 및 HPV with genotyping 진단 전략은 HPV 16/18을 특이적으로 진단하는 genotyping을 이용하고 있다. 이러한 진단 전략의 장점을 반영하기 위하여, 최근에 시행된 ATHENA 임상연구에서 보고된 민감도 및 특이도를 채택하였다. 각 건강상태별 효용값은 「Institute of Medicine for Vaccines for the 21st Century의 consensus committee」에서 도출된 자료로 Sanders와 Taira¹⁴⁾의 문헌에서 보고되어 있어 이를 적용하였다. CIN 1은 낮은 단계 이형성증(low-grade squamous intraepithelial lesion)의 효용값, CIN 2/3는 높은 단계 이형성증(high-grade squamous intraepithelial lesion)의 효용값을 각각 반영하고, 자궁경부암 상태의 경우 치료 단계별 효용값(stage I: 0.79, stage II~IV: 0.62)의 중간값을 반영하였다(표 2).

산 출

기존에 시행되고 있는 cytology 대비 HPV with genotyping과 co-testing의 비용효과성을 분석하는 데 있어 생존 기간의 연장에 따른 삶의 질에 대한 긍정적 영향 및 치료과정에서 발생하는 부작용과 같은 부정적인 영향을 모두 반영하기 위하여, 삶의 질을 고려한 비용-효용 분석을 수행하였으며, 그 결과로 질보정수명(quality adjusted life year, 이하 QALY)을 얻기 위하여 추가적으로 소요되는 비용을 계산하여 비용-효용비(incremental cost-utility ratio, 이하 ICUR)를 산출하였다.

민감도 분석

경제성 분석을 수행함에 있어 여러 불확실성이 존재하고 있어 민감도 분석을 수행하였다. 먼저 국내 환자를 대상으로 HPV 16/18 genotyping의 민감도와 특이도가 보고된 바가 없음에 따라 해외에서 진행된 대규모 임상시험인 'ATHENA' 임상연구¹⁰⁾에서 보고된 바를 적용하였는데, HPV with genotyping의 민감도 및 특이도에 대해 각각 $\pm 10\%$ 범위에 대하여 민감도 분석을 수행하였다. 또한 국내 자료를 반영해보고자 Ko 등¹⁶⁾의 연구에서 메타분석을 통해 제시하고 있는 자궁경부암 선별검사의 진단 정확도를 모형에 투입하여 비용효용비를 산출하였다. 다음으로, 검사 및 치료비용은 Ko 등,¹⁶⁾ Kim 등¹⁷⁾에서 보고된 비용을 반영한 바, 해당 비용에 대하여 기본 분석 대비 $\pm 10\%$ 범위에 대하여 민감도 분석을 수행하였다. 마지막으로 할인율에 대하여 3.5%, 7%를 반영하여 민감도 분석을 수행하였다(표 3).

결 과

HPV 16/18 genotyping을 통한 검진은 아직 국내에서 적극적으로 시행되고 있지 않으며, 검진주기의 경우 해외 가이

Table 3. Sensitivity analysis

	Variable	Model input	Sensitivity analysis
Annual discount rate	Effects and costs	5%	3.5%, 7%
Unit costs	HPV-16/18 genotyping test	₩51,647	+10%, -10%
	(HPV DNA pooled test)		
	Colposcopy plus biopsy	₩44,740	+10%, -10%
	Treatment for CIN 2/3	₩808,680	+10%, -10%
Sensitivity for CIN 2/3	Cervical cancer treatment	₩8,663,382	+10%, -10%
	Cytology	56.1%	84.0% ¹⁶⁾
	HPV with genotyping	72.0%	+10%, -10%
Specificity for CIN 2/3	Cytology	87.6%	78.0% ¹⁶⁾
	HPV with genotyping	85.2%	+10%, -10%

HPV: human papillomavirus, CIN: cervical intraepithelial neoplasia

Table 4. Cost effectiveness and of seven cervical screening strategies in women aged ≥30 years

Screening strategy	Cost	QALY	ICUR (₩/QALY)
Cytology, 1 year	465,729.35	17.43089744	-
Co-testing, 1 year	1,147,887.22	17.43666474	118,280,310
Co-testing, 2 year	727,823.27	17.44527934	18,223,873
Co-testing, 3 year	537,791.22	17.44017071	7,770,920
HPV with genotyping, 1 year	1,136,095.00	17.43560819	142,305,279
HPV with genotyping, 2 year	698,349.22	17.44375821	18,087,543
HPV with genotyping, 3 year	515,930.54	17.43832559	6,758,234

