

자궁경부암의 검진

서울대학교 의과대학 산부인과학 교실

이효표

I. 서 론

자궁경부암 및 그 전암성 병변의 선별검사(選別検査; screening) 프로그램을 적절하게 운용하면 병변을 조기에 발견하고 이로 인한 사망율을 낮출 수 있으며, 미국의 경우 1940년대에 자궁경부 세포진 검사가 도입된 이후 지난 50여년간 자궁경부암으로 인한 사망율이 70% 가까이 감소하였다(NCI, 1990). 그러나 우리 나라를 포함하여 전세계 자궁경부암의 3/4이 발생하는 다수의 개발도상국에서는 아직도 효과적인 검사 체계가 확립되어 있지 못한데, 이는 고위험 여성의 선별검사에 누락되는 경우가 많다는 점, 검사를 시행하는 의료진이 적절한 도말을 얻지 못하는 기술적인 문제, 판독 기관의 정도 관리(quality control) 미비, 세포진 검사에서 이상이 발견된 여성에서 추적검사 및 처치가 부적절한 것 등이 원인으로 지적된다. 반면에 세포진 검사에서 정상인 여성의 오히려 과도하게 선별검사를 받는 경향도 있다.

본고에서는 선별검사의 필요성과 자궁경부암의 자연사를 살펴보고, 집단검진 프로그램의 전제조건, 선별검사 방법의 실제적인 문제 및 이상소견이 발견된 경우의 처치에 대해서 알아보겠다. 또한 지금까지의 집단검진 프로그램에서는 세포진 검사만이 표준 검사법으로 사용되었으나, 최근에는 다른 보조적인 또는 대체 검사방법들이 소개되고 있어 이에 대해서도 간단히 언급하고자 한다.

II. 선별검사 프로그램의 필요성

자궁경부암은 전세계에서 유방암에 이어 두번째로 혼한 여성암으로 전세계적으로 매년 44 만명 정도의 신환이 발생하는데, 이 중 80% 정도가 개도국에서 발생한다. 반면 선진국에서 자궁경부암은 비교적 드문 암으로 유방암, 폐암, 장암, 직장암 등에 이어 10위를 차지하는데, 이러한 차이를 나타내는 주된 원인 중의 하나는 선진국에서는 선별 검사가 널리 보급되어 있기 때문이다. 선진국에서는 대략 대상 여성의 50% 정도가 5년 내에 한 번은 세포진 검사를 받고 있으나, 개도국은 5% 정도만이 검사를 받는다. 미국, 캐나다 및 대부분의 서부 유럽 국가에서는 여성의 85%가 일생에 적어도 한 번은 세포진 검사를 받는 것으로 나타나 있다.

자궁경부암은 자궁경부상피내종양이라는 전구병변 단계가 있으며, 이 기간이 비교적 길기 때문에 선별검사를 적용하기에 적당한 질병이라고 할 수 있다. 잘 조직된 집단검진 프로그램을 도입한 이후 자궁경부암으로 인한 사망율의 감소를 볼 수 있는데, 아이슬란드의 경우 지난 20년간 80%가 감소하였고, 핀란드와 스웨덴은 각각 50%, 34%의 감소를 보였다. 이러한 감소율의 차이는 선별검사 프로그램의 조직화 정도에 따라 좌우된 것으로 선별검사율이 가장 높았던 나라 및 지역에서는 검사율이 낮았던 경우에 비하여 사망율의 감소가 커졌다(Miller, 1976; Laara, 1987).

III. 자궁경부암의 자연사와 선별검사 프로그램

1. 용어

자궁경부상피내종양은 세포조직학적으로는 침윤암과 유사하나 상피하 기질로의 침윤이 없는 전암성 병변을 의미한다. 자궁경부 세포진 진단에 널리 쓰여 왔던 Papanicolaou 분류방법은 사용자에 따라 개념에 큰 차이가 있고 전암병변에 대한 이해가 없이 만들어진 체계였다. WHO 분류법에서 쓰이는 이형증(dysplasia)은 자궁경부 상피내 병변의 정도에 따라 일련의 넓은 범위를 보이는 질환 개념으로 경도, 중등도, 중증 이형증 및 상피내암(Carcinoma in situ, CIS)으로 분류된다. 그러나 종종 이형증과

상피내암은 병변의 정도를 조직학적 기준만으로는 구분하기 어렵고 일련의 연속적인 변화로서 경계가 명확치 않으며 예후나 처치에 별 차이가 없다는 관점에서 Richart (1973)가 자궁경부상피내종양(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN)의 개념을 도입하여 종종 이형증과 상피내암을 합쳐 CIN III로 분류하였다. 최근에는 이러한 다양한 세포진 검사보고 양식과 애매 모호한 용어의 사용으로 인한 혼란을 피하고 세포병리의와 임상의 간에 효과적인 의사 교환을 위하여 통일된 분류법이 요구되었고, 병인론에서 인유두종 바이러스가 자궁경부암 발병에 중요한 인자로 밝혀짐에 따라 전암병변을 이전의 3-4단계에서 2단계로 나눈 'The Bethesda system(TBS)'이 제안되어 사용되고 있다(Table 1).

Table 1. Reporting systems for squamous cell neoplasias of the cervix

PAP SYSTEM	WHO SYSTEM	CIN SYSTEM	THE BETHESDA SYSTEM
Class I	Normal	Normal	Normal
Class II	Atypical		Other Infection Reparative
Class III	Dysplasia Mild	CIN I	SIL Low-grade SIL
Class IV	Moderate	CIN II	High-grade SIL
	Severe	CIN III	High-grade SIL
Class V	CIS		High-grade SIL
	ICC	ICC	Squamous cell carcinoma
Class V	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Glandular cell abnormality Adenocarcinoma Nonepithelial malignant neoplasm

Modified from American Medical Association, JAMA 1989;262:1672.

WHO : world health organization, CIN : cervical intraepithelial neoplasia, CIS : carcinoma in situ, ICC : invasive squamous cell carcinoma,
SIL : squamous intraepithelial lesion.

