

ASC-US 환자에서 HPV DNA Microchip Test의 유용성

경희은 · 하승연 · 정동해 · 김나래
박상희 · 조현이

가천의대길병원 병리과

접 수 : 2009년 3월 14일
제재승인 : 2009년 5월 28일

책임저자 : 조현이
우 405-760 인천광역시 남동구 구월동 1198
가천의대길병원 병리과
전화: 032-460-3073
Fax: 032-460-3073
E-mail: hicho@gilhospital.com

The Usefulness of the HPV DNA Microchip Test for Women with ASC-US

Hee Eun Kyeong, Seung Yeon Ha, Dong Hae Chung, Na Rae Kim, Sanghui Park and Hyun Yee Cho

Department of Pathology, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

Background : This study was performed to ascertain the usefulness of the human papillomavirus (HPV) DNA microchip test for the screening and management of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). **Methods :** The subject group consisted of 534 patients, and all of whom were diagnosed as ASC-US according to a Papanicolaou smear, and they all underwent concomitant HPV DNA microchip test. **Results :** The occurrence rates of overall squamous lesions and high risk lesion (cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and grade 3, and invasive carcinoma) of the HPV-positive ASC-US patients were significantly higher than those of the HPV-negative ASC-US patients. High risk lesion was detected more frequently among the older patients and the patients with HPV 56, 33 or 70. On the follow-up HPV DNA microchip test, only 1 of 11 (9.1%) HPV type-switched women developed squamous lesion compared with 8 of 13 (61.6%) HPV type-persistent women who developed squamous lesion. **Conclusions :** The HPV DNA microchip test is useful for the management of ASC-US patients. HPV-positive ASC-US patients should undergo a HPV DNA microchip test periodically. If the same genotype of HPV is persistent on the follow-up test, more increased surveillance is needed.

Key Words : Human papillomavirus; DNA chip; Papanicolaou smear

최근 자궁경부암의 역학 관리에 있어서 자궁경부 세포진 검사에서 atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)로 진단받은 환자들에 대한 선별 과정이 중요한 임상 쟁점이 되고 있다. ASC-US로 진단 받은 환자들 중 고위험군을 선별하기 위한 방법으로 반복적인 자궁경부 세포진 검사, 질확대경 검사 또는 human papillomavirus (HPV) DNA 검사가 있으며, 점차 HPV DNA 검사의 유용성이 강조되는 추세이다.¹ HPV DNA 검사 방법으로는 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR), Hybrid Capture II (HC-II), HPV DNA microchip test 등이 있으며 그 중 비교적 최근에 개발된 HPV DNA microchip test는 다른 검사 방법과 달리 한 번의 검사로 HPV 유전형까지 파악할 수 있는 장점이 있다. 이에 저자들은 자궁경부 세포진 검사에서 ASC-US로 진단받은 환자들을 대상으로 HPV DNA microchip test의 임상적 유용성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

2005년 6월 1일부터 2007년 4월 1일까지 가천의대 길병원에서 자궁경부 세포진 검사를 시행받은 환자 41,061명 중 ASC-US로 진단 받은 환자는 1,437명(3.5%)이었다. 1,437명의 환자 중 HPV DNA microchip test를 함께 시행받은 534명의 환자를 대상으로 하였다.

세포진 검사는 고식적 도말법에 의해 슬라이드를 제작한 후 2001년에 개정된 The Bethesda System을 사용하여 결과를 판독하였다.

HPV DNA microchip test는 MyGene Assay (MyGene Co., Seoul, Korea)을 사용하여, HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 70 등 총 24 종류의 HPV 아형 감염 여부를 판정하였다. 간단히 기술하자면 먼저 세포진 검체로부터 DNA를 추출하여 길잡이

