

자궁경부암의 원인 및 진단

Causes and Diagnoses of Cervical Cancer

김 영 태 | 연세의대 산부인과 | Young Tae Kim, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine

E-mail : ytkchoi@yumc.yonsei.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(9): 769 - 777

Abstract

Cervical cancer is the second most common malignant neoplasm affecting women worldwide, with a high rate of mortality throughout the world. Epidemiologic, biologic, and genetic data have identified a consistent association of human papillomavirus (HPV) infection with the development of cervical cancer. Minor causes of cervical cancer include oral contraceptives, obstetrical history, sexually transmitted disease, smoking, nutrition, immunosuppression state, and unexplained factors. For the screening and diagnosis of cervical carcinoma, Papanicolaou cytologic test (Pap test), liquid-based cytologic test, colposcopy, cervicography, and HPV DNA test are clinically useful diagnostic procedures. Liquid-based cytologic test, HPV DNA test, and cervicography can be used additionally to decrease the false negative rate of conventional Pap test.

Keywords : Cervical cancer; Cause of cervical cancer; Diagnosis of cervical cancer

핵심용어 : 자궁경부암; 자궁경부암의 원인; 자궁경부암의 진단

서론

자궁경부암은 세계적으로 여성에서 두 번째로 흔한 암으로 현재 약 50만건 정도 보고되고 있다. 개발도상국과 미개발국에서 80%가 진단되고 있으며 자궁경부암에 의한 사망은 매년 23만건에 이르고 있다(1). 한국에서 2003년 한국중앙암등록본부와 보건복지부에서 발표한 '2002년 한국중앙암등록 사업 연례 보고서'에 의하면 자궁경부암은 2002년에 3,979예가 발생하여 우리나라 여성암 중 유방암, 위암, 대장암, 갑상선암에 이어 발생 빈도가 5위를 차지하였다(2). 이전의 통계청 발표에 비하여 여성암 가운데서 차지하는 비율이 감소 추세를 보이는 이유는 자궁경부암의 조기진단 및 관리가 향상되었기 때문이다. 그러나 자궁경부암은 여전히 여성의 건강을 해치는 암으로서 자궁경부암 예방

은 매우 중요하다고 하겠다. 또한 자궁경부 병변은 조기에 발견될 경우 침윤암으로 진행되는 것을 차단할 수 있다. 따라서 자궁경부암의 주된 병인으로 알려져 있는 인유두종 바이러스(human papillomavirus, HPV)와 자궁경부암을 조기에 발견할 수 있는 진단방법에 대하여 알아보려고 한다.

자궁경부암의 원인

과거 수 십년간 자궁경부암 발생의 원인을 규명하려는 노력이 계속되어 왔다. 1977년 Zur Hausen이 HPV의 감염이 자궁경부암 발생의 주요한 원인인자라고 발표한 이래 여러 역학적, 생물학적, 분자 유전학적 연구가 활발히 진행되었다(3). 자궁경부암 발생과 HPV와의 인과관계를 보여주는 역학적 연구에서 Koutsky 등(1992)은 자궁경부세포검사에

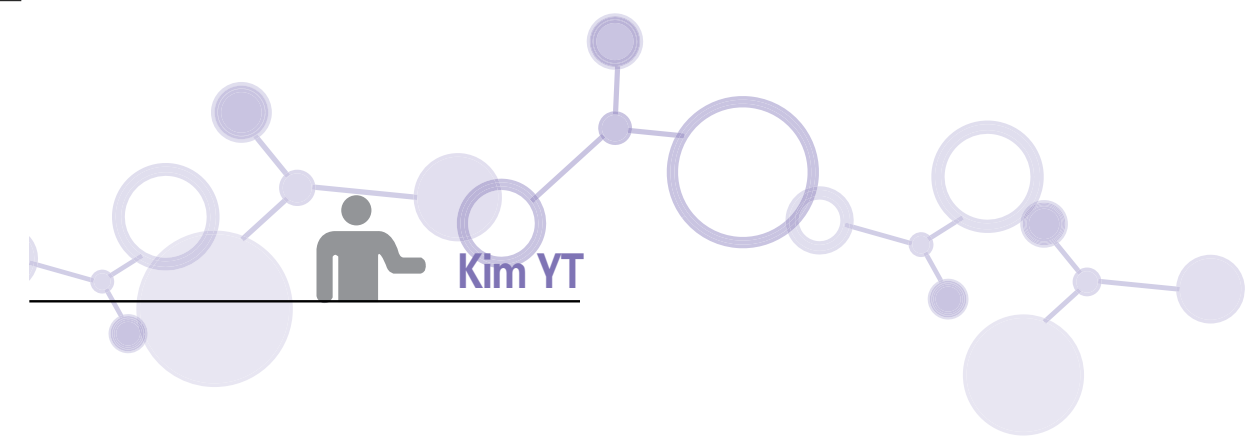
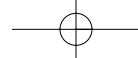


Table 1. Classification of HPV according to tissue tropism

Group	Prototypes	Site	Acute Disease	Chronic Disease
Cutaneous	HPV1, HPV2	Skin	Warts	None
Cutaneous-high risk	HPV5, HPV8	Skin	Flat lesions or	SCC
Mucosal-low risk	HPV6, HPV11	Anogenital mucosa	Warts	None
Mucosal-high risk	HPV16, HPV18	Anogenital	Flat lesion	SCC
	HPV31, HPV33	mucosa, oral		
	HPV45	mucosa		

