

자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안

(대한부인종양학회, 대한산부인과학회, 대한세포병리학회 2012년)

Practice guidelines for the early detection of cervical cancer
in Korea: Korean Society of Gynecologic Oncology,
Korean Society of Obstetrics and Gynecology, and the
Korean Society for Cytopathology 2012 edition



발 간 사

최근 우리나라 국민의 자궁경부암 유병률은 지속적으로 감소하고 있지만 여전히 선진국에 비해 높은 상태를 유지하고 있습니다. 국내에서는 2001년에 개발된 자궁경부암 선별 검사 지침이 있지만 최근의 발전된 의료 상황을 반영하기 어려워 대부분의 임상의사들이 자궁경부암 조기검진을 위한 선별 검사의 진료 기준으로 미국 종합 암 네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)의 기준을 따르고 있지만 국내 자궁경부암 발생률이 높은 편에 속하는 호발 국가인 점과 낮은 의료 수가로 인해 산부인과로의 접근성이 외국에 비해 높아서 외국의 가이드라인을 국내에 그대로 적용하기에는 무리가 있습니다.

대한부인종양학회에서는 2010년 자궁경부암을 비롯한 부인암 진료권고안을 수립하여 환자 진료의 질 향상 이외에 한국형 치료 모델 제시, 국내 의료 자원의 효율적 이용 등에 기여를 하고 있습니다. 그러나, 직접적으로 자궁경부암의 발생률을 감소시킬 수 있는 비정상 자궁경부 선별 검사 결과에 따른 추적 관찰 및 자궁경부 상피내 종양에 대한 국내 임상 진료 지침의 부재로 자궁경부암의 발생률 및 사망률을 감소시킬 수 있는 기회를 놓치고 있는 사정이 있습니다. 이에 대한부인종양학회, 대한세포병리학회 및 대한산부인과학회에서는 근거창출임상연구국가사업단의 도움을 받아 2012년 3월 진료권고안 개발위원회를 구성하고 국내와 외국의 최신 연구 결과들에 대해 근거 중심의 평가 과정을 거쳐 자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안을 만들게 되었습니다. 이는 과학적 근거에 기반을 둔 진료 방식과 진료 과정의 효율화를 가져와서 결국 자궁경부암의 발생률을 낮추고 환자의 생존율과 치료율을 증대시킬 것이라 믿습니다.

대한부인종양학회에서는 기회가 있을 때마다 이번 개발된 진료권고안의 보급 및 활성화를 위하여 노력을 할 것이며 향후 등장하는 새로운 자료와 의료 환경을 더욱 반영할 수 있는 진료권고안으로 개정하기 위해 노력할 것입니다.

본 진료권고안이 자궁경부암 선별 검사를 시행하시는 모든 선생님들께 유용한 자료가 되기를 바라며, 권고안을 개발하기 위해 수고를 아끼지 않은 진료권고안 개발위원회 위원님들과 근거창출임상연구국가사업단에 다시 한번 감사의 말씀을 전합니다.

2013년 4월

대한부인종양학회
회장 유 희 석

인 사 말

자궁경부암은 오랫동안 우리나라 여성 암 중 가장 흔한 암이었으나 최근 국가 암 조기 검진 사업이 활발해지면서 그 빈도가 점차 감소하고는 있지만 아직도 부인 암 중에서는 가장 높은 이환율을 보이고 있습니다. 자궁경부암 선별검사는 간단하고 저렴하면서도 정확하여 가장 이상적인 암 선별검사 방법으로 오랫동안 많이 이용되고 있는 훌륭한 검사방법입니다. 자궁경부암은 비교적 긴 전암 기간을 갖고 있는 특성 때문에 정기적인 검사만 받는다면 전암 단계에서 치료가 가능하기 때문에 예방이 가능하고, 최근 개발된 예방 백신과 함께 널리 이용된다면 자궁경부암으로부터 모든 여성을 해방시킬 수 있는 날도 멀지 않은 것 같습니다.