MY09 (5'-CGT CCA AAA GGA AAC TGA TC-3')와 MY11 (5'-GCA CAG GGA CAT AAC AAT GG 3')을 사용하여 제1차 PCR을 시행한 후 길잡이 GP5+ (5'-TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC-3')와 GP6+ (5'-GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C-3')을 사용하여 제2차 PCR을 시행하고 그 산물을 한천젤에서 전기영동하여 150 bp 크기의 밴드 유무를 확인하였다. 제2차 PCR 산물을 24 가지 유형의 HPV 올리고핵산 더듬자가 부착되어 있는 DNA microchip에 부합화시켜 스캐너(Scan array Lite; GSI Lumonics Co., Ottawa, Canada)를 사용하여 HPV DNA의 존재 유무 및 유전형을 확인하였다. 한천젤 전기영동결과 150 bp 크기의 양성 밴드를 보였으나 HPV DNA microchip에서 음성일 경우 앞서 기술한 24가지 HPV 아형 이외의 기타 유전자형으로 판정하였다.

추적조사 결과분석을 위하여 대상 환자들의 병리 검사 보고서 및 진료 기록을 검토하였다.

통계분석은 SPSS (SPSS 12.0 for Window version, Chicago, IL, USA) 프로그램을 사용하였으며 실험결과에 대한 통계학적인 차이를 검증하기 위해 분석변수에 따라 Kruskall-Wallis test 및 chi-square test를 이용하여 $p < 0.05$ 일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

만 15세에서 81세까지(평균 40세, 중간값 46세) 총 534명의 환자들이 대상에 포함되었으며 환자들의 연령별 구성은 15-29세 49명(9.2%), 30-39세 138명(25.8%), 40-49세 189명(35.4%), 50-59세 104명(19.5%), 60세 이상 54명(10.1%)이었다.

HPV DNA microchip test 결과

HPV DNA microchip test 결과 HPV 양성 예는 271예(50.7%)였고 HPV 음성 예는 263예(49.3%)였다. 연령별 HPV 양성을 15-29세 55.1% (27/49), 30-39세 59.4% (82/138), 40-49세 43.9% (83/189), 50-59세 46.2% (48/104), 60세 이상 57.4% (31/54)으로 연령에 따른 차이는 없었다($p=0.164$).

HPV 양성 예를 대상으로 HPV 유전형을 살펴보았을 때 중복 감염을 포함하여 가장 흔히 관찰된 아형은 HPV 16이었고 다음으로 기타 유형, HPV 58, HPV 53, HPV 18, HPV 70, HPV 33의 순이었다.

HPV 양성 환자의 HPV 유전형 검사 결과를 연령별로 나누어 Table 1에 빈도순으로 정리하였다. HPV 양성 환자 전체를 대상으로 했을 경우와 비교하여 HPV 31과 HPV 54는 60세 이상 연령군에서, HPV 45는 40대 연령군에서, HPV 59는 50대 연령군에서, HPV 56은 30세 미만 연령군에서 양성률이 두 배