HPV; human papillomavirus, SCC; squamous cell carcinoma

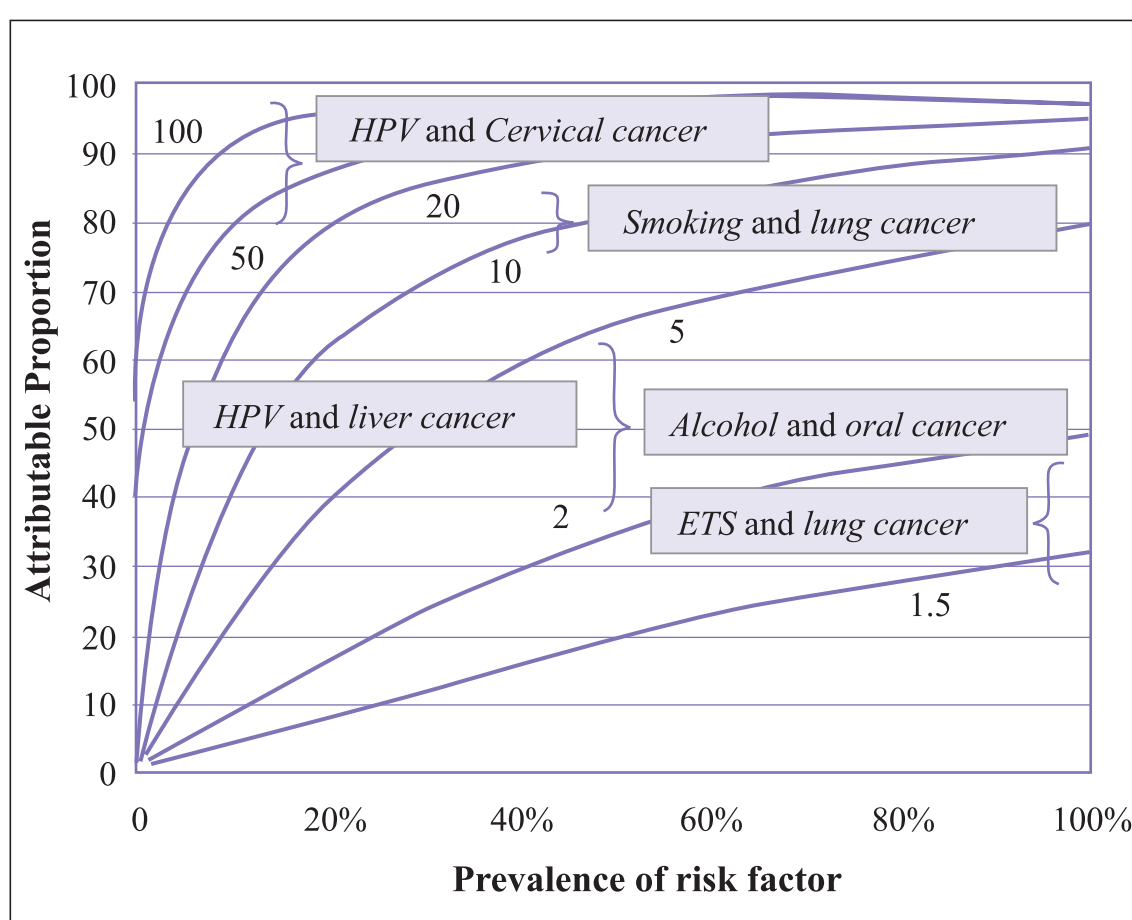
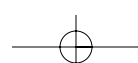


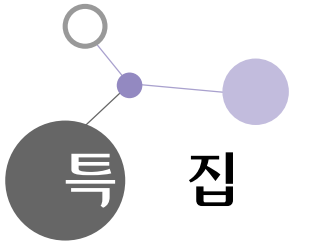
Figure 1. Correlation between cancer and risk factors.

서 정상으로 나타난 241명의 여성을 대상으로 하여 고위험 HPV에 감염되어 있는 여성에서는 2년 후에 28%에서 고등급의 자궁경부상피내종양(high grade cervical intraepithelial neoplasia, HG-CIN)으로 이환되었으며 반면에 고위험 HPV에 감염되어 있지 않았던 여성에서는 단지 3%만이 고등급 병변으로 이환되는 결과를 보고하여 HPV 감염의 중요성을 강조하였다(4). 또한 Campion 등(1986)은 2년 이상 경도 자궁경부이형증(mild cervical dysplasia)이 있는 환자에서 고도 자궁경부이형증(severe cervical dysplasia)으로 진행된 환자의 85%가 HPV-16과 HPV-18에 감염되어 있다고 하였으며 고위험군 HPV-16과 HPV-18의 자궁경부감염이 있는 환자에서는 비감염군보다 적게는 11배, 많게는 116배나 높게 고도 자궁경부이형증으로 진행된다고 보고하였다(5, 6). 그러나 인유두종바이러스 감염 단독만이 자궁경부암의 발생에 유일한 원인은 아니며, 모든

HPV 감염 환자가 반드시 자궁경부암으로 진행하지는 않기 때문에 이 외에 다른 인자가 작용할 것임을 알 수 있다. 따라서 학자들은 여러 연구를 통해 자궁경부암 발생의 보조인자적 요인으로 피임약, 산과력, 성전파성 질환, 담배, 영양 혹은 면역 기능 등을 밝혀냈으며 발생의 원인적 연구에 관한 노력이 계속되고 있다. 그러나 현재까지는 자궁경부암 및 전암병변 발생에 연관성이 있는 첫번째 필요원인으로 HPV를 들고 있으며, 어느 다른 암 발생의 역학적 관계보다도 더 강력한 위험도를 가지며 원인적 인자로 자리매김하였다(Figure 1)(7).

HPV는 약 8,000개의 염기쌍(base pair) 이중나선(double-strand, circular)으로 구성된 DNA 유전체(genome)로 약 55nm 직경의 naked icosahedral capsid에 쌓여있는 구조이다. HPV는 현재까지 대략 100여종의 다른 유전(genotype)으로 분리되어 알려져 있으며(8), 이 중 약 40여종이 항문생식기(anogenital organ)에 친화성(tropism)을 보이고 있고, 조직 친화성(tissue tropism)에 따라 크게 피부 친화형과 점막 친화형으로 나뉜다(Table 1). 또한 HPV는 발암발생기전과 관련하여 고위험군(high risk group)과 저위험군(low risk group)으로 크게 대별되며(9), 고위험군에 속하는 아형으로는 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82이고 발암발생과 관련이 적은 저위험군은 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 등이다. 이 중에서도 악성 종양 발생의 고위험군으로 구분되어 있는 HPV 16과 HPV 18은 70% 이상의 자궁경부암조직에서 발견되고 있다. 이러한 고위험군 HPV DNA의 일부가 생체전사(in vitro transfection)된 실험실 연구에서 세포의 불멸화(immortalization)가 유도되는 것이 밝혀졌기 때문에