2 자연사

자궁경부암의 대부분은 전암병변 단계를 거치며 초기에 세포진 검사를 통해서 쉽게 발견할 수 있고 이 단계에서는 성공적인 치료가 가능하다. 자궁경부암의 자연사에 대해 정확히 알고 있어야 선별검사의 빈도, 몇 살 때부터 검사를 시작하고 언제까지 할 것인지 등을 정할 수 있다. 즉, 양성질환에서 악성 침윤성 경부암으로 진행하는 빈도, 그러한 진행이 일어나는 나이, 이형성증 병변이 진행하지 않고 남아 있는 기간 등등에 대해

해 알아야 한다. 자궁경부상피내종양의 자연사에 대한 연구결과에서 소실율이 다양하게 보고되고 있는데 그 이유는 연구에 포함되는 기준 및 병변을 구분하는 기준의 차이, 진단 수단의 차이 등 연구 고안이 다르기 때문이다.

자궁경부 세포진 검사가 도입된 이후 침윤성 자궁경부암 환자의 평균 나이와 이형성증 환자의 평균 나이간에 큰 차이가 있다는 것이 알려졌고(Table 2), 이 자료에 의하면 이형성증 병변에서 침윤암으로 이행하는데 10년 정도 걸리는 것을 알 수 있다.

Table 2. Age distribution of cervical cancer precursors

Cytology	Mean age at diagnosis(yr)	
	Pattern et al.	Reagan et al.
Dysplasia	34.7	34
Slight	32	
Moderate	35.7	
Marked	38.4	
Carcinoma in situ	42.3	41.5
Invasive cancer	51.7	48.2

고전적인 Kottmeier 등의 연구에서는 CIS 환자 31명을 치료를 하지 않고 최소 12년간 추적한 결과 이중 22명(71%)이 침윤암으로 진행하였다. Miller 등에 의하면 CIN II/III 병변은 세포진검사상 진행할 확률이 높은데, CIN I의 경우에는 무작위 표본에 비해서 CIS 나 침윤암으로 진행할 상대 위험도가 4.0인 반면 CIN II, CIN III의 경우는 각각 34.7, 112로 대단히 높았다. 그러나 상당 부분 - CIN I 83%, CIN II와 CIN III에서 각각 75%, 69% - 에서는 치료를 하지 않아도 병변이 소실되거나 등급이 낮아지는 경우가 관찰되었다. 다른 추적검사 결과들에 의하면 CIS는 침윤암으로 진행할 잠재력이 크지만 수년이

소요되는 느린 과정이다. CIS를 치료하지 않는 경우 어느정도 자연 소실될 수 있는지에 대해서는 논란이 있으며, Kottmeier 등은 드물게 소실되는 것으로 보았으나, 추적검사기간중 대상 환자의 1/3 정도에서 병변의 소실을 관찰한 보고도 있다. 여러 연구 결과를 종합하면 병변의 심도에 따라 결과가 달라지며 고도 병변일수록 지속될 확률이 높고 소실될 확률은 떨어지는데 Oster 등(1993)은 CIN I 병변에서는 대략 소실, 지속, 진행율이 각각 47%, 37%, 16%이며, CIN II에서는 43%, 35%, 22%, CIN III에서는 32%, 56%, 12%로 보고하였다.

Table 3. Natural history of squamous precursor lesions of the cervix

Author	Diagnosis	Regression(%)	persistence(%)	Progression(%)
Hall (1968)	Slight dysplasia	62	24	13
	Moderate dysplasia	33	49	18
	Severe dysplasia	19	48	33
Nasiell (1983, 1986)	Slight dysplasia	62	22	30
	Moderate dysplasia	54	16	30
Baron (1970)	All dysplastic	6	28	66
Fox(1967)	All dysplastic	31	9	60
Koss(1963)	CIN I and II	39	15	42
	CIS	25	61	6
Syrjonen91992)	CIN I	58	22	15
	CIN II	53	24	20
	CIN III	14	15	69

IV. 자궁경부암 선별검사 프로그램의 시행을 위한 전제 조건

IARC(International Agency for Research on Cancer) 및 북유럽 국가들의 경험에 의하면 조직적 프로그램(organized program)의 운용으로 80% 정도의 자궁경부암 발생에 대한 방어 효과를 기대할 수 있으며, 개인적인 우연한 검사(opportunistic screening)와 비교해서 자궁경부암 발생 위험을 감소시키는 효과가 더 크다. 이는 고위험군에서 프로그램에 대한 순응도를 높이고 선별검사 - 검체 채취 및 검사실에서의 해석 - 의 질을 높은 수준에서 유지할 수 있을 경우에 가능하다고 하였다. 또한 전체 비용을 절감하면서도 거의 동일한 효과를 거둘 수 있었는데, 이는 위험도가 높지 않은 군에서는 검사의 간격을 늘리는 등의 방법으로 제한된 자원을 효율적으로 사용함으로써 가능하였다. 위험도가 높은 군, 특히 자궁경부암의 빈도가 가장 높은 연령군이 모두 포함될 수 있는 프로그램의 운용이 반드시 필요하며, 이러한 자궁경부암 선별검사 프로그램의 시행을

위한 전제 조건은 다음과 같다.

1. 한국에서 자궁경부암이 주요한 보건의료 문제인가?

우리 나라에서 자궁경부암은 여성에서 발생하는 암중 “빈도 1위”를 차지하고 있어 여성 보건 관리상 중요한 문제가 되고 있으며, 1995년 보건복지부 한국인 암등록 조사자료 분석보고서(1993년 1월 ~ 1993년 12월 까지의 자료)에 의하면 등록된 자궁경부암이 5,895명으로 전체 여성암의 22%에 달하고 있다. 국내 자궁경부암의 발생률 수준은 10만 명당 25명 정도이고(김진복, 1993) 유병률 수준은 10만 명당 31명 정도이다. 사망률은 10만 명당 6.8명 수준으로(통계청, 1993) 지난 10년간 큰 변화를 보이지 않았다. 발생률과 유병률의 크기를 연령별로 보면 50대, 60대, 40대의 순이다. 발생률은 미국의 3배, 일본의 2.5배, 브라질의 1/3 수준이다. 또한 자궁경부암으로 인한 사망률이 암사망률에서 차지하는 비율이 6%로 미국,

일본, 스위스 등의 2% 내외에 비하여 높은 실정이다.