따라서 이미 외국의 많은 나라에서는 이 자궁경부암 선별 검사에 따른 진료권고안이 개발되어 실제로 임상에 많이 이용되고 있으나, 그간 우리나라에서는 외국의 것들을 참고하여 이용하고 있었을 뿐 우리 고유의 현실에 맞는 자체 진료권고안이 없었던 현실입니다. 이에 보건복지부 근거창출 임상연구 국가사업단의 임상 진료지침 개발 사업의 일환으로 대한부인종양학회를 중심으로 대한산부인과학회, 대한병리학회, 대한세포병리학회와 예방의학 전문가들의 도움으로 늦었지만 이제라도 우리 실정에 맞는 진료권고안을 개발하여 발표하게 되었음을 기쁘게 생각합니다. 약 1년 가까운 기간 동안 많은 회의와 토론 과정을 거치고 워크숍과 공청회를 개최하느라 고생하신 여러 개발 위원들께 깊은 감사를 드리며, 특히 모든 과정을 주도하느라 애쓰신 고려의대 이재관 교수께 심심한 감사와 함께 그 간 보여주신 그 열정과 헌신에 사의를 표하는 바입니다.

이제 처음으로 만든 권고안이기에 때문에 다소 부족한 점이라든지 또는 현실에 조금 맞지 않는 점이 있을지 모르겠으나 이를 바탕으로 필요한 점들을 수정, 보완하여 나간다면 보다 완벽한 우리의 진료권고안이 될 수 있지 않을까 생각합니다. 이 진료권고안이 앞으로 여러 산부인과 선생님들의 진료에 실질적인 많은 도움이 될 수 있기를 기대하면서 발간에 즈음한 인사에 대신하고자 합니다.

2013년 4월

대한부인종양학회
진료권고안 개발위원장 남 주 현

CONTENTS

자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안

■ 총론	1
■ 진료권고안	12
■ References	20
■ Appendix A (Evidence Table)	29
■ Appendix B (Diagram)	70

자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안

총 론

총 론

자궁경부암 조기검진을 위한 진료권고안 개발위원회 총괄간사

이 재 관 (고려의대)

자궁경부암은 다른 부인암과는 다르게 몇 가지 뚜렷한 특징을 갖고 있다. 인유두종바이러스 지속 감염이 암의 발생과 강력하게 연관되어 있으며, 대부분의 경우 자궁경부 상피내 중양(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN)으로 불리는 전암 단계가 존재한다는 점, 그리고 이 전암 단계가 7년에서 길게는 20년까지 지속되어 이런 단계에서 조기 진단이 가능하다는 것이다[1]. 또한 다른 장기와 비교하여 자궁경부는 육안적으로 관찰이 가능하여 임상적 시술을 시행하기가 용이하다.

전암 병변의 조기 진단과 치료를 위해 전세계적으로 비정상 자궁경부 세포검사에 대한 다양한 선별검사 권고안이 개발되어 사용되고 있다[2-5]. 그러나, 대부분의 진료권고안은 미국에서 개발된 것으로, 이 권고안을 다른 진료 환경을 가지고 있는 나라에 그대로 적용하는 것은 무리가 있다. 예를 들어, 우리나라에서 자궁경부암의 발생률은, 비록 수 십 년 동안 감소하고 있지만, 서구 국가에 비해 더 높다[6,7]. 더욱이 자궁경부암 선별검사에 반드시 필요한 Papanicolaou (Pap) 검사와, 인유두종바이러스 검사, 질확대경 검사의 의료 수가가 미국에 비해 매우 낮게 책정되어 있다. 또한, 병원에 대한 접근성이 좋아 미국에 비해 쉽게 진료를 받을 수 있다는 점도 우리나라의 의료 환경의 차별점이다. 따라서, 자궁경부암 조기 검진에 대하여 우리나라의 의료환경에 맞는 진료 권고안을 개발해야 한다.

진료권고안 개발 과정

1. 2012. 3. 5. (주제 선정)

근거창출임상연구국가사업단(National Strategic Coordinating Center of Clinical Research, NSCR)에서 공모한 2011년 임상진료지침개발사업에 대한부인종양학회를 대표하여 ‘비정상 자궁경부 세포검사의 임상진료 지침 개발’을 주제로 이재관(고려의대) 교수가 연구책임자에 선정되었다.