**Table 2.** Target of HPV oncogene

E6		E7	
Target	Effect	Target	Effect
P53	Antiapoptosis	Rb	Disruption of cell cycle regulation
Paxillin	Actin cytoskeleton disruption	p107	Disruption of cell cycle regulation
Bak	Antiapoptosis	P130	Disruption of cell cycle regulation
IRF-3	Decreased interferon- β , transcription	E2F/cyclin A complex	Disruption of cell cycle regulation
Unknown	Increased telomerase activity	Cyclin E	Disruption of cell cycle regulation
PDZ proteins	Increased cellular Proliferation	p21	Disruption of cell cycle regulation; diminished
p300/CBP	Inhibition of transcription	Unknown	Abnormal centrosome Duplication
E6-BP	Unknown	p27	Abrogation of TGF- β , Growth arrest
		p48 and IRF-1	Abrogation of Interferon- α signaling

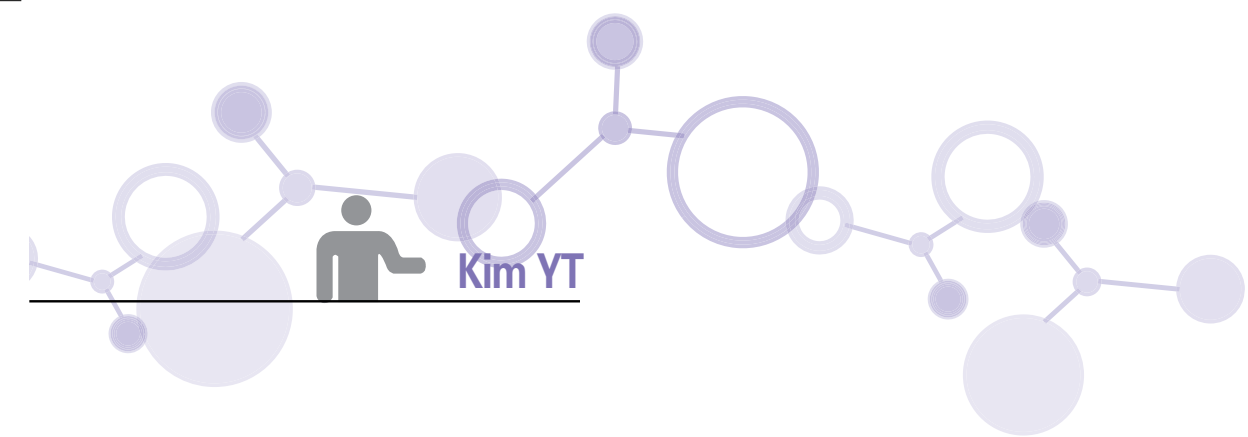
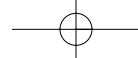
Rb; retinoblastoma, TNF; tumor necrosis factor, IRF; interferon regulatory factor, CBP; CREB binding protein, E6-BP; E6 binding protein

HPV가 자궁경부암의 발생에 있어 필요조건으로 밝혀지게 되었다(10,11). 한편 저위험군으로 분류되는 HPV 6과 HPV 11은 주로 양성 사마귀(benign condyloma)의 발생에 관련이 있고 악성 종양에는 매우 드물게 발견되는 것으로 알려져 있다. HPV genome은 8~9개의 open reading frames (ORF)와 noncoding region으로 구성되어 있으며, non-coding region은 조절부위에 해당하고 이는 단백질은 만들지 않으면서 바이러스 복제(replication)와 전사(transcription)조절에 필요한 부위이다(12). Noncoding region에는 다양한 세포인자들(cellular factors)이 결합하는 부위가 있고, 이 중 모든 아형에 공통적으로 존재하는 결합부위가 있는 반면, 특이적으로 세포인자 결합부위가 있어 이는 곧 바이러스 아형의 조직 친화성이 다양함을 대변해주고 있다(13). HPV genome에는 감염된 기간 동안 나타나는 시기에 따라 초기에 발현되는 여섯개의 early (E) proteins (E1, E2, E4, E5, E6, E7)와 후기에 발현 및 합성되는 두 개의 late (L) proteins (L1, L2)가 있다. E1과 E5는 DNA-binding 단백질을 암호화하여 안정적인 바이러스 episome 형태를 유지한다(14). 특히 E2는 E6와 E7의 promoter에 결합하여 유전자발현을 조절하여 인유두종바이러스 암화 유전자인 E6, E7의 발현을 저해한다(14). E4 ORF의 단백질 암호화 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않지만, cytokeratin network를 붕괴시켜 HPV 감염 세포에서 특징적인 원반세포증(koilocytotic) 모양을 형성시키고 mRNA의 안정성 조절을 가능하도록 한다고 사료된다(15,

16). Late protein을 발현하는 L1과 L2 ORF는 각각 major, minor capsid protein을 암호화하며 오직 최종 분화된 각 질세포(keratinocyte)에서만 발현되고 이러한 capsid protein은 바이러스의 DNA가 세포안으로 들어가는 것을 촉진시키는 역할을 한다(17).

Early protein 중 자궁경부암의 진행에 중요한 역할을 하는 유전자는 E6와 E7 gene이며 HPV의 종양유전자(oncogene)이다. 특히 고위험 HPV의 E6 단백질은 정상세포의 세포주기조절 및 세포자멸사(apoptosis)에 매우 중요한 역할을 하는 p53 종양 억제 단백질(tumor suppressor protein)과 결합하여 ubiquitin proteolysis pathway에 의해 p53을 분해시키고, p53-dependent G1억제와 apoptosis의 유도를 방해하게 된다(18). E7 단백질 또한 retinoblastoma (Rb) 단백질에 결합하여 E2F-related protein의 pRb와의 결합을 방해하여 조절 상실된 세포분열 및 세포주기순환이 야기되는 것으로 보고되었으며 이러한 기전이 자궁경부암의 발암현상의 하나로서 제시되고 있다(19). 하지만 p53 혹은 Rb protein 이 외에도 E6, E7 gene은 다른 세포 인자들과 작용하여 apoptosis를 방해하거나 세포전사를 변환시키고 세포간의 signaling을 바꿈으로 인해 세포의 생명을 연장시키기도 하며, 특히 E7 gene은 Rb gene 뿐만 아니라 p107, p130 등과 결합하여 세포주기 조절을 방해함으로써 세포의 악성 변환 역할을 할 수 있다(Table 2)(20, 21).

