

자궁경부암 선별검사로써 인유두종바이러스 DNA 검사의 임상적 유용성

계명대학교 의과대학 진단검사의학교실, 산부인과학교실¹

김지혜 · 류남희 · 하정숙 · 전동석 · 김재룡 · 조치흠¹

Clinical efficiency of HPV DNA test as a screening test of cervical cancer

Ji Hae Kim, M.D., Nam Hee Ryoo, M.D., Jung Sook Ha, M.D., Dong Seok Jeon, M.D.¹,
Jae Ryong Kim, M.D., Chi Heum Cho, M.D.

*Department of Laboratory Medicine and Obstetrics and Gynecology,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : In spite of the enforcement of the screening program by cervical cytology (Pap smear), false negativity of conventional cytology is problematic and the sensitivity of cytology is highly variable. Therefore, newly developed tests based on molecular method to detect Human Paillomavirus (HPV) DNA have been introduced. Authors evaluated the sensitivity and specificity with efficacy of HPV DNA test as a screening test for cervical cancer according to the biopsy which is a gold standard method. Thirty-three of 52 (63.4%) patients who showed higher grade of severity than CIN II in biopsy were all positive (100%) in HPV DNA test, but Pap smear showed negative in one patient. Among 62 patients with positive HPV DNA but without results of cervical biopsy, 7 patients later revealed advancement of cytological findings during the first year of follow-up. Since HPV DNA test showed higher sensitivity and negative predictive value for the detection of high-grade cervical lesions than cytology, it would be clinically efficiently used as a primary screening test for cervical cancer. In addition, more effective guidelines for combined usage with cytology would need to be established and further studies would also be required.

Key Words : cervical cancer, HPV, hybrid capture, Pap smear

교신저자: 류남희, 700-712 대구광역시 중구 달성로 216, 계명대학교 의과대학 진단검사의학교실
Nam Hee Ryoo, M.D., Department of Laboratory Medicine, Keimyung University School of Medicine
216, Dalseongno, Jung-gu, Daegu, 700-712 KOREA
Tel: +82-53-250-7950 E-mail: nhryoo@dsmc.or.kr

서론

자궁경부암은 2005년 보건복지부 통계자료에 따르면 여성암 발생률에서 6위를 차지하는 중요한 암이다. 국내에서는 1950년대부터 자궁경부암의 발생을 줄이려는 노력으로 Papanicolaou가 제시한 자궁경부의 세포진 검사를 선별검사로 이용하여 왔으나 매년 성인 3000명 이상의 새로운 환자가 발생하고 있다[1]. 이에 대한 원인으로는 선별검사가 모든 한국여성에서 시행되지 못한 점과 선별검사인 세포진 검사의 낮은 민감도가 지적되고 있다. 선별검사로써의 세포진 검사의 민감도는 40~80%로 다양하게 보고되는데 위음성의 원인으로는 부적절한 검체 채취, 슬라이드 제작과정에서의 세포변형, 판독의 주관성에 따른 어려움 등이 있다[2,3].

자궁경부암 발생은 성생활 양상이나 흡연력, 호르몬 치료 기왕력, 유전적 소인 등 다양한 요소와 관련이 있는 것으로 역학적 연구를 통해 알려졌다. 근래에 성관계에 의해 전파될 수 있는 인유두종 바이러스(Human Papilloma virus, HPV)가 자궁경부암 형성과정에 필수적인 원인으로 밝혀졌다[4-8]. 최근에는 검사 분야에서 분자생물학적 기법이 발달하여 자궁경부 도말검체나 조직에서 HPV를 검출할 수 있게 되면서 자궁경부 고등급병변(high grade lesion of cervix)과 HPV와의 관련성이 많은 연구를 통해 증명되었다. HPV는 이중 나선형 구조의 DNA 바이러스로 100여종 이상의 유전형이 밝혀져 있는데 자궁경부 상피암, 그 전암성 병변 그리고 그 외의 생식기 암종과 관련있는 고위험군(high risk HPV)으로는 대표적인 HPV-16, 18과 그 외에 -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68, -69 등이 있다. HPV의 검출법 중에서 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR)과 Hybrid capture-II (HC-II)법이 현재 널리 이용되고 있으며 높은 민감도를 가진다[7,8]. 이에 자궁경부암의 선별검사로써 HPV DNA 검사에 대한 관심이 증가되었고 국내외에서 임상연구가 활발하게 이루어져 왔다. 그 결과 통상적인 세포진 검사보다 고위험병변에 대한 민감도가 높고, 세포진 검사상 저등