2. 2012. 3. 21. (1차 실무회의)

자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안 개발 위원회는 위원장 남주현(울산의대)과 소위원회 5개 팀(선별검사, ASC/AGC, LSIL/HSIL, HPV, Special Situation)으로 구성하기로 하였다. 각 팀의 팀장은 이재관(고려의대), 김재원(서울의대), 김재훈(연세의대), 김용만(울산의대), 김병기(성균관의대)로 정하였다. 각 팀은 팀장 1명과 간사 1명, 실무위원 4-5 명으로 하기로 하였다. 권고안 작성은 기존의 진료권고안이 2001년 국립암센터와 대한산부인과학회에서 작성한 권고안(2006년 대한의협회지에 게재)을 기초로 하여 최근 판 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 권고안, American Society for Colposcopy and Cervical

Pathology (ASCCP) 권고안, Institute for Clinical System Improvement (ICSI) 권고안, National Health and Medical Research Council (NHMRC) 권고안, U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) 권고안, 새로운 임상연구 결과, meta-analysis, 국내 연구결과를 조사하여 내용을 전면적으로 검토 수정하기로 하였다. 자궁경부암 세포검사 결과의 기준은 2001년 Bethesda system을 이용하기로 하였다.

대한부인종양학회장: 남주현(울산의대)			
자문위원: 홍성란(관동의대 병리과)		윤혜경(인제의대 병리과)	
안형식(고려의대 예방의학)		김현정(고려의대 예방의학)	
선별검사	이재관(고려의대) 이택상(서울의대)	김태현(중문의대 병리과) 유종우(국립암센터 병리과)	송재윤(고려의대) 김현정(고려의대 예방의학)
ASC/AGC	김재원(서울의대) 임명철(국립암센터)	강석범(국립암센터) 정현훈(서울의대)	이아원(가톨릭의대 병리과) 김현정(고려의대 예방의학)
LSIL/HSIL	김재훈(연세의대) 이정원(성균관의대)	이용희(아주의대 병리과) 장석준(아주의대)	이인호(관동의대) 김현정(고려의대 예방의학)
HPV	김용만(울산의대) 이근호(가톨릭의대)	김대연(울산의대) 주희재(아주의대 병리과) 김현정(고려의대 예방의학)	김혜선(관동의대 병리과) 허수영(가톨릭의대)
Special Situation (Pregnant, Young, Old age)	김병기(성균관의대) 김성훈(연세의대)	김태진(관동의대) 주웅(이화의대) 김현정(고려의대 예방의학)	김혜선(관동의대 병리과) 장기홍(아주의대)

Bethesda classification of cervical cytology

Specimen type
Conventional smear, liquid-based, or other technique
Specimen adequacy
Satisfactory for evaluation (description includes quality indicators, including endocervical/transformation zone component and obscuring blood or inflammation)
Unsatisfactory due to... (specify reason)
General categorization (optional)
Negative for intraepithelial lesion or malignancy
Epithelial cell abnormality (specify squamous or glandular)
Other: see interpretation/result (eg, endometrial cells in woman \geq age 40)
Automated review
If examined by a device, specify device and result
Ancillary testing
Describe method and result (eg, molecular testing)
Interpretation/result
Negative for intraepithelial lesion or malignancy (when there is absence of neoplasia this should be stated specifically, regardless of other findings)
In addition describe, if present:
Infection (Trichomonas vaginalis, Candida spp, shift in flora consistent with bacterial vaginosis, Actinomyces spp, cellular changes)
Other nonneoplastic findings, such as, but not limited to:
Reactive cellular changes associated with inflammation/cellular repair, radiation, or an intrauterine contraceptive device
Glandular cells after hysterectomy
Atrophy
Other
Endometrial cells (in a woman \geq age 40) and specify whether negative for squamous intraepithelial lesion
Epithelial cell abnormalities
Squamous cell
Atypical squamous cells (ASC) of undetermined significance (ASC-US)
Atypical squamous cells (ASC), cannot exclude HSIL (ASC-H)

Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cellular changes consistent with HPV, mild dysplasia, CIN 1
High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) moderate/severe dysplasia, CIN 2, CIN 3, CIS indicate if there are features suspicious for invasion (if invasion suspected)
Squamous cell carcinoma
Glandular cell
Atypical
Endocervical cells
Endometrial cells
Not otherwise specified
Atypical, favor neoplastic
Endocervical cells
Not otherwise specified
Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
Adenocarcinoma
Other malignant neoplasms (specify)
Educational notes and suggestions
Suggestions should be concise and consistent with clinical follow-up guidelines published by professional organizations

Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287:2114.