HPV는 상피세포에서만 살아갈 수 있다. 상피세포란 기



저세포층(basal cell layer)으로부터 이동하는 세포 중 하나이며 표면으로 이동되어 분화하고 그 곳에서 탈락되고 아래 층의 세포로 다시 바뀌는 일련의 과정을 밟는다. HPV는 이러한 상피세포가 국소적 외상에 의해 손상될 때 상피세포의 기저막 세포(basal cell)에 감염되며, 유전자부체(episome)의 상태로 존재하고 숙주세포의 염색체와 같이 복제되어 바이러스 입자를 가진 세포를 계속적으로 생성하게 된다. 감염된 딸세포들이 외상피세포로 이동 및 분화하게 되고 상피세포의 가장 바깥층에 모였다가 세포가 탈락되면서 퍼지게 된다(22).

성생활이 시작되면 많은 수의 여성이 HPV DNA에 노출되게 된다. HPV에 감염되면 HPV DNA는 여성생식기에 약 6~12개월간 유지되었다가 자연적으로 소멸된다. 그 이후에는 다른 형의 HPV가 감염될 때까지 대부분의 여성에서는 소멸된 상태로 유지된다. 하지만 고위험군인 HPV 16, 18인 경우에는 오랜기간 동안 감염이 유지되면서(23), 이렇게 지속적인 HPV 감염(persistent HPV infection)은 자궁경부암의 암화 과정에서 가장 중요한 인자가 된다.

자궁경부는 내자궁경의 표면을 이루는 원주상피와 외자궁을 덮는 편평상피로 이루어져 있다. 두 상피가 만나는 부분을 편평원주 접합부(squamocolumnar junction, SCJ)로 부른다. SCJ는 역동적인 부분으로 사춘기, 임신기, 폐경기의 호르몬 자극에 따라 반응한다. 이러한 편평원주 접합부에 HPV 감염이 제거 혹은 퇴화되지 못하고 지속되면 자궁경부상피에 암 전단계인 자궁경부 상피내종양이 발생하게 되고 이는 시간이 지나 자궁경부암으로 진행하게 된다. 자궁경부암은 HPV 감염에서부터 이행증을 거쳐 침윤암으로 진행되는데 이행증까지는 서로 가역적이며 침윤암으로 진행하기까지는 약 10~15년 정도 걸린다.

자궁경부암의 진단

1. 자궁경부 세포검사(Cervical Cytologic Test)

자궁경부 세포검사는 1939년 George Papanicolaou와 Herbert Traut가 최초로 도입한 Papanicolaou cytologic test(이하 Pap test)로서 현재까지 전 세계적으로 침윤성 자

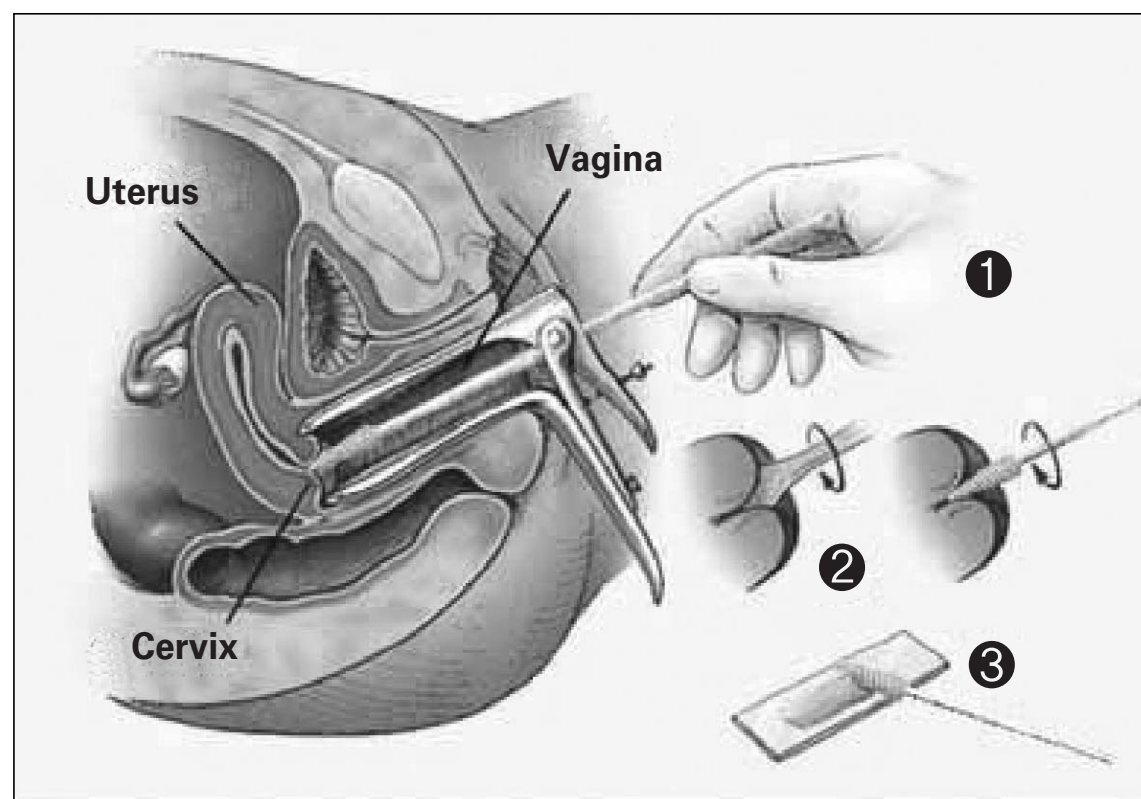
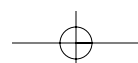


Figure 2. The Pap test.