급 병변에서 자궁경부상피내종양 예측이 유용한 것으로 알려졌다. 따라서 현재 미국에서는 30세 이상의 여성에 대해 자궁경부암 선별검사로써 HPV 검사를 권고하고 있으며 최근에는 HPV-16, 18에 대한 백신이 상용화되어 젊은 여성을 대상으로 임상시험 중이다. 이에 저자들은 국내의 한 대학병원에서 선별검사로 HPV DNA 검사를 시행한 환자들을 대상으로 HPV 검사의 유용성에 대해 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상

2007년 7월부터 2008년 5월까지 자궁경부암 선별검사를 시행하기 위해서 또는 지역의료기관에서 실시한 세포진 검사상 이상소견으로 계명대학교 동산의료원에 내원한 환자들을 대상으로 하였다. 자궁경부 선세포암의 레, 과거력상 자궁경부의 병변으로 원추절제술 등의 치료적 시술을 시행한 환자나 임신 중인 환자는 대상에서 제외하였다.

2. HPV DNA 검사

HPV 검사는 HC-II (Digene, Gaithersburg, MD, USA)를 이용하여 고위험군 HPV (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68) 13종에 대해 제조사의 설명서에 따라 시행하였다. 자궁경부 검체채취기(Digene cervical sampler, Digene, Gaithersburg, MD, USA)를 이용하여 채취한 액상 검체와 음성, 양성 대조검체에 조제된 변성시약을 각각 500 μ L씩 분주하고 배양하였다. HPV의 RNA 소식자를 교잡반응을 위해 microplate well에 25 μ L씩 각각 분주하고 여기에 변성시킨 검체, 음성, 양성 대조검체를 잘 섞어 microplate well에 75 μ L씩 분주하였다. 필름으로 덮은 후 회전 교반기에 1100 rpm에서 3분간 섞은 후 색 변화를 확인한 후 65°C에서 배양하였다. 이후 검체를 모두 포획접시로 옮

겨 교반기에서에서 1100 rpm으로 20~25℃에서 60분간 배양하였다. 여액을 완전히 제거하고 각 포획접시에 검출 시약 I을 75 μ L씩 분주하고 20~25℃에서 30분간 반응 시킨 후 희석된 세척액으로 6회 세척하였다. 다음 검출시약 II를 75 μ L씩 분주하여 20~25℃에서 15분간 반응시킨 후 측정 한 relative light unit (RLU) 값에 대해 양성과 음성으로 각각 판독하였다.

3. 자료조사

자궁경부암선별검사로써 HPV 검사를 시행한 여성의 의무기록을 후향적으로 조사하여 세포진검사와 조직검사를 비교하였고 지역의료기관의 결과는 필요한 경우 참고하였다. 세포진 검사는 2001 The Bethesda System을 이용하여 WNL (within normal limits, 정상이나 양성(benign) 병변), ASCUS (atypia of squamous cells of undetermined significance), ASC-H (atypia of squamous cells, cannot exclude HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions)), LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions), HSIL, 그리고 SCC (squamous cell carcinoma) 등 6개군으로 분류하였다. 조직검사는 no CIN (cervical intraepithelial lesion), CIN I, CIN II, CIN III, 그리고 SCC로 5개 군으로 분류하였다. 세포진 검사의 경우 양성(positive)은 ASCUS 이상으로 정의하였고, 민감도와 특이도 분석을 위한 참값으로 조직 검사결과를 이용하였다.