Table 1. Result of HPV DNA microchip test, stratified by age and HPV genotype

HPV genotype	Age (years)					
	15-29 (n=27)	30-39 (n=82)	40-49 (n=83)	50-59 (n=48)	≥60 (n=31)	All ages (n=271)
HPV 16	6 (22.2%)	21 (25.6%)	20 (24.1%)	12 (25.0%)	4 (12.9%)	63 (23.2%)
HPV 58	4 (14.8%)	11 (13.4%)	8 (9.6%)	7 (14.6%)	4 (12.9%)	34 (12.5%)
HPV 53	3 (11.1%)	9 (11.0%)	5 (6.0%)	4 (8.3%)	6 (19.4%)	27 (10.0%)
HPV 18	2 (7.4%)	5 (6.1%)	6 (7.2%)	6 (12.5%)	1 (3.2%)	20 (7.4%)
HPV 70	2 (7.4%)	4 (4.9%)	6 (7.2%)	6 (12.5%)	2 (6.5%)	20 (7.4%)
HPV 33	0 (0%)	8 (9.8%)	6 (7.2%)	5 (10.4%)	0 (0%)	19 (7.0%)
HPV 31	3 (11.1%)	3 (3.7%)	5 (6.0%)	2 (4.2%)	4 (12.9%)	17 (6.3%)
HPV 52	1 (3.7%)	3 (3.7%)	9 (10.8%)	1 (2.1%)	1 (3.2%)	15 (5.5%)
HPV 35	0 (0%)	5 (6.1%)	5 (6.0%)	2 (4.2%)	3 (9.7%)	15 (5.5%)
HPV 54	2 (7.4%)	1 (1.2%)	5 (6.0%)	2 (4.2%)	4 (12.9%)	14 (5.2%)
HPV 66	1 (3.7%)	3 (3.7%)	6 (7.2%)	2 (4.2%)	1 (3.2%)	13 (4.8%)
HPV 45	0 (0%)	1 (1.2%)	10 (12.0%)	1 (2.1%)	0 (0%)	12 (4.4%)
HPV 59	1 (3.7%)	1 (1.2%)	3 (3.6%)	6 (12.5%)	0 (0%)	11 (4.1%)
HPV 56	3 (11.1%)	0 (0%)	3 (3.6%)	1 (2.1%)	2 (6.5%)	9 (3.3%)
HPV 6	1 (3.7%)	5 (6.1%)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (3.2%)	8 (3.0%)
HPV 68	1 (3.7%)	1 (1.2%)	3 (3.6%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (1.8%)
HPV 11	1 (3.7%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (2.1%)	0 (0%)	5 (1.8%)
HPV 39	1 (3.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (2.1%)	1 (3.2%)	5 (1.8%)
HPV 40	0 (0%)	3 (3.7%)	0 (0%)	1 (2.1%)	0 (0%)	4 (1.5%)
HPV 51	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.4%)
HPV 44	0 (0%)	1 (1.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.4%)
Multiple	7 (25.9%)	17 (20.7%)	21 (25.3%)	14 (29.2%)	7 (22.6%)	67 (24.7%)

HPV, human papillomavirus.

이상 높게 나타났다(Table 1, 굵은 글씨).

세포진 검사 및 조직검사의 추적조사 결과

3개월 이상 추적조사가 가능하였고 추적기간 중 고식적 도말법 또는 액상세포법을 이용한 자궁경부 세포진 검사를 1회 이상 반복시행한 환자는 총 286명이었으며 반복 세포진 검사 결과 정상 및 양성 변화로 판독된 환자는 184명, ASC-US로 판독된 환자가 53명, 저등급 편평상피내병변으로 판독된 환자가 37명, 고등급 편평상피내병변으로 판독된 환자가 12명이었으며 침윤성 편평상피세포암종으로 판독된 환자는 없었다. 286명의 환자 중 반복세포진 검사에서 ASC-US 이상으로 판독된 102명을 포함하여 총 119명의 환자에서 질확대경 조준하 생검, 원추 절제 또는 자궁적출술을 통한 조직검사가 시행되었다. 조직검사결과 자궁경부상피내종양 1등급(cervical intraepithelial neoplasia grade 1, CIN 1)으로 진단된 환자가 39명, 2등급(CIN 2) 또는 3등급(CIN 3)으로 진단된 환자가 18명, 침윤성 편평상피세포암종으로 진단된 환자가 4명으로 나타났다. 반복 세포진 검사에서 정상 또는 양성 세포변화로 판독된 환자 중 조직검사상 편평상피병변으로 진단된 예는 없었다. 추적기간은 3개월에서 31개월(평균 11.3개월, 중간값 18개월)이었다.

총 286명의 환자 중 HPV 양성이었던 환자는 158명이었으며 이들에 대한 추적검사 결과 CIN 1으로 나타난 예가 31예(19.6%), CIN 2 또는 CIN 3으로 나타난 예가 17예(10.8%), 침윤성 편평상피세포암종으로 나타난 예가 4예(2.5%)로 CIN 2 이상의 고위험 병변으로 판독된 예가 21예(13.3%)였다. 한편 286명의 환자 중 HPV 음성이었던 환자는 128명이었으며 추적 결

Table 2. Correlation between result of HPV DNA microchip test and diagnosis

HPV status	Diagnosis				Total
	WNL	CIN 1	CIN 2/3	Invasive CA	
Negative	119 (93.0%)	8 (6.3%)	1 (0.8%)	0 (0%)	128
Positive	106 (67.1%)	31 (19.6%)	17 (10.8%)	4 (2.5%)	158

HPV, human papillomavirus; WNL, within normal limit; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CA, cancer.