궁경부암의 빈도, 유병률 및 이로 인한 사망률을 감소시키고 자궁경부암의 전구 단계인 자궁경부 상피내종양을 조기에 발견하고 치료하여 자궁경부암으로의 이행을 차단시킴으로써 자궁경부암 발생을 현저히 줄이는 데 지대한 공헌을 하였다. 세포검사는 주걱(spatula)과 cytobrush를 이용하여 자궁경부의 세포를 채취한 후 슬라이드에 세포를 균일하게 도말한 후 즉시 슬라이드를 95% ethyl alcohol에 담가 고정시키는 방법으로 시행한다(Figure 2).

자궁경부 세포검사의 판독은 1988년에 미국 National Cancer Institute에서 Bethesda system을 도입한 이래로 용어들을 정리하여 Bethesda III system(2001)에 따라 이루어진다(24). 그러나 기존에 고식적으로 시행해온 Pap test는 자궁경부암의 전구 병변을 발견하는 데 51%의 민감도와 49%의 위음성률을 보인다. 고등급 자궁경부 상피내 종양(CIN 2~3)을 발견하는 데는 47~62%의 민감도와 60~95%의 특이도를 가진다고 보고되었다(25~30). 학자들은 위음성률의 대부분은 screening error보다는 sampling error와 preparation error에 기인하는 것으로 보고 있다(31). 또한 해마다 발생하는 자궁경부암의 30%는 Pap test를 받고 있는 여성에서 발생하기 때문에 여러가지 보조적 또는 대체적인 검사방법들이 연구되었다. 이러한 검사 방법으로는 자궁경부 액상세포 검사(Liquid-based cytologic test, 이후 Thin-Prep)와 Computer-assisted automated cytologic screening이 있고 HPV DNA test나 자궁경부 확대촬영술



(cervicography), 자궁경부 형광경 검사(fluorescence spectroscopy), 자궁경부질확대경검사(colposcopy), Polar-probe technology, molecular marker 등을 들 수 있다. 그러나 새로운 검사방법들이 고식적인 Pap test보다 어느 정도 민감도를 높이고 위음성률을 줄인다는 결과가 밝혀졌으나(32), 비용 대비 효과를 고려할 때 아직까지는 Pap test가 자궁경부암의 표준 선별진단검사법이라고 할 수 있다.

2. Thin-Prep과 Computer-Assisted Automated Cytologic Screening

고식적인 자궁경부 세포검사(conventional Pap test)의 정확도를 향상시키기 위해서 세포 채취(sampling), 고정(fixation) 및 판독(interpretation) 과정에서 발생할 수 있는 오차를 줄이려는 노력이 있었다. 우선 자궁경부에서 판독하기에 충분한, 적절한 세포를 얻어야 하고 채취된 세포를 즉시 고정해야 하며 혈액, 점액 등의 이물질에 오염되지 않게 슬라이드에 세포를 얇게 도말해서 판독자가 보기 좋게 만들 수 있어야 한다. Thin-Prep는 세포를 liquid media에 고정하여 air-drying에 의한 세포의 손상을 막고 슬라이드에 도말할 때보다 훨씬 다량의 세포를 media에 옮겨서 채취하므로 고정에 의한 오차를 줄이고 진단 검사를 위해 세포를 얇고 균일하게 도말할 수 있어서 판독의 오차를 향상시킬 수 있도록 하는 방법이다.

실제 Thin-Prep의 도입 이후 unsatisfactory samples를 70~90% 이상 감소시킬 수 있어 최근에 Thin-Prep 사용이 증가되고 있다(33, 34).

Computer-assisted automated cytologic screening에서는 automated microscope과 special digit camera를 이용하여, 슬라이드를 computer imaging technique으로 기계에서 우선 판독한 다음 이상이 발견된 슬라이드를 선별하여 판독자가 볼 수 있도록 하는 방법이다. 그러나 이 방법으로는 false-negative rate를 줄이지 못하여 현재에는 많이 이용되고 있지 못하다.

3. 자궁경부 확대촬영술 (Cervicography)

자궁경부 확대촬영술은 질확대경의 원리를 이용한 검사

방법으로 질경을 삽입하고 자궁경부의 이행대를 완전히 볼 수 있도록 노출시킨 후 5% acetic acid를 자궁경부에 도포하고 특수하게 제작된 확대촬영기로 자궁경부의 사진 촬영 영상을 얻어 이를 현상하여 숙련된 판독자로서의 자격을 갖춘 전문의에게 판독을 받는 것이다.

이 검사법은 1981년 미국 위스콘신대학의 Adolph Staff에 의해 처음 고안되었으며 질확대경 검사에 비해 상대적으로 저렴하고 이동성이 좋으며 판독은 숙련된 전문가에 의해서 객관적이고 재현성 높게 시행되는 장점을 가지고 있다. 이는 자궁경부암의 집단검진 방법으로 사용할 수 있으며 Pap test에서 비정형 세포가 나온 경우 치료 방침의 결정에 있어서 보조적으로 사용할 수 있다고 하였다. 그러나 1~10% 정도에서 혈액이나 점액 등에 의한 시야 방해 등 기술적 결함이 보고되고(35), 자궁 내경부를 확인할 수 없고 이행대가 보이지 않는 고령자나 자궁경부의 치료 경력이 있는 환자에서는 효용이 떨어지는 단점이 있어 Pap test와 병용 사용하는 것이 추천된다. Pap test와 병용하여 사용할 경우 Pap test의 위음성률을 줄여주고 병소의 검출률을 높이는 것으로 알려져 있다(36).

4. HPV DNA 검사

자궁경부 도말세포나 조직에서 HPV 검색으로 현재 널리 상용화된 방법으로는 Hybrid Capture System (Digene, USA)와 HPV DNA chip이 있다. Hybrid Capture System은 미국 식품의약품안전청에서 승인된 제품으로 원리는 검체내 DNA와 시액 RNA의 hybrid에 대한 1차 면역 항체로 시험관에 부착시킨 후 hybrid에 대한 2차 항체를 부착시켜 나타나는 양성 반응을 상대적인 양으로 표시하는 것이다. HPV DNA chip은 2004년 한국 식품의약품안전청에서 인정된 제품으로 변형된 slide에 HPV type specific oligonucleotide probe를 올려 놓고 target DNA를 증폭하여 hybridization 과정을 거친 후 형광 물질로 표지하여 관찰하는 방법이다.