2. 고위험군의 특성

조기 암발견을 위한 선별검사 대상자를 선정하고자 할 때 다수의 성교 상대자와 같은 역학적 지표는 실용성이 적고 현실적으로는 가장 중요한 위험인자는 나이 및 사회 경제적 수준이다(Miller, 1996). 사회경제적인 수준과 자궁경부암의 발생 위험도와는 역관계를 보이나 현실적으로 생활 수준이 높은 여성은 대체로 발생 위험이 낮음에도 불구하고

하고 선별검사를 자발적으로 시행하는 경향이 있으며 반대로 사회경제적 여건이 불리하고 발생 위험도가 높은 여성에서는 선별검사가 시행되지 못하는 형편이다. 이 문제에 대해서는 한국여성을 대상으로 한 정확한 역학적 실태 조사가 필요하다. 역학적 연구로 밝혀진 자궁경부암 발생의 위험인자는 표 4와 같은데, 일부 보고에서 고위험군의 경우에는 더 자주 선별검사가 시행되어야 한다고 주장하나 고위험군에서 병변이 더 빠르게 진행한다는 증거는 없으므로 검진 횟수는 동일하게 적용한다(Eddy, 1987).

Table 4. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervix cancer

Age
Low socioeconomic status
Early sexual activity (before age 17)
Multiple sexual partner
Male sexual partner has multiple partners
Human papillomavirus infection of the cervix
Smoking
Human immunodeficiency virus infection

3. 집단 검진을 위한 하부구조(Infrastructure)

선별검사의 도입을 위해서는 해당 지역에 적절한 하부구조가 있어야 하며 해당 집단에서 대상군을 선별할 수 있는 기전이 있다면 더욱 좋다.

4. 세포진 검사의 기술적 문제

세포진 검사를 판독, 보고할 수 있는 자원이 필수적이며 세포병리학자의 감독 하에 정도관리가 이루어지고 계속적인 교육이 제공되어야 한다.

5. 진단 및 치료의 문제

선별검사 성공 여부는 이상이 발견되었을 때 적절한 치료가 시행될 수 있는지에 달려 있다.

V. 선별검사 방법

1. 세포진 검사방법

세포진 검사의 특이도(실제로 병이 없는 환자를 병이 없다고 검사할 확률)는 높으나 민감도(실제로 병이 있는 환자를 병이 있다

고 검사할 확률)는 상대적으로 낮은 것으로 되어 있고 위음성율이 8-50% 정도로 보고되고 있다. 대부분의 악성 병변은 변형대에서 발생하므로 이 부위에서 검체를 얻는 방법으로 위음성율을 크게 줄일 수 있다. 위음성율은 기술적으로 적절한 도말을 얻어서 자격이 있는 세포병리의가 판독한다면 5%까지 낮출 수 있다. 적절한 세포진 검체를 얻으려면 다음 지침을 따른다.

① 환자 준비

- 검사 24 시간 이전에는 성관계 및 뒷물을 하지 않도록 한다.
- 월경 등 자궁출혈이 있거나 자궁경관 및 질의 염증성 변화로 농이 배출되는 경우에는 시행하지 않는다.
- 질정은 적어도 검사하기 1 주일 전부터

사용을 중단한다.

② 검사

- 내진하기 전에 검체를 얻어야 한다.
- 전체 자궁경부를 관찰할 수 있어야 하고 윤활제는 사용하지 않는다.

③ 검체 채취

세포진 검사는 다른 성병 검체 채취에 우선해서 실시한다. 대부분 자궁경관 외구에서 세포를 채취하고 있으나 육안으로는 보이지 않는 부위에도 병소가 있을 수 있다는 사실을 명심하여야 한다. 과거와 같은 질 부위 채취는 시행하지 않으며 spatula로 자궁경관 외구(exocervix)에서 cytobrush로 자궁경관 내구(endocervix)에서 채취하는 것이 일반적으로 제시되는 방법이다(Fig. 1). 도말

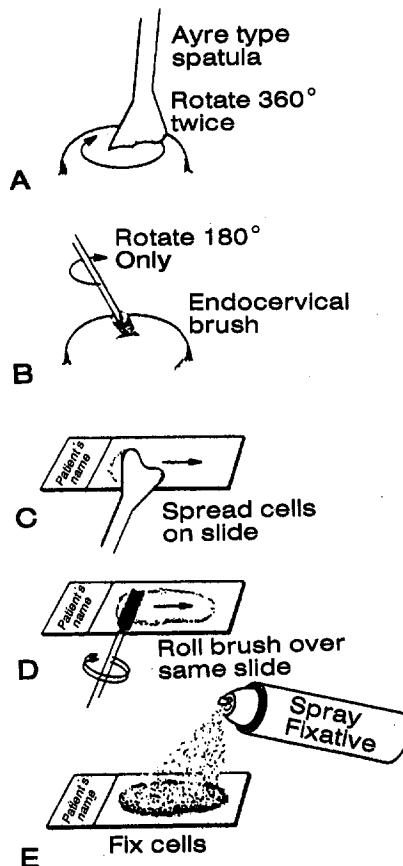


Fig 1. Preferred procedure for obtaining a Pap smear

에는 화생세포(metaplastic cell)와 경관내구 세포(endocervical cell)가 포함되어야 하는데 화생세포를 얻기 위해서는 변형대에서 검체를 채취한다. 과도한 점액 및 혈액을 제거한 후 우선 Ayre-type spatula를 이용 자궁경관 외구에 대고 360° 돌려 검체를 얻고 즉시 슬라이드에 도말한다. 자궁경관 내구는 식염수로 적신 면봉이나 cytobrush 등을 사용하는데, cytobrush는 검체를 얻는 도구이지 curette이 아니므로 내구에 넣고 가볍게 180° 정도로 한 번만 돌려주면 충분한 세포를 얻을 수 있다. 과도하게 사용할 경우는 출혈을 일으켜 판독에 어려움만 주게 된다. 도말 상태가 너무 얇거나 두꺼울 경우 위음성이 증가하므로 주의를 요하며, 도말이 건조해지기 전에 95% ethyl alcohol에 담그거나 분무 고정액을 30 cm 정도 간격을 두고 직각으로 분사하여 고정한다. 산모의 경우에는 출혈의 위험이 있으므로 자궁경관 내구 검사시 식염수로 적신 면봉을 사용할 수 있으나 조심스럽게 cytobrush를 사용하면 역시 유사한 성적을 얻을 수 있다. 정확한 판독을 위하여 환자에 대한 임상 정보 - 환자의 연령, 월경력, 경구 피임제 복용여부, 자궁내 피임장치 사용여부, 전자궁 적출술

등의 병력 - 를 필히 제공하여야 한다.