성 적

1. 대상환자의 특성, HPV DNA 결과 및 조직검사 결과

선별검사로 HPV DNA 검사를 시행한 환자는 총 195명으로 평균연령은 47세였다. 연령은 20대가 14명(7.2%), 30대 42명(21.6%), 40대 62명(31.8%), 50대 49명(25.1%), 60대 18명

(9.2%), 70대 10명(5.1%)의 분포를 보였다. 세포진 검사 결과 분포는 WNL 93명(47.7%), ASCUS 48명(24.6%), ASC-H 6명(3.1%), LSIL 26명(13.3%), HSIL 14명(7.2%), SCC 8명(4.1%)으로 세포진 검사 양성률은 전체 195명 중 102명(52.3%)이었다. HPV DNA 검사 결과는 전체 대상 군에서 양성인 103명(52.8%), 음성이 92명(47.2%)이었다. 세포진 검사 결과군에 따른 HPV DNA 양성률은 WNL군에서 35명(37.6%), ASCUS 25명(48.9%), ASC-H 5명(83.3%), LSIL 17명(73.1%), HSIL 14명(100%), SCC 8명(100%)이었고 총 세포진 검사 양성인 전체 환자 중 HPV 양성률은 69명(67.6%)이었다.

조직검사 결과가 있는 환자는 전체 중 52명으로 검사 결과 상 no CIN을 보인 환자가 13명(25%), CIN I 6명(11.5%), CIN II 13명(25%), CIN III 8명(15.4%), 그리고 SCC 12명(23.1%)이었다. CIN II이상의 고등급 병변을 보인 경우는 전체 52명중 33명으로 63.5%를 차지하였다. 또한 조직검사의 각 군별에서의 고위험군 HPV DNA 검사 양성률은 no CIN군에서 69.2%, CIN I에서 33.3%, 그리고 CIN II와 CIN III 및 SCC에서는 모두 100%였고 전체 52명중 양성률은 44명(84.6%)이었다(Table 1). 그리고 조직검사의 각 군별 세포진 검사의 결과는 no CIN에서 84.6%, CIN I에서 33.3%, CIN II에서 92.3%, CIN III에서 100%, SCC에서 91.7%였다.

2. HPV DNA 검사와 세포진 검사의 민감도와 특이도 비교

총 52명을 대상으로 조직검사상 CIN II 이상의 고등급병변에 대한 HPV DNA검사의 민감도, 특이도, 양성예측도 그리고 음성예측도는 각각 100%, 42.1%, 74.4% 그리고 100%로서 세포진 검사결과에서 보여준 93.9%, 31.6%, 70.5% 그리고 75%보다 높았다(Table 2,3).

Table 1. The Results of HPV DNA test and cytology compared to the results of biopsy

Biopsy	Number	HPV DNA positivity	Cytology positivity*
no CIN	13	9 (69.2%)	11 (84.6%)
CIN I	6	2 (33.3%)	2 (33.3%)
CIN II	13	13 (100%)	12 (92.3%)
CIN III	8	8 (100%)	8 (100%)
SCC	12	12 (100%)	11 (91.7%)
Total	52	44 (84.6%)	44 (84.6%)

* positivity cut-off is set on ASCUS of cytology.

Table 2. Sensitivity and specificity of cytology compared to the results of biopsy

		Biopsy		SN	SP	PPV	NPV
		≤ CIN I	≥ CIN II	(%)			
Cytology	Positive	13	31	93.9	31.6	70.5	75
	Negative	6	2				
Total		19	33				

Abbreviations: CIN, cervical intraepithelial neoplasia; SN, Sensitivity; SP, Specificity; PPV, Positive predictive value; NPV, Negative predictive value.

Table 3. Sensitivity and specificity of HPV DNA test compared to the results of biopsy

		Biopsy		SN	SP	PPV	NPV
		≤ CIN I	≥ CIN II	(%)			
HPV DNA	Positive	11	33	100	42.1	74.4	100
	Negative	8	0				
Total		19	33				

Abbreviations: See Table 2.