Table 3. Cumulative pathologic outcome of HPV-positive patients, stratified by age

Diagnosis	Age (years)				
	15-29 (n=11)	30-39 (n=48)	40-49 (n=55)	≥50 (n=44)	All ages (n=158)
WNL	8 (72.7%)	35 (72.9%)	32 (58.2%)	31 (70.5%)	106 (67.1%)
CIN 1	3 (27.3%)	9 (18.8%)	14 (25.5%)	5 (11.4%)	31 (19.6%)
CIN 2/3	0 (0%)	4 (8.3%)	8 (14.5%)	5 (11.4%)	17 (10.8%)
Invasive CA	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.8%)	3 (6.8%)	4 (2.5%)

HPV, human papillomavirus; WNL, within normal limit; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CA, cancer.

과 CIN 1으로 나타난 예는 8예(6.3%), CIN 2 또는 CIN 3으로 나타난 예가 1예(0.8%), 침윤성 편평상피세포암종으로 나타난 예는 0예(0%)로 CIN 2 이상의 고위험 병변으로 판독된 예가 1예(0.8%)에 불과하였다. 이상의 결과에서 HPV 양성 환자군에서 전체적인 편평상피병변의 발생률($p=0.000$) 및 고위험 병변의 발생률($p=0.000$)이 HPV 음성 환자군에 비하여 유의하게 높았고, 고위험 병변에 대한 HPV DNA microchip test의 음성 예측률은 99.2% (127/128), 민감도는 95.5% (21/22)로 매우 높게 나타났다(Table 2).

HPV 양성 환자의 추적검사 결과를 연령에 따라 분석하여 Table 3에 정리하였다. 30세 미만의 환자군에서는 CIN 2 이상의 고위험 병변을 보인 예가 없었던 반면 30대, 40대, 50세 이상의 환자군에서는 각각 8.3% (4/48), 16.4% (9/55), 18.2% (8/44)가 고위험 병변을 나타내어 HPV 양성 환자의 연령이 높을수록 고위험 병변의 발생률이 높았다($p=0.056$).

HPV 양성 환자의 추적검사 결과를 HPV 유전형(중복 감염 포함)에 따라 분석하여 Table 4에 정리하였다. HPV 양성 환자 전체를 대상으로 하였을 때 환자의 13.3%가 CIN 2 이상의 고위험 병변을 나타낸 것과 비교하여 HPV 56 양성 환자의 100% (2/2), HPV 33 양성 환자의 33.3% (4/12), HPV 70 양성 환자의 33.3% (4/12)가 고위험 병변을 나타내어 각각 두 배 이상 높았다(Table 4, 굵은 글씨).

HPV DNA microchip test의 추적검사 결과

HPV 양성 환자 중 3개월 이상의 간격을 두고 HPV DNA microchip test를 반복 시행한 환자는 총 91명이었으며 그 중 HPV가 양성으로 지속된 환자는 34명(37.4%)이었고, 음성으로 변환된 환자는 57명(62.6%)이었다. HPV가 양성으로 지속된 환자에서 CIN 1으로 나타난 예는 6예(17.6%), CIN 2 또는 CIN 3으로 나타난 예는 2예(5.9%), 침윤성 편평상피세포암종으로 나타난 예는 1예(2.9%)였다. 한편 HPV가 음성으로 변환된 환자에서는 CIN 1이 14예(24.6%), CIN 2 또는 CIN 3이 7예(12.3%), 침윤성 암종이 1예(1.8%)로 나타나, 전체적인 편평상피병변의 발생률($p=0.240$) 및 고위험 병변의 발생률($p=0.463$)이 HPV가 양성으로 지속된 환자군에 비하여 HPV가 음성으로 변환된 환자에서 더 높았으나 통계적인 의미는 없었다.