자궁경부암의 일차 선별 검사로서 HPV 검사를 Pap test와 병용할 경우 세포검사의 민감도를 70% 향상시켜 95% 이상의 민감도를 보이고 100%에 가까운 음성 예측률을 보

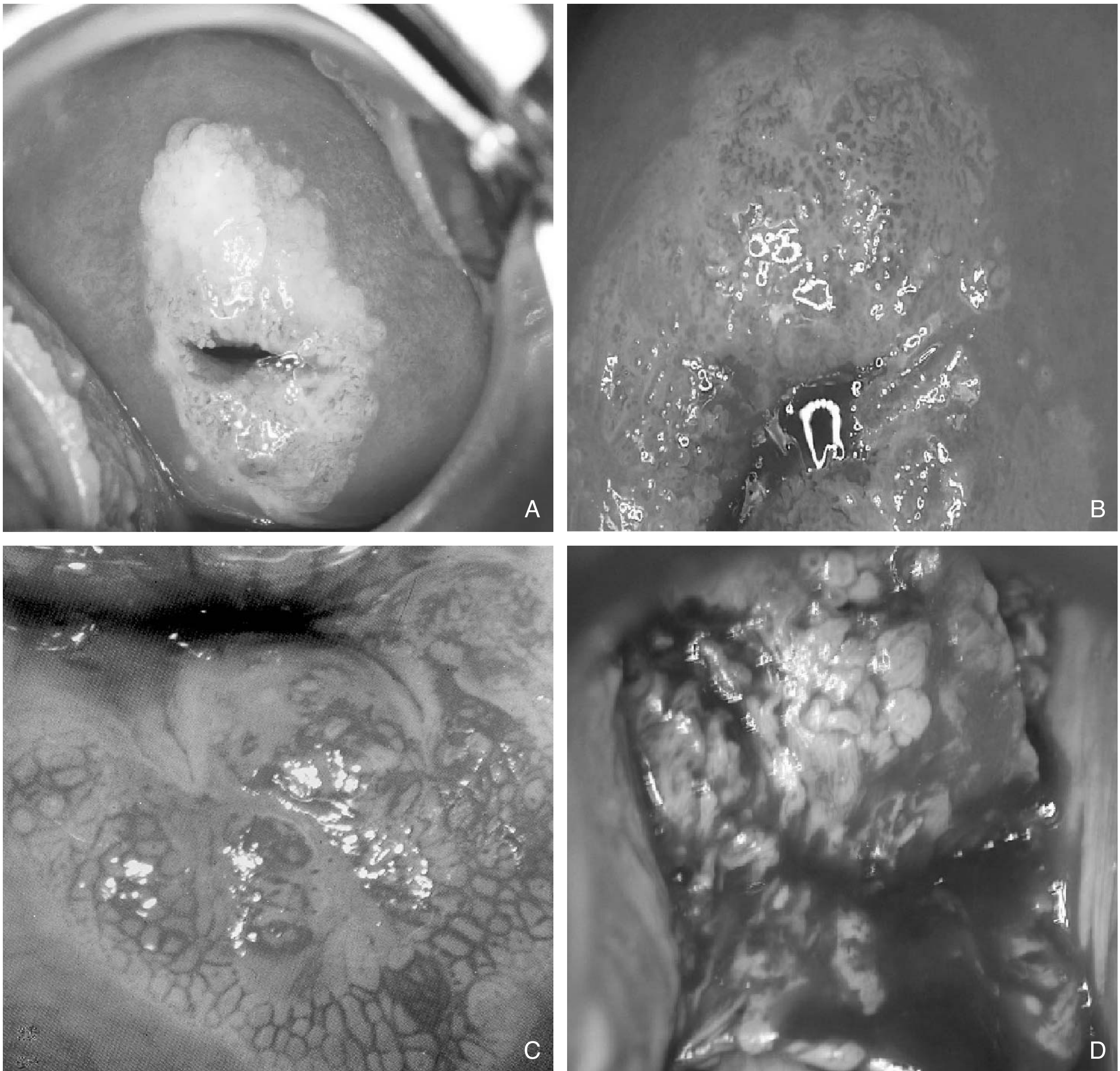
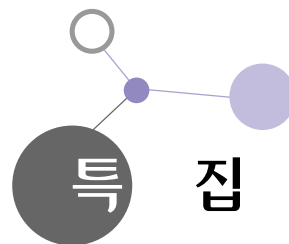


Figure 3. Colposcopic findings of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer.
 A) aceto-white epithelium, B) punctuation, C) mosaic, D) atypical vessels.

인다고 한다(37). 이러한 임상적 효용성에 근거하여 자궁경부암 선별 검사의 주기를 늘릴 수도 있을 것으로 생각되어 현재 세계 각국에서 무작위 전향 연구가 진행되고 있다. 2002 미국 암학회(American Cancer Society) 및 2001 미국 부인종양학회(American Society of Colposcopy and Cervical Pathology)의 권고안에 따르면 Pap test 음성이

HPV test 음성인 경우에는 3년 후에 재검진을 시행하고 Pap test 음성이 HPV test 양성인 경우에는 6~12개월 후에 재검진을 시행하는 것으로 되어있다(38). HPV test의 경우 자궁경부암의 일차적인 선별검사 뿐만 아니라 고등급 병변의 치료 후 관리지침으로서 사용할 수도 있어 유용한 검사로 평가되고 있다.