2. 선별검사의 빈도 문제

① 언제 시작할 것인가?

18세 이상의 성 경험을 가진 모든 여성은 자궁경부암 선별검사 프로그램에 포함되어야 한다.

Table 5는 자궁경부암의 빈도가 비교적 높은 콜롬비아의 데이터를 분석한 것으로 대상집단이 모두 검진에 순응할 경우를 가정한 것이다. 검진을 25세에 시작하는 경우가 35세에 시작할 때 보다 효과가 우수하고 20세와 25세 사이에는 큰 차이가 없다. 또한 20-39세 사이에 시작해서 2년마다 검진하는 경우에는 35세에 시작하는 경우보다도 효과가 적은 것으로 나타났다. 미국이나 캐나다에서는 성 경험이 있는 18-20세 여성에서부터 선별검사를 받을 것을 추천하는데 이는 젊은 여성에서 전암병변의 빈도가 높다고 보기 때문이다. 이 경우의 장점으로는 프로그램에 참여하는 젊은 여성에게 선별검사뿐 아니라 피임방법을 교육하고 산전 간호도 제공할 수 있다는 점이다. 그러나 대부분의 유럽 국가에서는 25세 이후에 선별검사를 시작하고 있다.

Table 5. Percentage reduction in cumulative rate of invasive cervical cancer at different ages at initiation of screening and screening frequency of every five years

Age screening initiated	Reduction in cumulative rate(%)	Number of tests
20	84	9
25	84	8
35	77	6
Every 2 years, ages 20-39	52	10

② 시행 간격은?

두 번째 도말검사는 보통 1년후에 시행하고 첫 세 번의 검사가 적절하게 시행되었고 결과가 정상이라면 3년에 한 번씩 검사를 계속한다. 위험인자가 있는 경우에는 (e.

g., HIV infection, history of LSIL, high-risk behavior, smoking) 매년 시행한다.

대상집단의 모든 여성이 검진을 받는 경우의 효과(Table 6)와 대상집단에서 일정 부분만이 각각 다른 간격으로 선별검사를 받

는 경우의 효과(Table 7)를 비교하면 대상집단의 일부만을 자주 검사하는 경우보다는 다수를 대상으로 검사 간격은 늘리는 것이 비용-효과면에서 우수한 결과를 보인다 (WHO, 1986). 효과적인 선별검사는 높은 민감도로 검사가 실시되고 위험도가 높은 여성의 다수 검진에 참여해야 의미가 있다. 이러한 전제 조건이 충족되지 않는 경우에는 검사 횟수만 늘리는 것으로는 선별검사의 효과를 기대하기 어렵다. 또한 프로그램에 참가한 사람이 매번 일정한 간격으로 선별검사를 받는 것도 중요하나 프로그램의 성공을 위해서는 선별검사를 받은 적이 없거나 드물게 받는 사람을 참여시키는 것이 필수적이다. 선별검사를 받지 않은 40대, 50대 여성의 오히려 자궁경부암의 위험도가 높은 고위험군이라 할 수 있다. 환자-대조군 연구에 의하면 선별검사를 하지 않는 여성은 자궁경부암 발생 위험도가 3-10배 높고 (Clarke, 1979) 선별검사의 간격이 길어지거나 빈도가 줄 경우에도 위험도가 올라간다. 그러나 2-3년에 한 번 검사하는 경우에는 매년하는 경우에 비하여 위험도가 의미있게 증가하지는 않는다(Kleinman, 1981). 최근의 연구(IARC, 1986)에 의하면 세포진 검사가 한 번 음성이면 향후 5년간은 침윤성 자궁경부암이 발생할 가능성은 적어지나 검사의 위음성을 문제로 된다. 그러나 두, 세번 연속 음성일 경우에는 어느 정도 위음성을 인한 문제가 감소하는 것으로 되어 있다.

저위험군 - 독신자, 일부일처제를 지키는 여성, 비흡연자, 양성 병변으로 전자궁절제술을 시행한 경우, 연속 세 번 세포진 검사가 음성인 경우 - 에서 선별검사의 빈도를 줄이고자 할 때에는 두 가지 문제점이 일려져 있다. 첫째, 세포진 검사는 위음성의 문제가 있으며, CIN III 병변중 5 % 정도는 5년 이내에 빠른 속도로 진행하는 경우가 있다는 점이며, 둘째는 매년 시행하던 세포진 검사를 중단한다고 해서 매년 시행해야 하는 일반 부인과 진찰도 중단해야 하는 것은 아니라는 점이다.

실제로 세포진 검사로 선별검사를 하는 것이 효과적임에도, 상당수의 여성의 선별검사를 한 적이 없거나 정기적으로 하지 않고 있는데, 우리나라 자궁경부암의 검사 실태를 보면 '지난 1년 동안의 자궁암 검사율'은 20%가 채 못되고 자궁암 초기진단의 경험 유무에 있어서는 평생 한 번도 검사한 적이 없는 경우가 27.5%, 검사한 적이 있는 경우도 대부분(3/4)이 불규칙하게 시행하고 있다(이원철 등, 1996; Table 8). 미국의 경우는 침윤성 자궁경부암으로 새롭게 진단된 여성의 절반 정도는 평생 세포진 검사를 한 적이 없고 10% 정도는 최근 5년간 시행한 적이 없는 것으로 나타났다. 시행받지 않은 여성은 주로 고령의 여성, 가난한 시골 여성, 보험 적용이 안되는 여성 등이었다. 따라서 이러한 조건을 지난 여성은 선별검사 프로그램에 포함시키기 위한 노력이 필요하다.