Table 4. Cumulative pathologic outcome of HPV-positive patients, stratified by HPV genotype

HPV genotype	Diagnosis			
	WNL	CIN 1	CIN 2/3	Invasive CA
HPV 16 (n=43)	23 (53.5%)	10 (23.3%)	7 (16.3%)	3 (7.0%)
HPV 58 (n=20)	13 (65.0%)	4 (20.0%)	3 (15.0%)	0 (0%)
HPV 53 (n=14)	11 (78.6%)	3 (21.4%)	0 (0%)	0 (0%)
HPV 31 (n=12)	7 (58.3%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	0 (0%)
HPV 18 (n=12)	8 (66.7%)	3 (25.0%)	0 (0%)	1 (8.3%)
HPV 70 (n=12)	6 (50.0%)	2 (16.7%)	4 (33.3%)	0 (0%)
HPV 33 (n=12)	5 (41.7%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)
HPV 45 (n=10)	6 (60.0%)	4 (40.0%)	0 (0%)	0 (0%)
HPV 52 (n=9)	6 (66.7%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0 (0%)
HPV 35 (n=8)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)
HPV 54 (n=6)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)
HPV 6 (n=5)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
HPV 68 (n=5)	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0 (0%)	0 (0%)
HPV 66 (n=4)	3 (75.0%)	0 (0%)	1 (25.0%)	0 (0%)
HPV 11 (n=4)	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0 (0%)	0 (0%)
HPV 59 (n=4)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
HPV 39 (n=3)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)
HPV 56 (n=2)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
HPV 40 (n=1)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
HPV 44 (n=1)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Multiple (n=34)	21 (61.8%)	7 (20.6 %)	5 (14.7%)	1 (2.9%)

HPV, human papillomavirus; WNL, within normal limit; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CA, cancer.

HPV가 양성으로 지속된 34명의 환자 중 매검사마다 HPV 유전형을 알 수 있었던 환자는 24명이었고 나머지 환자들은 1회 이상의 검사에서 기타 유형으로 판정되었다. 24명의 환자 중 동일한 유전형이 지속적으로 검출된 환자는 13명이었고, 나머지 11명의 환자에서는 다른 유전형이 검출되었다. 동일한 유전형이 지속되었던 환자에서 CIN 1으로 나타난 예는 5예(38.5%), CIN 2 또는 CIN 3으로 나타난 예는 2예(15.4%), 침윤성 편평상피 세포암종으로 나타난 예는 1예(7.7%)였던 반면 다른 유전형이 검출되었던 환자에서는 각각 1예(9.1%), 0예(0%), 0예(0%)로 HPV DNA microchip test에서 동일한 유전형의 HPV가 3개월 이상 지속될 경우 전체적인 편평상피병변의 발생률이 다른 유전형이 검출된 환자에 비하여 유의하게 높았고($p=0.009$), 고위험 병변의 발생률 또한 높았으나($p=0.095$) 통계적인 의미는 없었다(Table 5).

고 찰

우리나라에서 자궁경부암의 발생률은 과거에 비하여 꾸준한 감소세에 있으나 국가 암 정보센터의 암종별 발생 현황 자료에 의하면 인구 10만명당 발생률 16.7로 유방암, 갑상샘암, 위암, 대장암, 폐암에 이어 여자 암발생률 6위를 차지하는 아직도 여성의

Table 5. Correlation between result of follow-up HPV DNA microchip test and diagnosis

HPV genotype	Diagnosis				Total
	WNL	CIN 1	CIN 2/3	Invasive CA	
Same type	5 (38.5%)	5 (38.5%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	13
Other type	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	11

HPV, human papillomavirus; WNL, within normal limit; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CA, cancer.

생명을 위협하는 주된 질환 중의 하나이다.