3. 2012. 4. 9. (1차 workshop)

진료권고안 개발위원들에게 기존의 경과 및 계획을 보고하고, 권고안 개발을 위한 방법에 대해 교육을 하며, 향후 일정 등에 대해 공유하고자 제1차 workshop을 개최하였다.

6:00 - 6:30	저녁 식사		
6:30 - 6:40	대한부인종양학회장 인사말	울산의대	남주현
6:40 - 6:50	대한세포병리학회 대표 인사말	관동의대	홍성란
6:50 - 7:00	경과 및 계획 보고	고려의대	이재관
7:00 - 7:20	부인암 진료 권고안 개발 경험	성균관의대	이정원
7:20 - 7:40	ASCCP 및 NCCN 권고안 검토	국립암센터	임명철
7:40 - 8:00	권고안 개발의 병리적 고려 사항	가톨릭의대	이아원
8:00 - 8:20	권고안 개발 과정의 개략	고려의대	김현정
8:40 - 9:00	Workshop 평가, 질의응답 핵심질문(Key Question) 선정 작업 일정 안내		

워크숍 후 추진 계획: 문헌의 질이 높다고 알려진 Cochrane review를 우선적으로 적용하기로 하였다. 문헌고찰 및 향후 메타분석 시행 후 얻어진 결과를 권고안 작성시 논의를 통해 적용할 수 있도록 하였다. 다른 나라의 진료 권고안 작성 예를 조사하기로 하였으며 향후 각 소위원회 별로 핵심 질문을 선정 후 근거를 조사하고 수준을 평가하기로 하였다. 근거 수준을 평가하기 위한 프로그램으로 GRADE pro를 사용하기로 하였다.

4. 2012. 5. 11. (2차 실무 회의)

각 소위원회 별로 작성된 Key Question 작성 현황에 대해 토론하였으며 향후 진행 일정에 대해 논의하였다.

5. 2012. 6. 12. (팀장 회의)

현재까지 진행된 경과에 대해 보고하였으며 각 소위원회 별로 Key Question 현황에 대해 향후 진행 방향을 토론하였다. 또한, 선별검사에 대한 내용이 포함되어 있기 때문에 기존의 ‘비정상 자궁경부 세포검사 진료 권고안’의 제목으로는 적합하지 않아 ‘자궁경부암 조기검진을 위한 진료권고안’으로 수정하기로 결정하였다.

6. 2012. 6. 19. (간사 회의)

각 소위원회 별 Key Question별 Adaptation 및 De novo 결정 상황 및 그에 따라 작성한 근거표 및 권고안 초안에 대해 논의하였다. 또한, 향후 가안 작성 및 7월 7일 2차 워크숍에서 발표할 최종본을 작성하여 각 소위원회 별로 분임 토의를 진행하기로 하였다.

6:30 - 6:40	회의 시작 및 경과 보고	고려의대	이재관
6:40 - 7:00	진행 현황 - Screening	서울의대	이택상
7:00 - 7:20	진행 현황 - ASC/AGC	국립암센터	임명철
7:20 - 7:40	진행 현황 - LSIL/HSIL	성균관의대	이정원
7:40 - 8:00	진행 현황 - HPV	가톨릭의대	이근호
8:00 - 8:20	진행 현황 - Special Situation	연세의대	김성훈
8:20 - 8:30	향후 일정 토의		

7. 2012. 7. 7 - 8. (2차 workshop)

각 소위원회별로 작성된 내용을 토론하였다. 그 중 서론에는 이 권고안은 강제성을 띌 수는 없기 때문에 임상의사의 소견이 우선한다는 문구를 삽입하기로 하였다.