고 찰

자궁경부암은 수 십년간의 긴 전암성 단계를 거쳐서 침습암(invasive carcinoma)으로 진행되므로 선별검사를 통한 조기진단으로 암발생율을 낮추기 위한 노력을 기울이고 있다. 그럼에도 불구하고

국내에서는 신환자가 꾸준히 발생하고 있는 실정이다[1]. 현재 널리 이용되는 선별검사인 세포진검사의 민감도는 40%~80%로 다양하게 보고되는데 위음성이 문제가 되고 있다. 자궁경부암의 원인으로 HPV가 필수적인 원인으로 밝혀져 있는데 HPV의 지속적인 감염이 자궁경부 전암성 병변으로의

진행을 일으키는 것으로 알려져 있으며 고등급의 자궁경부 병변일수록 HPV의 양성률이 높아진다고 한다[7,8]. HPV에 대한 역학 조사를 보면 20대에 가장 높은 유병률을 나타내지만, 나이가 증가하면서 감소하는 경향이 있고 20대에는 중복감염의 경우가 많으며 감염의 정도에 비해 자궁경부암이 적게 발생한다[9-11]. 근래에 자궁경부 도말 검체와 조직에서 직접 HPV를 검출할 수 있는 분자유전학 방법들로는 Southern blot, in situ hybridization, liquid hybridization, PCR, DNA chip 등이 있으며 HPV의 존재유무와 함께 아형까지 분석할 수 있게 되었다[9,12]. 그 중 liquid hybridization법인 HC-II (Digene, Gaithersburg, MD, USA)은 미국 식약청(FDA, USA)에 유일하게 승인된 제품으로 전 세계적으로 널리 이용되고 있으며 민감도가 높고 고위험군 13종과 저위험군 6종으로 구분하여 검출할 수 있는 장점이 있다[13-16].

자궁경부암 선별검사로써 기존의 연구를 보면 HPV DNA 검사는 세포진 검사의 고등급 병변과 높은 연관성을 가지며[9], 선별검사로써 시행하였을 경우 CIN II 이상의 고등급의 자궁경부병변에 대해 세포진 검사보다 높은 민감도를 보인다고 한다[14-19]. 본 연구에서도 자궁경부암 선별검사로써 HPV DNA 검사와 세포진 검사를 함께 시행한 환자들에서 CIN II 이상의 병변에 대한 고위험군 HPV DNA 검사의 민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도가 각각 100%, 42.1%, 74.4%, 100%로서 세포진 검사(93.9%, 31.6%, 70.5%, 75%)보다 높았다. 세포진 검사도 93.9%의 높은 민감도를 보였지만 침습암의 한례의 경우 세포진 검사상 정상으로 나타나 위음성의 경우를 볼 수 있었다. 세포진 검사의 양성을 ASCUS가 아닌 HSIL이상으로 볼 경우 CIN II 이상의 병변에 대한 세포진 검사의 민감도는 65.6%로 낮아지며, CIN III에서 25% (8명 중 2명) 그리고 SCC의 8.3% (12명 중 1명)에서 세포진 검사가 ASCUS를 보였던 점으로 세포진과 조직병변의 정도와는 차이가 있어 환자의 선별검사로써 단점을 보여주었다. 그리고 이런 세포진 검사상 저등급이나 고위험 조직병변을 보인 환자에서 모두 HPV DNA 검사가 양성되었던 점으로 HPV

DNA 검사가 선별검사로써 세포진 검사의 단점을 보완할 수 있을 것으로 생각된다.