자궁경부 세포진 검사는 방법의 간편성과 경제성 때문에 자궁경부암의 일차 선별검사로 널리 사용되고 있다. 자궁경부 세포진 검사 결과 ASC-US로 진단받은 환자의 10-50%가 추적 조직검사에서 편평상피병변이 나타나는 것으로 알려진 바 ASC-US 환자들에 대한 선별과정이 중요한 쟁점으로 대두되고 있다.^{2,3} 2002년 미국 부인종양학회(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)에서 ASC-US 환자들 중 고위험군을 선별하기 위한 방법으로 6-12개월 후 반복 세포진 검사, 질확대경 검사 및 HPV DNA 검사를 제안하였으며 점차 HPV DNA 검사의 유용성이 강조되는 추세에 있다.¹

HPV DNA 검사로는 PCR, HC-II 또는 HPV DNA microchip test가 사용되고 있다. PCR의 경우 한 번의 검사로 저위험성 HPV와 고위험성 HPV의 구분없이 HPV 감염여부만 알아낼 수 있으며 유전형을 알기 위해서는 각각의 유전형에 맞춘 검사를 여러 번 시행하여야 한다. HC-II는 13가지의 고위험성과 5가지 저위험성 HPV의 감염여부를 알 수 있으나 구체적인 유전형을 알 수 없다는 제한점이 있다. 반면 본 연구에서 사용한 MyGene Assay는 한 번의 검사로 16가지의 고위험성 HPV와 8가지의 저위험성 HPV 유전형 각각에 대한 감염여부를 알 수 있으며, 기타 유전형의 감염여부와 중복감염에 대한 정보도 알 수 있는 장점이 있다.⁴ 본 연구 결과 HC-II로는 검출되지 않는 HPV 53, HPV 70, HPV 54, HPV 66이 전체 ASC-US 환자의 5.1%, 4.1%, 2.6%, 2.4%에서 각각 관찰되었으며 HPV 70 양성 환자의 33.3%, HPV 66 양성 환자의 25.0%에서 CIN 2 이상의 고위험 병변을 나타내어 HPV DNA microchip test의 장점을 확인할 수 있었다.

추적검사 결과를 살펴보았을 때 HPV 음성 환자들에 비하여 HPV 양성 환자들에서 자궁경부 상피병변이 나타날 확률이 유의하게 높았으며, CIN 2 이상의 고위험 병변의 발생 또한 유의하게 높게 나타났다. HPV DNA microchip test의 고위험 병변에 대한 양성 예측률, 음성 예측률, 민감도, 특이도는 각각 13.3%, 99.2%, 95.5%, 48.1%로 경제적인 측면을 고려하지 않았을 경우 매우 우수한 검사 방법이라고 생각한다.⁵

일반적으로 나이가 많은 환자에 비하여 젊은 환자에서 HPV 감염 빈도가 높지만 대부분 일시적인 감염이므로 30세 미만의

여성에서 자궁경부 상피병변에 대한 선별검사로서 HPV 검사의 유용성은 제한적인 것으로 알려져 있다.⁶ ASC-US 환자를 대상으로 한 본 연구에서 연령에 따른 HPV 감염 빈도에는 뚜렷한 차이가 없었으나 HPV 양성 환자의 연령이 높을수록 CIN 2 이상의 고위험 병변이 나타날 확률이 높았다. 최근 자궁경부 세포진 검사에서 ASC-US 또는 CIN 1로 진단받은 HPV DNA 양성 환자들을 대상으로 한 추적조사에 대한 연구가 많이 이루어지고 있으며 연령별 분석 결과 30세 또는 35세를 기준으로 고연령군에서 고위험 병변의 발생률이 더 높다는 보고가 있는 반면^{7,8} 연령별로 유의한 차이가 없거나⁹ 오히려 고연령군에서 고위험 병변의 발생률이 낮다는 보고도 있어서¹⁰ 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서 HPV 양성인 ASC-US 환자에서 HPV 유전형별 검출 빈도를 살펴보았을 때 HPV 16, 기타 유형, HPV 58, HPV 53, HPV 18, HPV 70, HPV 33의 순서로 나타났으며 이 순서는 자궁경부 세포진 검사 또는 질학대경검사상 비정상소견을 보인 환자를 대상으로 한 기존의 국내연구 결과와 유사하다.¹¹

한편 HPV 70 양성 예에 대한 분석 결과 CIN 2 이상의 고위험 병변이 나타날 확률은 중복 감염을 제외했을 때 40%, 포함시 33.3%로 높게 나타났다. HPV 70은 현재 저위험성 HPV으로 분류되고 있으나¹² 본 연구 결과를 보았을 때 고위험성 HPV에 포함시키는 것을 고려해 보아야 할 것으로 생각한다.