QALY: quality adjusted life year, ICUR: incremental cost-utility ratio, HPV: human papillomavirus

Table 5. Cost effectiveness and of five cervical screening strategies in women aged ≥30 years (except co-testing, 1 year and HPV with genotyping, 2 year)

Screening strategy	Cost	QALY	ΔCost	ΔQALY	ICUR (₩/QALY)
Cytology, 1 year	465,729.35	17.43089744	-	-	-
HPV with genotyping, 3 year	515,930.54	17.43832559	50,201.19	0.0074281500	6,758,236
Co-testing, 3 year	537,791.22	17.44017071	21,860.68	0.0018451200	11,847,836
HPV with genotyping, 2 year	698,349.22	17.44375821	160,558.00	0.0035875000	44,754,843
Co-testing, 2 year	727,823.27	17.44527934	29,474.05	0.0015211300	19,376,418

HPV: human papillomavirus, QALY: quality adjusted life year, ICUR: incremental cost-utility ratio

Table 6. Cost effectiveness based on screening sensitivity and specificity values of cytology

Screening interval	Co-testing	HPV with genotyping
1 year	Dominated	Dominated
2 year	34,830,331/QALY	39,266,897/QALY
3 year	27,760,211/QALY	Dominated

HPV: human papillomavirus, QALY: quality adjusted life year

드라인이 있음에도 불구하고 실제 검진주기는 국내 환경에 맞추어 시행된다. 이 연구는 이 점을 고려하여 HPV 16/18 genotyping의 병행시행과 단독시행에 대해 진단 주기를 1년, 2년 및 3년으로 달리하여 우선적으로 이 대안들을 현재의 cytology 방법과 각각 독립적으로 비교하였다.

분석기간 동안 환자 1인당 총 비용의 기대값은 cytology 방법이 465,729원이고, co-testing 방법은 537,791원(3년 주기)에서 1,147,887원(1년 주기)으로, HPV with genotyping 방법은 515,930원(3년 주기)에서 1,136,095원(1년 주기)으로, 진단 검사 방법과 시행 주기에 따라 최소 50,201원에서 최대 682,158원까지 증가하였다.

분석기간 동안 얻어진 환자 1인당 총 질보정수명(QALY)의 기대값은 cytology 방법이 17.4309 QALY이고, co-testing 방법은 17.4367 QALY(1년 주기)에서 17.4453 QALY(2년 주기)로, HPV with genotyping 방법은 17.4356 QALY(1년 주기)에서 17.4438 QALY(2년 주기)로, 진단검사 방법과 시행 주기에 따라 0.0047 QALY에서부터 0.0144 QALY까지 증가하였다.

QALY에 대한 점증적 비용-효용비(ICUR)는 1년 검진주기의 cytology 방법과 비교하였을 때 co-testing 방법은 질보정 수명을 1년 연장하는 데 있어 검진주기별로 118,280,310원/QALY에서 7,770,920원/QALY까지 소요되었고, HPV with genotyping 방법은 검진주기별로 6,758,234원/QALY에서 142,305,279원/QALY까지가 더 소요된다는 결과가 나타났다(표 4).

가장 비용-효과적인 전략을 보기 위해 1 QALY당 임계값이 2~3,000만원/QALY 수준^{18,19)}에서 크게 벗어나는 1년 주기의 co-testing 전략과 1년 주기의 HPV with genotyping 전략 두 가지를 제외하고, 효과를 기준으로 전략을 정렬한 후 인접 대안과 비교하였다. 표 5에서 볼 수 있듯이 2년 주기의 co-testing 전략이 가장 비용-효과적인 대안으로 볼 수 있다.

고 찰

HPV 유형 16과 18(고위험군) 바이러스 유전자를 특이적으로 검사하는 진단검사의 비용효과성을 분석하는 데 있어서 연구 초기임에 따라 기존 연구 및 문헌검토 자료를 활용하고, 국내 자료로 변경하였을 때 가장 큰 변화를 가져오는 비용 부분에 대하여만 우선적으로 반영하였다.