Table 6. Percentage reduction in cumulative rate of invasive cervical cancer over age range 35 to 64 at different screening frequencies

Screening frequency	Cumulative rate reduction(%)	Number of tests ^a
Every year	93	30
Every 2 year	93	15
Every 3 year	91	10
Every 5 year	84	6
Every 10 year	64	3

Per women in total population

Table 7. Percentage reduction in cumulative rate of invasive cervical cancer over age range 35 to 64 at different proportions of population screened and different frequencies of screening

Screening frequency	Proportion screened(%)	Reduction in cumulative	Number of tests ^a
Every year	20	19	6
Every 2 year	30	28	4.5
Every 3 year	40	37	4
Every 5 year	50	42	3
Every 10 year	80	51	2.4

^a Per women in total population

Table 8. Experiences for screening program of cervical cancer

Age	Experienced	Inexperienced	Regular	Irregular		
	No.(%)	No.(%)	No.(%)	No.(%)		
20-29	28(57.1)	21(42.9)	49	7(27.0)	19(73.0)	26
30-39	246(75.0)	82(25.0)	328	61(24.0)	188(76.0)	249
40-49	239(73.0)	87(27.0)	326	62(25.0)	182(75.0)	244
50-59	66(72.0)	26(28.0)	92	13(21.0)	48(79.0)	61
Over 60	18(62.0)	11(38.0)	29	4(29.0)	10(71.0)	14
Total	597(72.5)	227(27.5)	824	147(24.7)	447(75.3)	594

③ 언제까지 할 것인가?

69세 이상 여성에서는 최근 9년간 적어도 두 번 정상이었고 생검으로 확인된 CIN III 병력이 없다면 자궁경부암 선별검사 프로그램에서 제외할 수 있다.

캐나다에서는 70세 이상은 선별검사 프로그램에서 제외하고 있으며 미국에서는 65세 이상에서는 매 3년마다 시행하는 것이 비용-효과면에서 적절하다고 보고 있다. UICC (The International Union Against Cancer)에

서는 '계속 선별검사를 받아 온 여성에서 65세 이후에도 검사를 지속하는 것이 어느 정도 예방 효과가 있는지는 불확실하고 도말 검사를 얻는 기술적인 문제, 검사에의 참여도 등의 문제가 있으므로 지난 10년간의 검사에서 이상이 없었다면 프로그램에서 제외 할 수 있다'고 하였고 이러한 조건을 충족하지 못하는 경우에는 65세 이상에서도 적어도 두 번 음성 결과가 나올 때까지는 검사를 지속할 것을 추천하였다(Miller, 1990). 그러

나 선별검사를 중단하고자 할 때는 다음 사항에 유의할 필요가 있다. 즉, 자궁경부암의 25% 정도는 65세 이상의 고령에서 발생한다는 점과 자궁경부암으로 사망하는 환자의

40-50%는 역시 65세 이상이라는 점이다 (Remington, 1990). 우리나라 자궁경부암의 유병률은 표 9와 같다(김정순, 1988).

Table 9. Prevalence of cervical cancer (per 100,000 women)

Age	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+	Total
Cases	0	0	1	8	10	27	19	8	0	73
Prevalence	0	0	2.4	23.7	45.8	120.8	122.6	71.3	0	36.1

④ 추천사항

18세 이상의 성 경험을 가진 모든 여성은 자궁경부암 선별검사 프로그램에 포함되어야 한다. 두 번째 도말검사는 보통 1년후에 시행하고 첫 세 번의 검사가 적절하게 시행되었고 정상이라면 3년에 한 번씩 69세가 될 때까지 검사를 계속한다. 이 검사 간격은 각 피검자의 자궁경부암 발생 위험도에 무관하게 적용될 수 있다. 69세 이상 여성에서는 최근 9년간 적어도 두 번 정상이었고 생검으로 확인된 CIN III 병력이 없다면 자궁경부암 선별검사 프로그램에서 제외할 수 있다. 67세 이상에서 프로그램에 참여하게 된 경우에는 6개월 이상 간격을 두고 시행한 검사상 적어도 두 번 이상 정상 소견을 보여야 하며 이 때에는 마찬가지로 프로그램에서 제외할 수 있다. 성 경험이 없는 여성에서는 선별검사가 필요하지 않으며 양성 병변으로 자궁 적출술을 시행받은 여성에서는 자궁경부 상피가 완전히 제거된 것이 병리학적으로 확인되고 과거 도말검사가 정상이었던 경우에는 자궁경부암 선별검사는 받지 않아도 된다. 이상의 선별검사 간격은 도말검사에서 정상 소견을 보이는 경우에 적용되는 기준이고 이상이 발견된 경우에는 적절하게 변형되어야 한다(Miller, 1991). 각 기관에서 추천하는 선별검사 방법은 표 10을 참고하기 바란다.

VI. 세포진검사상 이상소견이 발견된 경우의 처치

육안적으로 보이는 침윤성암 병변이 아닌 경우, 진행암이 아니라 치료가 가능한 전암 병변이라는 사실을 주지시킴으로서 피검자가 불필요한 불안에 떨지 않도록 하여야 하고 무지로 인해서 치료를 받지 못하는 일이 없도록 한다. 기술적 문제로 세포진 검사가 만족스럽지 못한 경우에는 임상적인 자궁경부 병변이 없는 한 6개월 후에 다시 시행할 수 있다. 양성 비정형성(benign atypia)을 보이거나 'CIN I/HPV infection' 소견인 경우에는 6개월 후 추적 세포진 검사를 시행한다. 다시 비슷한 소견인 경우에는 최대 24개월 까지는 매 6개월마다 추적 세포진 검사를 시행할 수 있다. 단 세포진 검사 과정중 검체 채취 및 판독과정의 신뢰성이 문제가 되는데, 검체 채취 과정상 오류가 없고 판독 기관의 정도관리가 잘되어 있다면 세포진 추적검사만으로 대처할 수 있다. 계속된 추적검사에서도 병변이 지속되거나 진행되는 경우에는 상급 의료기관에 의뢰하여 질확대경 검사 등을 시행하게 된다. 추적검사 기간 중에 자연 소실된 경우에는 차후 매년 검사를 시행하도록 한다. CIN II/III가 나온 경우에는 바로 상급 의료기관에 의뢰한다.