본 연구에서 최초 HPV DNA microchip test 결과 양성이었던 ASC-US 환자들을 3개월 이상의 간격을 두고 검사를 반복 시행하였을 때 HPV 유전형이 최초 검사 결과와 다른 유전형으로 변환된 환자에 비해 동일한 유전형이 지속되었던 환자에서 전체적인 편평상피병변의 발생률 및 고위험 병변의 발생률이 높았다. 이와 유사하게 침윤성 편평상피세포암종 환자 118명과 대조군 118명을 대상으로 한 후향적 연구에서 침윤성 편평상피세포암종 환자군에서는 HPV 유전형이 동일하게 지속된 경우가 23예인 반면 대조군에서는 0예로 HPV 유전형의 지속과 침윤성 편평상피세포암종의 발생간에 양성의 상관관계를 보였다는 결과가 보고된 바 있다.¹³ 따라서 HPV 양성인 ASC-US 환자에서 HPV DNA microchip test를 주기적으로 시행하는 것이 필요하다고 생각한다.

한편 본 연구결과 반복된 HPV DNA microchip test에서 HPV가 양성으로 지속되었던 환자에 비해 HPV가 양성에서 음성으로 변환된 환자에서 전체적인 편평상피병변의 발생률 및 고위험 병변의 발생률이 오히려 높게 나타났다. 대상 환자 수가 적어 나타난 결과로 생각되나 더 많은 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이상 본 연구의 결과를 요약하면, 자궁경부 세포진 검사에서 ASC-US로 진단받은 환자들을 대상으로 추후 CIN 2 이상의 고위험 병변이 존재 또는 발생할 위험이 높은 환자들을 선별하여 관리하는데 있어 HPV DNA microchip test가 유용하며, HPV DNA microchip test 결과 HPV 양성으로 밝혀진 환자 중 연

령이 높은 환자들과 HPV 유전형 56, 33, 70이 양성인 환자들에 대해서는 좀 더 세밀한 추적조사가 필요한 것으로 생각한다. 또한 HPV 양성인 ASC-US 환자들에 대해서는 HPV DNA microchip test를 주기적으로 반복 시행하여 동일한 HPV 유전형이 지속되는 경우 좀 더 적극적인 관리가 필요할 것으로 생각한다.

참고문헌

- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346-55.
- Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *Jama* 2002; 288: 1749-57.
- Wright JD, Rader JS, Davila R, et al. Human papillomavirus triage for young women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 822-9.
- Tong SY, Lee YS, Park JS, Namkoong SE. Human papillomavirus genotype as a prognostic factor in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1307-13.
- Kulmala SM, Syrjanen S, Shabalova I, et al. Human papillomavirus testing with the hybrid capture 2 assay and PCR as screening tools. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2470-5.
- Cox JT. Human papillomavirus testing in primary cervical screening and abnormal Papanicolaou management. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: S15-25.
- Ronco G, Cuzick J, Segnan N, et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007; 43: 476-80.
- Sarode VR, Werner C, Gander R, et al. Reflex human papillomavirus DNA testing on residual liquid-based (TPPT) cervical samples: focus on age-stratified clinical performance. *Cancer* 2003; 99: 149-55.
- Eltoum IA, Chhieng DC, Roberson J, McMillon D, Partridge EE. Reflex human papilloma virus infection testing detects the same proportion of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 in young versus elderly women. *Cancer* 2005; 105: 194-8.
- Feng J, Al-Abbad MA, Bandyopadhyay S, Salimnia H, Husain M. Significance of high-risk human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance pap smears in perimenopausal and postmenopausal women. *Acta Cytol* 2008; 52: 434-8.
- Lee HS, Kim KM, Kim SM, et al. Human papillomavirus genotyping using HPV DNA chip analysis in Korean women. *Int J Gynecol*

- Cancer 2007; 17: 497-501.
12. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
13. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, *et al.* Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1633-8.