특히 현재 국내에서 HPV 16/18 genotyping을 이용한 검진에 대한 임상연구 결과가 전무한 상황에서 HPV에 관한 진단 연구 중 세계에서 가장 대규모 임상연구인 'ATHENA' 임상연구에서의 결과를 채택, 연령별 HPV 고위험군 유병률,

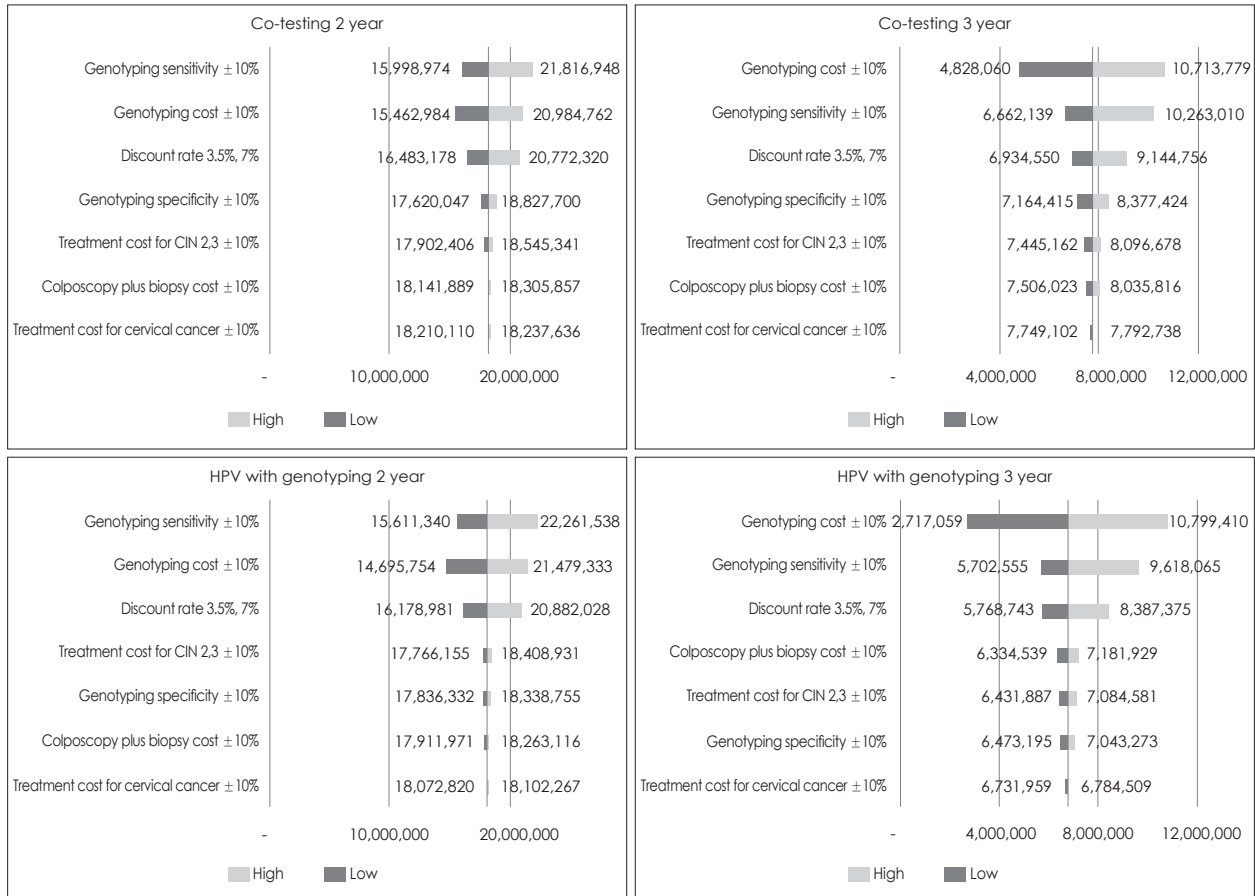


Fig. 3. Tornado diagram. HPV: human papillomavirus, CIN: cervical intraepithelial neoplasia.

연령별 HPV 유형 16 및 18의 유병률, cytology에 따른 연령별 고위험군 HPV의 유병률, 고위험군 HPV 양성 중 CIN 2/3의 비율, HPV 유형 16 및 18이 아닌 HPV에서 자궁경부암의 비율을 사용하였다. 주요 전이확률(HPV 감염률, CIN 소실률/치료 및 관리비중, CIN 1, 2/3에서 자궁경부암 전이 확률, 사망률 등) 및 효과(검진전략별 효과, 건강상태별 효과)에 있어 국내 자료를 활용하지 못함에 따라 우리나라의 역학적 특성 등을 고려한다면 결과의 변화 가능성이 있다.