5. 질 및 자궁경부 확대경검사(Colposcopy)와 질확대경 조준하 생검

질확대경은 질경을 삽입하고 자궁경부의 이행대를 완전히 볼 수 있도록 노출시킨 후 5% acetic acid를 자궁경부에 도포하고 자궁경부와 하부생식기를 밝은 빛 아래서 6~40배 확대하여 자궁경부 상피조직 표면하 혈관상을 관찰할 수 있는 기구이다(Figure 3). 질확대경을 통해 나타나는 소견을 바탕으로 조직학적 진단을 미리 예견하고자 많은 시도가 이루어져왔다. 조직학적 진단을 미리 질확대경을 통해 예측하는 것이 비정상 세포진 검사 결과의 환자 치료 방침결정에 반드시 필요하지 않으며, 심지어는 불필요하다고 하며 질확대경 조준하 생검을 통해 얻어진 조직학적 진단만이 환자 치료에 도움이 된다는 몇몇 보고들이 있었으나, Reid 등(1993)은 질확대경의 유용성이 단지 자궁경부조직의 생검만을 위한 것이 아닐 뿐더러 질확대경 상에서 나타난 가장 비정상적인 소견과 가장 중증의 조직학적 진단이 반드시 일치하는 것은 아니기 때문에, 전반적인 질확대경 소견을 종합한 결과를 바탕으로 조직학적 진단을 예측해야 된다고 하였다. 그러나 불행스럽게도 현재까지 악성을 완전히 예측할 수 있는 결정적인 질확대경 소견은 아직 없기 때문에 비정상적인 질확대경 소견이 나타난 경우에는 이를 종합하여 추정하는 방법들이 사용되어 왔다(39, 40).

질확대경의 기본적인 목적은 침윤암을 조기에 진단하는 것으로서, 가장 심한 병변 부위를 파악하여 조준 생검할 수 있기 때문에 Pap test에 의한 위음성률을 줄일 수 있다. Pap test에서 이행증 등의 비정상 결과가 보여 조직생검 시행시 질확대경의 사용 없이 육안적 조직 생검을 시행할 경우 정확도는 질확대경하 조준 생검에 비해 10배 이상 감소하는 것으로 알려져 있다. Pap test와 질확대경하 조직생검 결과와의 일치도는 60~70% 정도인데 반해, 질확대경 소견과 질확대경 조준하 생검의 결과는 85~90%에서 일치하는 것으로 알려져 있다. 또한 질확대경 조준하 생검을 시행할 경우 불필요한 원추형 절제술을 피할 수 있는 장점이 있고 임신시에 비정상 세포 소견을 보이는 경우 이의 확인과 처치를 원추형 절제술 대신 이용할 수 있으며 자궁경부 상피내암이나 미세침윤암에서 치료 후의 추적검사와 질전이를

찾는 데 이용할 수 있다. 또한 자궁경부암 환자의 치료 후 추적 관찰에도 유용하게 사용될 수 있는 장점이 있다.

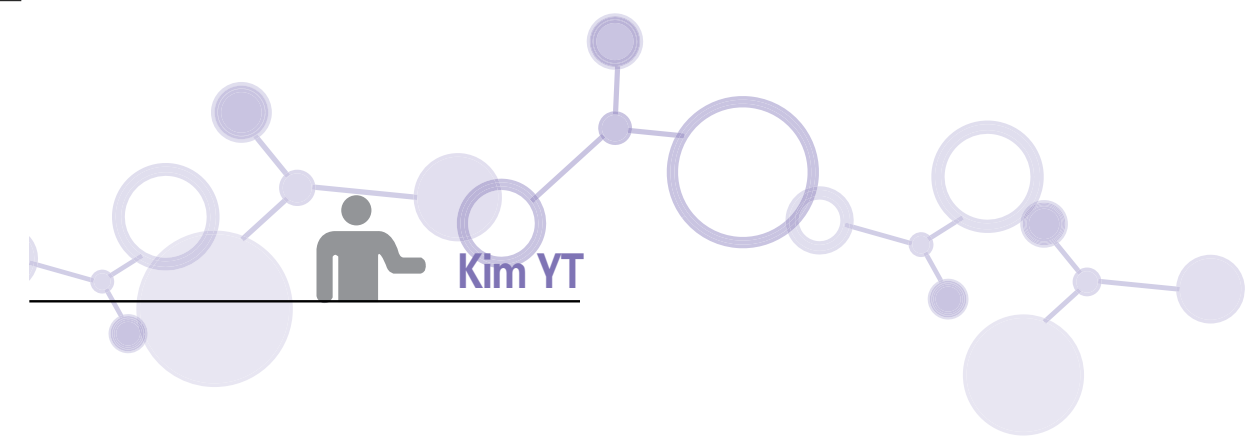
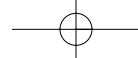
그러나 질확대경을 자궁경부상피나 편평원주상피 이행대가 경관 내로 상행한 폐경기 전후의 여성에서는 병변을 관찰하기 어려울 수 있으며 질확대경은 장비가 고가이고 이동이 어려우며 객관적인 판단의 결여와 함께 결과에 대한 정확한 판단을 하는 데는 상당 기간의 교육과 훈련을 받아야 하며 축적된 경험이 필요하다는 단점이 있다.

결론

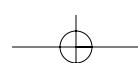
자궁경부암이 아직도 개발 도상국과 저개발국에서 높은 발생률과 사망률을 나타내는 이유는 국가적인 조기진단의 체계가 확립되지 않았기 때문이다. 한국의 경우 전 국민 의료보험에 의한 건강검진사업과 전 국민적인 자궁경부암에 대한 이해의 증가로 예전에 비해서 현저히 자궁경부암의 발생 및 사망률이 감소하고 있으나 여전히 Pap test의 높은 위음성률로 인해 자궁경부암의 조기진단에는 한계를 가지고 있다. 따라서 고식적인 Pap test를 Thin-Prep으로 대체하거나 자궁경부 확대촬영술과 HPV DNA 검사 등을 선별적으로 Pap test와 병용할 경우 Pap test의 위음성률을 감소시킬 수 있으며, 이는 전체 여성의 건강을 위한 범국가적인 관심과 비용-효과적인 측면을 모두 고려해야만 효과적인 자궁경부암 진단을 이끌어낼 수 있을 것으로 사료된다.