자궁경부암 선별검사로써 HPV DNA 검사의 유용성은 이미 다양한 연구를 통해 밝혀졌다. PCR법과 HC-II 검사를 기초로 한 미국과 유럽의 8개 국가의 다 기관의 자궁경부암 선별검사의 결과 분석에 따르면[8] CIN II 이상의 병변에 대한 HPV DNA 검사의 민감도는 평균 96.1% (94.2%~97.4%)로서 세포진검사의 민감도(평균 53% (18.7%~76.7%))보다 높았고 특이도는 평균 90.7% (90.4%~91.1%)로 세포진의 96.3% (96.1%~96.5%)보다 낮았다. 그러나 특이도의 경우 35세를 기준으로 나이가 많은 군에서 특이도가 높아진다고 한다. 또한 국내의 이 등[12]은 593명을 대상으로 자궁경부암 선별검사를 시행하였을 때 조직 진단이 CIN II, III에서 HPV DNA 검사의 민감도는 (90.4%)이므로 세포진 검사의 민감도 (76.4%)에 비해 유의하게 높다고 하였다. 또한 침습암(invasive SCC) 발견시 HPV DNA검사의 민감도가 높고 세포진 검사를 병합할 경우 100%로 나타나 선별검사로 HPV DNA 검사가 유용할 것이라고 하였다[12]. 그 외 많은 임상 연구에서 선별검사로써 HPV DNA 검사가 높은 민감도를 보였다[3,9,17-18]. 그러나 이 등[12]은 선별검사로써 두 검사를 병합할 경우 양성예측도(49.2%)와 특이도(36.7%)가 낮았다고 하였으며, 국내의 다 기관 분석[14]에서 양성예측도는 HPV DNA 검사가 평균 15.5%였고 세포진 검사는 평균 20%로 매우 낮았다. 따라서 자궁경부암의 선별검사로써 HPV DNA 검사를 도입할 경우 세포진 검사보다 고등급 병변에 대해서는 높은 민감도로 유용할 것이나 낮은 양성예측도로 인한 불필요한 질확대검 검사나 조직검사가 의뢰되어 의료비가 증가하게 되며 확진을 내리기까지 환자의 불안을 초래하게 될 수도 있을 것이다. 그러나 암이라는 중요한 질환을 진단하기에는 높은 민감도를 가진 검사방법이 선별검사로써 더 적절할 것으로 생각되며 효과적인 자궁경부암 선별검사 진로지침의 연구를 통해 보완적으로 사용되어지는 HPV DNA 검사를 선별검사에 적극적으로 도입해야할 필요는 있을 것으로 보인다. 또

한 HPV DNA 검사는 바이러스의 지속 감염과 일시적 감염의 구분이나 HPV의 아형분석의 정보도 도움이 된다고 보고하였다[20].

본 연구에서 HPV DNA 검사에 양성인 환자 중 조직검사가 이루어지지 않은 62명에 대한 조직검사로 확진하지 못한 제한점이 있었다. 그러나 이들을 1년간 추적 관찰한 결과 7명에서는 세포진 검사상 진행의 변화를 보여서 조직검사로 의미를 확인할 필요가 있었다. 그 중 1례에서는 세포진 검사가 ASCUS에서 1년 후 HSIL로 진행하여 조직 검사하여 CIN II로 확인되었고 1례에서는 LSIL에서 HSIL로 변화가 있어 조직 검사하였으나 CIN이 없는 것으로 확인되었다. 그 외의 환자들에서는 추적 관찰 상 큰 변화가 없거나 오히려 세포진 검사의 이상 결과가 사라지는 경우도 있었다. 또한 두 검사 모두 음성이었던 1례에서는 1년 후 세포진에서 LSIL로 진행되었고 동시에 실시한 HPV DNA검사는 양성, 그리고 조직검사상 CIN II로 확진되었다.

HPV DNA 검사는 세포진검사보다 치료적 처치가 필요한 CIN II 이상의 고등급 병변에 대해 높은 민감도와 음성 예측도를 보였다. 따라서 HPV DNA 검사는 일차적인 선별검사로 장점을 가지므로 이를 도입하여 고등급 병변을 조기에 예측하여 치료한다면 자궁경부암의 발생률을 줄일 수 있게 되고, 높은 음성 예측도로 인해 추적검사 기간을 늘릴 수 있을 것이다. 또한 저등급의 세포진 검사의 환자에서 고등급 병변의 발생여부에 대한 예측에도 유용할 것으로 생각된다. 그러나 낮은 양성 예측도로 인한 문제가 있을 수 있으므로 세포진 검사와 병용하는 것이 좋을 것으로 생각되며 효과적인 추적 관찰의 지침을 확립해야 할 것으로 생각된다.