7월 7일	
19:00	석식
20:00 -	1차 소위원회별 분임토의
7월 8일	
07:30 -	2차 소위원회별 분임토의
12:30 - 13:30	점심식사

14:00 - 14:30	3차 소위원회별 분임 토의	각 소위원회 간사	
14:30 - 14:40	대한부인종양학회장 인사말	울산의대	남주현
14:40 - 14:50	경과 보고	고려의대	이재관
14:50 - 15:20	요약본 발표 - Screening	서울의대	이택상
15:20 - 15:50	요약본 발표 - ASC/AGC	국립암센터	임명철
15:50 - 16:20	요약본 발표 - LSIL/HSIL	관동의대	이인호
16:20 - 16:30	휴식		
16:30 - 17:00	요약본 발표 - HPV	가톨릭의대	이근호
17:00 - 17:30	요약본 발표 - Pregnant, young, old age	연세의대	김성훈
17:30 - 18:00	국가 암검진 권고안 개정	국립암센터	전재관
18:00 - 18:10	향후 일정 발표		
18:00 -	토론		

8. 2012. 8. 1. - 2012. 8. 31. (설문조사 시행)

개발된 내용을 바탕으로 대한산부인과학회 전체 회원, 대한세포병리학회 전체 회원, 대한예방의학회 전체 회원을 대상으로 2번의 온라인 설문조사를 시행하였다.

9. 2012. 8. 12. (전문가Consensus 미팅 - 대한부인종양학회)

개발된 내용을 바탕으로 대한부인종양학회 상임이사진을 대상으로 전문가 Consensus 미팅을 진행하였다. 각 항목 및 핵심 질문에 대해 토론을 진행하였으며 수정사항은 향후 공청회 및 학술대회 발표 시에 적용하기로 하였다.

10. 2012. 8. 20. (전문가Consensus 미팅 - 대한세포병리학회)

개발된 내용을 바탕으로 대한세포병리학회 상임이사진을 대상으로 전문가 Consensus 미팅을 진행하였다. 각 항목 및 핵심 질문에 대해 토론을 진행하였으며 수정사항은 향후 공청회 및 학술대회 발표 시에 적용하기로 하였다.

11. 2012. 10. 5. (제 98차 대한산부인과학회 학술대회 발표)

개발된 내용을 바탕으로 제 98차 대한산부인과학회 학술대회에서 이정원(성균관의대)의 발표로 첫 공표하였다. 이 자리에서 나온 질문 및 토론 내용과 설문조사 내용에 대해 다시 토론을 거쳐 적용할 부분은 향후 적용하기로 하였다.

12. 2012. 11. 1. (자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안 공청회)

그 동안 진행되어 왔던 진료권고안에 대해 최종 공청회를 가지면서 내용에 대해 참석자들의 확인을 받았다.

13:00 - 13:05	대한부인종양학회장 인사말	울산의대	남주현
13:05 - 13:10	대한세포병리학회 대표 인사말	관동의대	홍성란
13:10 - 13:20	경과 보고	고려의대	이재관
13:20 - 13:30	권고안 개발 과정 요약	고려의대	김현정
13:30 - 13:40	국가암검진 권고안 개정 시 고려사항	국립암센터	전재관
13:40 - 13:50	세포검사와 HPV 검사의 정도 관리 방안	관동의대	홍성란
13:50 - 14:00	요약본 발표 - Screening 소위원회	서울의대	이택상
14:00 - 14:10	질의 응답		
14:10 - 14:30	Coffee break		
14:30 - 14:40	요약본 발표 - ASC/AGC 소위원회	국립암센터	임명철
14:40 - 14:50	질의 응답		
14:50 - 15:00	요약본 발표 - LSIL/HSIL 소위원회	성균관의대	이정원
15:00 - 15:10	질의 응답		
15:10 - 15:20	요약본 발표 - HPV 소위원회	가톨릭의대	이근호
15:20 - 15:30	질의 응답		
15:30 - 15:40	요약본 발표 -Special situation 소위원회	연세의대	김성훈
15:40 - 15:50	질의 응답		
15:50 - 16:00	토론 및 향후 일정 발표		

13. 2012. 11. 3. - 4. (3차 workshop)

향후 권고안의 유지 발전을 위한 워크샵을 개최하였으며 선별검사의 정도 관리 방안에 대해 토론을 하였으며 이후 2013년 계획을 토론했다.