민감도 분석을 실시한 결과, HPV with genotyping의 비용, HPV with genotyping 민감도, 할인율을 변경하여 분석하였을 시 co-testing 및 HPV with genotyping 주기별로 결과 값 변화에 따른 변이가 상대적으로 컸으나, 기본분석에서 비용효과적인 수준에 있었던 co-testing 및 HPV with genotyping의 2, 3년 주기의 경우, 모든 민감도 분석의 결과도 비용효과적인 범위에서 벗어나지 않고 있음을 확인하였다(그림 3). 아울러, cytology의 민감도와 특이도를 국내 자료에 근거하여 투입, 이와 비교하였을 때, co-testing은 질보정수명을 1년 연장하는 데 있어 34,830,331원/QALY에서 27,760,211원/QALY까지가 더 소요되는 것으로 나타났고, HPV with ge-

notyping의 경우 39,266,897원/QALY가 더 소요되는 것으로 나타났다(표 6).

HPV 16/18 genotyping의 검사비용은 현재 국내에 보험 급여가 등재되어 있지 아니한 상황으로 인유두종 바이러스 검사의 비용을 동일하게 활용한 바, 결과의 해석에 제한이 있을 수 있다. 그럼에도 이 연구는 HPV 16/18 genotyping을 이용한 자궁경부암 검진에 대한 비용효과분석을 시행한 초기 연구로서 이를 기초로 효과적인 자궁경부암 선별검사 전략을 결정하는 데 근거자료가 될 수 있을 것이다. 추후에는 교통비, 간병비 등을 고려한 사회적 관점에서 분석될 필요가 있다.

결론

현행 자궁경부세포검사(cytology, 1년)와 비교할 때 2년 단위로 HPV 16/18 genotyping을 병행하는 경우(co-testing)와 단독으로 시행(HPV with genotyping)하는 진단검사 방법을 선택하였을 시 비용효용비는 각각 18,223,873원/QALY 및 18,087,543원/QALY로 현재 고려되고 있는 비용효

과성을 기준으로 1 QALY당 임계값이 2~3,000만 원/QALY 수준인 것을 감안하였을 때,^{18,19)} 비용효과적이었다.

즉, 현행 검진전략인 자궁경부 세포검사와 비교할 때, HPV with genotyping을 사용시 유형 16과 18의 고위험군에 특이적인 검사임을 고려시, 분석주기를 1년으로 한 기본분석에서는 비용-효과적이지 않은 것으로 나타났으나, 검사주기를 2/3년 단위로 더 길게 가져갈 경우 비용-효과적인 대안이 될 수 있을 것이다.

특히, 효과를 기준으로 전략을 정렬한 후 인접 대안과 비교하였을 때, 2~3,000만 원/QALY 수준일 때 2년 주기의 co-testing 전략이 가장 비용-효과적인 대안인 것으로 나타났다.

Acknowledgments

이 연구는 한국로슈재단의 용역연구로 수행되었습니다.

REFERENCES

- 1) National Cancer Information Center. Cancer Information Service. Available from: http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/jsp/cancer/cancer.jsp?cancerSeq=4877&menuSeq=4884&viewType=all&id=cancer_020118000000.
- 2) Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013;2:35.
- 3) Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009;339:b2968.
- 4) Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105-113.
- 5) Lee JK. HPV DNA test as a Diagnostic Tool for Cervical Cancer. *Korean J Obstet Gynecol* 2006;49:261-275.
- 6) Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, 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. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147-172.
- 7) Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for

- cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015;136:178-182.
- 8) Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/78-S3/89.
- 9) Korean Society of Obstetrics and Gynecology, National Cancer Information Center. Guidelines for the Screening of Cervical Cancer. Available from: http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/jsp/cancer/cancer.jsp?cancerSeq=4877&menuSeq=4886&viewType=all&id=cancer_020112000000.
- 10) Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC Jr, Cuzick J; Athena HPV Study Group. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:184.e1-184.e11.
- 11) Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer* 2004;91:530-536.
- 12) Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright TC, Weinstein M, Franco E. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer* 2003;106:896-904.
- 13) Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infect Agent Cancer* 2007;2:15.
- 14) Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37-48.
- 15) Health Insurance Review & Assessment Service. Guidelines for Economic evaluation of pharmaceutical. Wonju: Health Insurance Review & Assessment Service;2005.
- 16) Ko MJ, Kim YH, Lee JK, Hong SR, Shim JI, Kim JM, et al. Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in South Korea. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency;2013.
- 17) Kim YH, Ahn JH, Kim YJ, Kim JM, Park JY, Kang SB, et al. Economic evaluation of HPV vaccination. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency;2012.
- 18) Ahn JH, Kim YH, Shin SJ, Park SY, Song HJ, Park JY, et al. Research on methodologies for evidence-based healthcare decision-making processes in Korea. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency;2010.
- 19) Ahn JH, Kim YH, Shin SJ, Park JY. Asian study on the value for a QALY: Korean results. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency;2012.