임상적으로 병변이 있는 경우에는 세포진 검사를 하면서 조직검사를 시행할 수 있다.

Table 10. Screening Recommendations

The International Union Against Cancer(UICC) (1990)	Initiate screening at the age of 25 and continues with 3- or 5-yearly screening to the age of 60
American Cancer Society(1991)	Pap test and pelvic exam yearly for all women who are, or have been, sexually active or who have reached age 18. After 3 normal smears, Pap test less often at the discretion of physician.
American College of Ob/Gyn(1996)	Pap test and pelvic exam yearly for all women who are, or have been, sexually active or who have reached age 18. After 3 normal smears, Pap test less often at the discretion of physician.
US Preventive Health Services Task Force(1996)	Pap test every 1-3 years for all women who are sexually active and/or who have a cervix.
National Cancer Institute's Patient Data Query(PDQ) System(1997)	Evidence strongly suggests a decrease in mortality for regular screening with Pap tests in women who are sexually active or who have reached age 18.
American College of Family Physician(1996)	Pap test and pelvic exam yearly for all women who are, or have been, sexually active or who have reached age 18. After 3 normal smears, Pap test every 1-3 years at the discretion of physician.
Canadian Cancer Society(1991)	All women age 18 and over who have had sexual intercourse should be encouraged to participate in a cervical cytology screening program; after 2 negative smears, every 3 yr from age 20-69

CIN II/III로 진단된 경우에는 환자의 나이, 가임력 보존을 원하는지 여부, 추적검사가 가능한지 여부, 동반된 내과적·외과적 합병증 여부, 병변의 범위 등을 고려하여 적절한 치료방법 - 전기소작법, 냉동요법, 전기응고투엽요법, 저온응고요법, 레이저 치료, 치료적 원추절제술, 자궁적출술 등을 선택한다. 자궁경부상피내종양으로 치료받은 후에는 추적검사가 필요한데 6개월 간격으로 두 번 세포진 검사를 시행하며, 이상이 없으면 일년에 한 번씩 검사하게 된다.

VII. 새롭게 제시된 선별검사 방법들

1. Low Technology

개발도상국에서는 세포진 검사를 이용한 조직적인 검진 프로그램이 없는 경우가 대부분이고 서구의 선별검사 모델을 바로 적용하기에는 무리가 있다. 선별검사를 시행한 횟수가 많아질수록 자궁경부암 발생 위험이 줄기는 하나 Table 6에서 보는 바와 같이 5년에 한 번 시행하는 경우에도 84%의 발생 감소를 기대할 수 있고 더욱이 Miller

(1992)에 따르면 40-50세 사이에 일생에 단 한 번만 세포진 검사를 받아도 26%의 자궁경부암 발생 감소를 기대할 수 있다(Table 11). 따라서 개도국에서와 같이 선별검사에 이용할 수 있는 자원이 제한되어 있는 경우에는 고도 전암병변 및 침윤성암을 발견해

서 치료하는 것을 목표로, 대상 인원 전체가 적어도 한 번은 검진을 받도록 하는 전략이 제시되었는데, 세포진 검사를 대신해서 저비용으로 다수를 검사할 수 있는 방법들은 다음과 같다.

Table 11. Percentage reduction in cumulative rate of invasive cervical cancer at different ages at which single screen is given

Age screening initiated	Reduction in cumulative rate(%)	Number of tests in population ^a
30	11	88
35	15	81
37	17	81
40	20	70
45	26	57
50	26	45
60	21	34

^a In thousands, based on 1985 estimated population of chile.

① Downstaging

WHO에서 제안된 방법으로 진행된 침윤성 자궁경부암 단계에서 발견되는 빈도를 낮추고 비교적 치료성적이 좋은 I, IIA 단계에서 발견하자는 취지이다. 방법은 단순히 육안으로 검사하는 것으로 질경 삽입 후에 자궁경부에 acetic acid를 바른 후 관찰해서 침윤암이 의심되는 소견이 있으면 생검을 시행하고 환자는 상급 기관에 의뢰한다. 민감도는 떨어져서 세포진 검사가 70%, 질확대경검사가 87% 정도라면 40-50%에 불과하다. 이외에 몇 가지 단점에도 불구하고 세포진 검사를 적용할 수 없었던 지역에서는 상당한 성과를 올리기도 했는데 경부암 환자의 5%에 불과했던 조기암(IIA) 발견 빈도를 40-50% 정도까지 올릴 수 있었다(Sehgal, 1991).

② Aided visual inspection

Acetic acid를 바른 자궁경부를 2.5 배 정도의 저배율로 확대하여 볼 수 있는 'gynoscope'라는 기구를 이용하는 방법으로 결과는 상기 방법과 질확대경 검사법의 중

간 정도일 것으로 생각되나 더 연구가 필요하다. 초기 연구에 의하면 양성예측율이 62%, 특이도는 87%, 음성예측율은 96%로 보고되었다(Abrams, 1990).

③ Cervicography

Stafl에(1981) 의해 고안된 방법으로 acetic acid를 바른 자궁경부를 특별히 고안된 카메라로 촬영하고 사진은 전문가가 판독한다. 연구 초기에는 세포진 검사에서 놓친 CIN 병변을 다수 선별하였다고 하였으나 이후 연구에서 미성숙 화생 상피 및 회복중인 변형대를 CIN I으로 과다 오진한 것이 밝혀져 높은 위양성율이 문제가 되었으며, 또한 비용-효과면에서 약점이 있어 선진국에서는 널리 쓰이지는 않았다.