진료지침의 범위와 목적설정

본 진료지침은 자궁경부암 및 자궁경부 상피내 종양을 포함하며, 그 목적은 국내에서 행하여지는 자궁경부암 "선별 검사" 분야의 진료의 표준화 및 그 수준의 향상에 있다.

핵심질문 선정과정

각 팀별로 기존 권고안의 문제점 분석, 최근 발표된 중요한 임상연구 결과, 대표적인 관련학회 진료지침을 분석한 후 팀별 위원들의 토론을 통하여 Key question을 선정하였다.

근거검색

1. 검색전략

해당 주제에 대한 위원장과 간사 및 위원회의 검증절차를 통해 검색어를 결정하였으며 이를 Cochrane Library CENTRAL과 MEDLINE을 통해 일차 자료를 검색하였으며, DARE, Cochrane Library를 통해 메타분석 및 체계적문헌 고찰을 검색하였다.

추가적으로 2012년도 NCCN 가이드 라인, ASCCP 가이드라인, USPSTF 가이드 라인, 일본 부인종양학회 가이드 라인, 호주 가이드라인을 참조하였다.

2. 근거의 선택기준 및 배제기준

포함기준:

연구설계의 종류: Systemic review, RCT, observational study

연도: 최근 10년이내

언어: 영어

기타 기준

근거평가방법

1. 문헌의 질평가

개별연구는 연구설계에 따라 무작위 임상실험의 경우 Cochrane 방법론을 적용하여 비뚤림의 위험을 평가하였으며 무작위 임상실험을 제외한 비무작위연구는 뉴캐슬오타와 척도(Newcastle-Ottawa Scale)를 이용하여 평가하였다.

2. 근거의 수준평가

근거의 수준평가는 이상의 개별연구에 대한 연구설계에 따른 근거평가를 바탕으로 근거의 수준을 평가하였다. 근거수준평가는 Grade Group에서 제시한 근거수준의 방법론에 적용하여 평가하였다. 근거수준은 대상질문에서의 개별연구의 연구설계를 기반으로 연구결과간의 일관성 및 연구대상 및 중재적용의 직접성, 출판편견의 가능성, 연구결과의 정확성, 포함된 문헌의 질평가에 따른 비뺏림의 가능성을 평가하여 4개의 근거수준으로 구분하였다.

Level A: High-quality evidence

Level B: Moderate-quality evidence

Level C: Low-quality evidence

Level D: Very low-quality evidence

Level E: No evidence or difficult to analysis (Expert Consensus; 단, 권위 있는 전문가의 임상경험에 기초한 의견이나, 전문가로 구성된 위원회에서 발표된 연구결과나 보고 자료에서 얻은 근거)

권고안 등급결정 및 합의안 도출과정

권고의 등급결정은 Grade Group에서 제시한 권고안 도출의 방법론을 적용하였다. 근거의 수준을 기반으로 해당 중재의 적용대상, 위해, 편익, 사회적 개인적 비용, 환자의 기호를 고려하여 권고의 등급을 결정하였으며 권고의 수준은 강력한 권고, 권고로 구분하였다. 권고 등급의 결정은 해당 위원회 협의를 통해 최종 확정하였다.

HS Strong Rx (S) / High-quality evidence (H)

MS Strong Rx (S) / Mod-quality evidence (M)

LS Strong Rx (S) / Low-quality evidence (L)

VLS Strong Rx (S) / Very low-quality evidence (VL)

ES Strong Rx / Expert Consensus or lack of evidence (E)

HW Weak Rx (W) / High-quality evidence (H)

MW Weak Rx (W) / Mod-quality evidence (M)

LW Weak Rx (W) / Low-quality evidence (L)

VLW Weak Rx (W) / Very low-quality evidence (VL)

EW Weak Rx (W) / Expert Consensus or lack of evidence (E)

내외부 검토와 승인과정

권고안 가안을 작성 후 2회의 공청회를 부인종양학회 전체 회원 및 관련학회 대표자를 초청하여 가진 후 회의 내용을 추가 보완하였다.