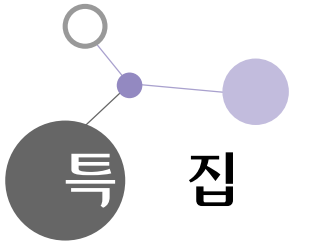
참고문헌

1. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimation of the worldwide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002; 97: 72-81.
2. Korean cancer registry. Annual report of Korean cancer registry (2002. 1.~2002. 12.) 2003.
3. zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977; 78: 1-30.
4. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, Derouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N*



- Engl J Med 1992; 327: 1272-1278.
5. Champion MJ, McCane DJ, Cuzick J. Progressive potential of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic and virological study. *Lancet* 1986; 2: 237-240.
 6. Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ, van Ballegooijen M, Meijer CJ. PCR-based high risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996; 68: 766-769.
 7. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005; 23: 2388-2394.
 8. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 930-934.
 9. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.
 10. Zur Hausen. Papillomavirus in anogenital cancer as a model to understanding the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 1989; 49: 4677-4681.
 11. Lorincz AT, Temple GF, Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Oncogenic association of specific papillomavirus types with cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 671-677.
 12. Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynecology* 2001; 15: 663-676.
 13. Gravitt PE, Shah KV. The biology of human papillomavirus infections. In: Rohan TE, Shah KV, eds. *Cervical cancer: from etiology to prevention*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2004: 81-99.
 14. Chow LT, Broker TR. Small DNA tumor viruses. In: Nathanson N, Ahmed R, Gonzelez-Scarano F, et al. eds. *Viral pathogenesis*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997: 267-301.
 15. Doorbar J, Elston RC, Napthine S, Raj K, Medcalf E, Jackson D, Coleman N, Griffin HM, Masterson P, Stacey S, Mengistu Y, Dunlop J. The E1E4 protein of human papillomavirus type 16 associates with a putative RNA helicase through sequences in its C terminus. *J Virol* 2000; 74: 10081-10095.
 16. Roberts S, Ashmole I, Gibson LJ, Rookes SM, Barton GJ, Gallimore PH. Mutational analysis of human papillomavirus E4 proteins: identification of structural features important in the formation of cytoplasmic E4/cytokeratin networks in epithelial cells. *J Virol* 1994; 68: 6432-6445.
 17. Roden RB, Kimbauer R, Jenson AB, Lowy DR, Schiller JT. Interaction of papillomaviruses with the cell surface. *J Virol* 1994; 68: 7260-7266.
 18. Kesis TD, Slebos RJ, Nelson WG, Kastan MB, Plunkett BS, Han SM, Lorincz AT, Hedrick L, Cho KR. Human papillomavirus 16 E6 expression disrupts the p53-mediated cellular response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3988-3992.
 19. Chellappan S, Kraus VB, Kroger B, Munger K, Howley PM, Phelps WC, Nevins JR. Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4549-4553.
 20. Munger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 2002; 89: 213-228.
 21. Oh ST, Laimins LA. The molecular pathogenesis of human papillomavirus-associated cancer. In: Rohan TE, Shah KV, eds. *Cervical cancer: from etiology to prevention*. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2004: 101-108.
 22. Laimins LA. Human papillomaviruses target differentiating epithelia for virion production and malignant conversion. *Semin Virol* 1996; 7: 305-313.
 23. Depuydt CE, Vereecken AJ, Salembier GM, Vanbrabant AS, Boels LA, van Herck E, Arbyn M, Segers K, Bogers JJ. Thin-layer liquid-based cervical cytology and PCR for detecting and typing human papillomavirus DNA in Flemish women. *Br J Cancer* 2003; 88: 560-566.
 24. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O' Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119.
 25. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 810-819.
 26. Richart RM, Vaillant HW. Influence of cell collection techniques upon cytological diagnosis. *Cancer* 1965; 18: 1474-1478.
 27. 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: 953-958.
 28. Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol* 1985; 29: 1043-1046.
 29. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261: 737-743.
 30. Zahniser DJ, Sullivan PJ. CYTYC Corporation. *Acta Cytol* 1996; 40: 37-44.
 31. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention, and role of human papillomavirus infection. *Can Med Assoc J* 2001; 164: 1017-1025.





32. Soler ME, Blumenthal PD. New technologies in cervical cancer precursor detection. *Curr Opin Oncol* 2000;12: 460-465.
33. Lee KR, Ashfaq R, Bridsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997; 90 : 278-284.
34. Linder J, Zahniser D. ThinPrep Papanicolaou testing to reduce false-negative cervical cytology. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 139-144.
35. Szarewski A, Cuzick J, Edwards R, Butler B, Singer A. The use of cervicography in a primary screening service. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 313-317.
36. August N. Cervicography for evaluation the "atypical" Papanicolaou smear. *J Reprod Med* 1991; 36: 89-94.
37. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003; 348: 489-490.
38. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozen-daal L, Remmink AJ, Risse EK, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJ. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20-25.
39. Reid R. Biology and colposcopic features of human papillomavirus-associated cervical disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20: 123-151.
40. Liu JS, Kuo SR, Broker TR, Chow LT. The functions of human papillomavirus type 11 E1, E2, and E2C proteins in cell-free DNA replication. *J Biol Chem* 1995; 270: 27283-27291.



Peer Reviewer Commentary

이 종 민 (경희의대 산부인과)

본 논문은 국내 여성의 생식기암 중 가장 발생빈도가 높은 자궁경부암의 원인 및 진단에 대하여 뿐만 아니라 조기 검진에 걸림돌이 되는 고식적 자궁경부 세포진검사의 위음성률을 줄이기 위한 방법까지 상세히 기술하고 있다. 필자가 밝힌 대로 인유두종 바이러스의 감염이 중요한 발암 과정이며 세포진 검사의 위음성률을 줄이기 위한 여러가지 방법들 - Thin Prep, HPV DNA 검사, 자궁경부 확대촬영술 및 질 확대경검사-이 제시되고 있다. 하지만 자궁경부암의 조기 검진을 위해서는 이와 같은 고가의 검사를 임상에 도입하는 것 뿐만 아니라 국가 조기검진체계의 확립과 국민들의 순응도를 높일 수 있는 정책적 뒷받침이 절실히 요구된다. 또한 최선의 비용-효과를 얻을 수 있는 최적의 검진 모델을 수립하기 위한 역학적 연구가 필요할 것이다.