최근 Schiffman 등에 의해 경부확대 촬영술의 보고 방법이 수정·제시되었는데 CIN II/III 및 침윤성암을 시사하는 소견만을 추가로 절차가 필요한 이상 소견으로 간주하고 저급 병변에 대해서는 큰 의미를 두지 않았다. 이 방법으로 개도국에서 시행한 연구 결과로는 CIN II/III 및 침윤성암을 검출하는

데 HPV DNA 검출법이나 전통적인 세포진 검사 방법에 견줄 만한 민감도를 보인다고 하였다(Unpublished). 여타 방법이 이미 널리 보급된 선진국에 비해 개도국의 입장에서는 간단한 훈련만 거치면 누구나 손쉽게 시행 할 수 있고 판독은 특별히 훈련받은 전문가에게 맡기면 된다는 장점이 있는 방법이므로 좀 더 연구할 가치가 있다 하겠다.

2. High Technology

선진국에서는 세포진 검사를 이용한 자궁경부암 선별검사가 대단히 성공적이었다. 세포진 검사는 다양한 장점을 지니고 있으나, 두 가지 중요한 제한점이 있는데 이는 위음성의 문제와 고비용의 문제이다. 이에 대한 대안으로 제시되는 방법으로는 HPV-DNA 검사를 일차적인 선별검사 방법 또는 세포진 검사의 보조적인 방법으로 사용하자는 제안과 사용 인력을 줄일 수 있는 '자동화된 도말 선별검사 시스템'의 도입, ThinPrep, Polarprobe TM 등이 있다.

① Human papillomavirus DNA detection and typing

자궁경부암은 거의 모든 경우가 바이러스에 의해 유도되는 것으로 알려진 첫 번째 고형암으로 침윤성 암 및 전암병변의 90% 이상에서 HPV DNA가 발견된다. 따라서 HPV DNA 검사를 일차적인 또는 보조적인 선별검사 방법으로 사용할 수 있는지, HPV 유전형 결정(typing)을 병변의 임상 경과 예측에 사용할 수 있는지에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. 여러 연구자들의 보고에 의하면 세포진 검사와 HPV DNA 검사를 병용할 경우 고도 병변의 95% 이상, 침윤성암은 100%, 저도 병변은 70% 까지 발견할 수 있으며 양성·음성 예측치도 높은 수치를 보인다. Koutsky 등(1992)은 세포진 검사는 음성이고 HPV DNA 검사가 양성일 때 두 검사 모두 음성인 경우에 비하여 향후 24 개월 내에 이상 세포진 소견이 나타날 위험이 높다고 하였으며 이 위험도는 HPV 유전형과 관

련이 있다고 하였다. 즉, 고위험도 바이러스에 감염된 경우에는 저위험도 바이러스에 감염된 경우에 비해서 이상 세포진 소견이 나타날 위험이 높다. 두 검사에서 모두 음성인 여성은 이상 세포진 소견이 나타날 위험이 극히 적다고 할 수 있으며 저도 병변의 자연사를 고려할 때 향후 3-5년 사이에 침윤성 자궁경부암이 발생할 위험은 거의 없다고 볼 수 있다.

HPV DNA 검사는 높은 양성 예측치를 보이고 쉽게 검체를 모을 수 있으며 적은 비용으로 다량의 검체를 처리할 수 있다는 장점이 있어 선진국 및 개도국 모두에서 일차적인 또는 보조적인 선별검사 방법으로 사용할 수 있으리라 생각된다. 또한 세포진 검사와 병용할 경우에는 모든 HPV 감염 및 자궁경부 종양을 발견할 수가 있고, 5년내에 새로운 병변이 발생할 가능성이 극히 적은 집단을 찾아낼 수 있다. 자궁경부암 선별검사에 HPV DNA 검사와 세포진 검사를 동시에 시행할 경우에 두 검사에서 음성인 피검자에게는 현재 추천되는 검사 간격 보다 더 긴 간격을 두고 검사할 수 있을 것이다. 비용 문제로 인하여 두 검사를 동시에 시행하는 방법은 개도국에서는 어려울 수 있으나 일차적인 선별검사로서 'HPV DNA 단독 검사'는 완전 자동화를 통한 비용 절감으로 가능할 전망이다. HPV DNA 검사의 유용성에 대해서는 대단위 연구가 진행중이고 몇 년내에 효용성이 정확히 밝혀질 것으로 기대된다.

② Automated cytologic tests

지난 30년간 세포병리학자들은 세포진 검사를 자동으로 판독해 주는 기계를 만들기 위해 노력해 왔다. 최근 들어 많은 진전이 있었고 1995년 가을에 FDA에서 자동화 기계 두 가지가 승인되었다. 이 기계는 대개 고해상도의 video scanner로 영상을 잡아서 일련의 연산을 거쳐서 분석한 후 추론망(inference network)으로 데이터를 전송해서 정상과 비정상 세포를 구분하게 된다. 통상 세포진 검사실에서는 병리기사가 일차적으

로 비정상 여부를 선별한 후에 이상이 의심되면 세포병리의에게 재검을 의뢰하도록 되어 있는데 이 과정에서 위음성을 피할 수 없는 문제로 남아 있다. 자동화 기계는 병리기사가 정상 범위라고 본 검체를 재검하게 되는 역할을 하는데 몇몇 임상 시도에서 위음성을 줄일 수 있음을 시사하는 결과를 보였다. 그러나 실제 사용할 때의 효율이나 비용-효과면에 대해서는 정확히 알려진 것이 적고 연구가 진행중이다.