요 약

자궁경부암은 수 십년간의 긴 전암성 단계를 거쳐서 침습암으로 진행되는데 자궁경부상피내 종양을 조기 발견하기 위해 선별검사로 세포진 검사가 널리 이용되고 있다. 그러나 세포진 검사의 높은 위음성이 문제가 되고 있으며 HPV가 고등급 자궁경

부병변에서 높은 양성률을 보인다고 하여 선별검사로써 적용하기 위한 시도가 있다. 따라서 저자들은 세포진 검사와 Hybrid capture II 방법에 의한 HPV DNA 검사를 같이 시행한 환자들을 대상으로 조직검사의 결과를 표준으로 각 검사법의 민감도, 특이도 그리고 양성 및 음성 예측도를 분석하여 HPV DNA 검사가 선별검사로써 유용한지를 알아보고자 연구를 시행하였다. CIN II 이상의 고등급 병변에서 HPV DNA 검사가 세포진 검사보다 높은 민감도와 높은 음성예측률을 보여 HPV DNA 검사는 자궁경부암 선별검사로 유용할 수 있을 것으로 생각된다. 비교적 대상 환자군의 수가 적은 점이 제한점이 있으나 높은 예민도를 가진 선별검사로써 HPV DNA 검사가 이용되기 위해서는 일부 단점 등을 보완하여야 할 것이다. 현재 널리 이용되는 세포진 검사와 함께 HPV DNA검사를 적절하게 병합할 수 있는 지침이 개발되어져야 할 필요가 있으므로 이에 대한 다양한 임상적 연구가 추가적으로 뒷받침되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. 암 통계, 국가암정보센터. Available at <http://www.ncc.re.kr/> (accessed on November 11, 2008).
2. Kim JW, Kang SB, Seo DK, Choi SH, Lee CM, Kim YB, *et al.* Cytology Screening History of 249 Patients with Cervical Cancer. *J of Korean Cancer Assoc* 1998;**30**:1198-206.
3. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, *et al.* A systemic review of the role of human papilloma virus testing within cervical screening program: summary and conclusion. *Br J Cancer* 2000;**83**:561-85.
4. Kessler II. Venereal factors in human cervical cancer. *Cancer* 1977;**39**:1912-9.
5. Brinton LA. Epidemiology of cervical cancer-overview. *IARC Sci Publ* 1992;**119**:3-23.
6. zur Hauzen H. Human papilloma viruses and their

- possible role in squamous cell carcinoma. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977;**78**:1-30.
7. zur Hausen H. Human papilloma viruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;**2**:342-50.
8. Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;**15**:663-76.
9. Shin JH, Lee JK, Chough SY, Hur JY, Park YK, Saw HS. Hybrid Capture System HPV DNA Test as a Screening Tool of Cervical Cancer. *Korean J Gynecol Oncol Colposc* 2001;**12**:31-8.
10. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, *et al.* Overview of the European and North America studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;**119**:1095-101.
11. Inoue M, Sakaguchi J, Sasagawa T, Tango M. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. *Int J Gynecol Cancer* 2006;**16**:1007-13.
12. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlée F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S, *et al.* Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: Design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer* 2006;**119**:615-23.
13. Lee KJ, Lee JK, Saw HS. Can human papilloma virus DNA testing substitute for cytology in the detection of high-grade cervical lesions? *Arch Pathol Lab Med* 2004;**128**(3):298-302.
14. Jeon SR, Cho HY, Jung HJ, Choi EK. Comparison of human papilloma virus DNA polymerase chain reaction with cervical cytology as a screening test for the detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Korean J Gynecol Oncol* 2006;**17**:272-8.
15. Yang CM, Kweon JT, Jang IS, Cho JC, Um C, Kim KS, *et al.* Clinical efficacy of high-risk HPV DNA test using hybrid capture system in cervical epithelial cells. *Korean J Gynecol Oncol Colposc* 2000;**11**:148-56.
16. Lee JK. HPV DNA test as a Diagnostic Tool for Cervical Cancer. *Korean J Obstet Gynecol* 2006;**49**:261-75.
17. Kahng J, Lee HJ. Clinical efficacy of HPV DNA chip test in the era of HPV vaccination: 1,211 cases, a single institution study. *Korean J Lab Med* 2008;**28**:70-8.
18. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**182**:257-64.
19. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA, *et al.* Declining prevalence of cervicovaginal human papilloma virus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis* 1996;**23**:333-41.
20. Hwang HS, Park M, Lee SY, Kwon KH, Pang MG. Distribution and prevalence of human papillomavirus genotypes in routine pap smear of 2,470 Korean women determined by DNA chip. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;**13**:2153-6.