③ ThinPrep Pap Test

Cytoc사에서 개발된 방법으로 PreservCyt medium을 사용한 액체상 세포도말검사로서 얻어진 검체는 필터를 거쳐 유리 슬라이드에 자동 도말된다. 또한 결과가 불확실한 (inconclusive) 경우에 세포진 검사를 위해 채취한 검체중 일부를 사용하여 HPV typing을 시행함으로써 바로 정상과 비정상으로 분류할 수 있다. 세포진 검사 결과가 불확실한 경우에 실제로 자궁경부에 병변이 있는 경우는 30% 정도에 불과하나 현재는 환자가 외래를 재방문하여 질확대경검사, 생검 등을 시행하고 있는 실정이다. 이런 경우에 ThinPrep을 사용하면 환자가 다시 외래를 방문할 필요가 없이 추가 처치가 필요한 환자군을 비교적 싼 비용으로 선별할 수 있다 는 장점이 있다(Sherman, 1995). 현재 FDA 공인을 기다리는 중이다.

④ PolarprobeTM

Coppleson과 Reid에 의해 개발된 기기로 인체 조직의 전자학적, 광학적 특성의 차이를 이용하여 정상 자궁경부, 전암병변 및 침윤암 조직을 분류하고자 하는 것이다. 감지자(sensing tip)를 자궁경부의 병변에 접촉하게 함으로써 서로 다른 9가지의 지표가 소식자에 전달되면 소형 컴퓨터에 내장된 프로그램의 처리 과정을 거쳐 거의 동시간대에 결과를 알 수 있다(Wunderman, 1995). 아직까지는 임상연구 초기 단계로 그 정확성 및 효용성에 대해서는 더 지켜 보아야 할 것으로 생각된다.

VIII. 결 론

자궁경부암에 대한 선별검사는 자궁경부암의 빈도 및 이로 인한 사망률을 낮추는데 대단히 효과가 좋아 외국의 경험에 의하면 정기적인 선별검사로 이 질병에 의한 사망률을 90% 가까이 감소시킬 수 있었다. 선별검사의 시행에 있어 가장 논란이 많은 문제는 선별검사를 언제까지 지속할 것인가 하는 문제와 시행 빈도의 문제이다. 대부분의 지침에서는 성 경험이 있는 경우나 나이가 18세에 이르면 선별검사를 시작하도록 권하고 있으며 나이 상한에 대해서는 통일된 의견이 없는 형편이다. 이는 고령일수록 선별검사에 참여하지 않는 비율이 높고 자궁경부암으로 인한 사망률도 높기 때문이다. 시행 빈도의 경우 매년 검사를 계속하는 것이 권장되며 세 번 연속 정상으로 나온 경우에는 적절하게 검사 간격을 늘리는 것이 허용되고 있다.

선진국 진입을 눈앞에 둔 우리나라에서 가장 적절한 선별검사 방법이 무엇인가에 관해서는 광범위한 연구와 논의가 필요하며 국가적인 차원에서 가능한 한 많은 여성이 포함될 수 있는 '조직적인' 자궁경부암 선별검사 프로그램의 개발이 긴요한 것으로 생각된다.

참고문헌

- 김정순. 한국인의 암발생 현황과 역학적 특성. *한국역학회지* Vol. 10. 1988.
- 김진복 외. 서울시 지역 암등록 사업 추진 연구 최종보고서. 1993.
- 이원철. 자궁경부암 조기진단의 역학적 접근. 1996년 춘계 가톨릭암센터 암심포지움. pp. 223-242.
- 통계청. 사망원인통계 연보. 제 14집, 1993.
- Abrams J. A preliminary study of the gynoscope: an adjunct to cytologic screening of the cervix. *Am J Gyn Health*

- 1990;4:37-43.
- Clarke EA, Anderson TW. Does screening by "Pap smears help prevent cervical cancer?: a case-control study. *Lancet* 1979;2(8132):1-4.
- Eddy DM. The frequency of cervical cancer screening: comparison of a mathematical model with empirical data. *Cancer* 1987; 60:1117-1122.
- Hakama M, Chamberlain J, Day ND, et al. Evaluation of screening programmes for gynecologic cancer. *Br J Cancer* 1985;52: 669-673.
- IARC Working Group on Cervical Cancer Screening. Summary chapter. In: Hakama M, Miller AD, Day NE eds. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Scientific Publications, No. 76. Lyon: International Agency for Research on *Cancer*, 1986:133-142.
- Kleinman JC, Kopstein A. Who is being screened for cervical cancer? *Am J Pub Health* 1981;71(1):73-76.
- Koutsky LA, King KH, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia Grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *NEJM* 1992;327:1272-8.
- Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organized screening programmes. *Lancet* 1987; 1(8544): 1247-1249.
- Miller AB, Lindsay J, Hill GB. Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix. *Int J Cancer* 1976;17:602-612.
- Miller AB, Chamberlain J, Day ND, et al. Report on a workshop of the UICC project on evaluation of screening for cancer. *Int J Cancer* 1990;46:761-769.
- Miller AB, Anderson G, Brisson J, et al. Report of a National Workshop on Screening for Cancer of the Cervix. *Can Med Assoc J* 1991;145:1301-1325.
- Miller AB. Cervical cancer screening programmes: management guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
- Miller AB. Screening for cervical cancer. In: Rubin SC, Hoskins WJ, eds. *Cervical cancer and preinvasive neoplasia*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 13-25.
- National Cancer Institute: *Cancer Statistics Review* 1973-1987. Bethesda, NCI Publication No. (NIH) 90-2789, 1990.
- Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186.
- Remington P, Lantz P, Phillips JL. Cervical cancer deaths among older women: implications for prevention. *Wisconsin Medical Journals* 1990;89(1):30, 32-34.
- Richart RM. Screening. *Cancer* 1995;76:191-9.
- Sehgal A, Bhambhani S, Singh V, et al. Screening for cervical cancer by direct inspection. *Lancet* 1991;338:282.

- Sherman ME, Schiffman M, Herren R, et al. Evaluation of conventional and novel cervical cancer screening methods in a population-based study of 10,000 Costa Rican women. *Acta Cytologica* 1995;39(6): 983.
- Task Force. Cervical cancer screening programs. The Walton Report. *Can Med Assoc J* 1976;114:1003-1033.
- World Health Organization. Control of cancer of the cervix uteri. *Bull WHO* 1986;64:607-18.
- Wunderman I, Coppleson M, Skladnev VN, et al. Polarprobe: A precancer detection instrument. *J Gyn Tech* 1995;1(2):105-109.