진료지침의 적용 및 보급확산

상기 진료권고안은 부인종양학회 전 위원을 포함하여 자궁경부암 일차진료를 할 수 있는 모든 산부인과 학회 회원들에게 배포예정. 또한 자궁경부암 진료에 관여하는 관련학회위원에게도 배포할 것이다.

보급전략 및 방법

- 인쇄자료 배포: 2013년 3월 말 인쇄 후 발송예정
- 온라인 자료 배포 2013년 5월 말 대한부인종양학회 및 대한산부인과학회 홈페이지에 배포 예정
- 학회발표 개정된 ‘자궁경부암 조기검진을 진료권고안’은 향후 한글판 부인종양 교과서에 부록으로 수록한다.

자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안

자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안 (PRACTICE GUIDELINE)

자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안 (PRACTICE GUIDELINE)

일반 선별검사 가이드라인

자궁경부암 선별검사의 대상은 만 20세 이상의 성경험이 있는 모든 여성으로 한다 (VLS) [10-15]. 20세 미만의 여성의 경우 매우 높은 HPV 감염율과 그에 상응하는 높은 자연치유율, 또한 자궁경부 침윤암의 매우 낮은 발생빈도를 고려할 때 선별검사의 시행은 권장되지 않으나 자궁경부암 및 전암병변이 의심되는 경우 시행할 수 있다 (VLW).

자궁경부암 선별검사는 최근 10년간 세 번 이상의 연속된 자궁경부세포검사(세포검사)에서 음성으로 판정된 경우 70세에 종료할 수 있다 (ES). 단, 최근 20년간 중등도 이상의 상피내종양 병력이 있는 여성의 경우 혹은 세포검사의 결과를 알 수 없는 경우 연령에 관계없이 선별검사를 지속한다 (EW).

서양의 권고안이 세포검사 단독으로 3년 주기를 권장하고 있으나, 상대적으로 높은 우리나라의 자궁경부암 발생 빈도, 선별검사를 위한 접근성의 용이함, 상대적으로 저렴한 선별검사 수가를 고려할 때 만 20세 이상 70세 이하의 여성에서 매 1년 간격으로 세포검사를 시행할 것을 권장한다 (ES).

현재까지의 연구 결과 액상세포 검사는 기존의 세포검사방법에 비하여 민감도, 특이도를 높이지 않는 것으로 알려져 있다 [16-20]. 다만 부적절한 검체의 발생 빈도를 줄이는 효과가 있다. 우리나라 현실을 반영할 때 conventional Pap test와 Liquid-based technology 모두 세포검사방법으로 선택할 수 있다 (MS).

자궁경부암 조기 검진을 위하여 자궁경부세포검사와 자궁경부확대촬영(Cervicography)을 병행하는 것은 위양성율의 증가와 비용효과를 고려할 때 통상적으로 권장되지 않으나 민감도의 측면에서 유리할 수 있다 (LW) [21-23].

30세 미만의 여성에서는 HPV 검사의 높은 위양성률과 HPV 감염의 자연치유율을 고려할 때 [24], HPV 검사가 선별검사에 이용되는 것이 권고되지 않으며, 30세 이상의 여성에서 기존 세포검사와 병합하여 시행한 경우 두 가지 검사 모두에서 음성을 보이면 선별검사의 주기를 2년으로 늘일 수 있다 (HS) [25-43].

백신의 접종으로 향후 자궁경부 상피내 종양 및 자궁경부암 발생율의 감소가 예상되나 선별검사의 주기의 변경은 현행 검진 주기를 원칙으로 하며 향후 임상적 데이터가 축적된 후 다시 검토한다 (EW).

자궁경부를 포함한 자궁적출술을 시행한 여성의 경우라 하더라도 중등도 상피내 종양 이상의 병력이 있는 경우이거나, 과거 선별검사의 결과를 알 수 없는 경우에는 선별검사를 지속한다 (ES).

Atypical squamous cells (ASC)

ASC는 ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)와 ASC-H (Atypical Squamous Cells, cannot rule out a high grade lesion)로 구분된다. ASC-H와 비교하여 ASC-US 결과를 보이는 여성은 고등급 자궁경부 상피내 종양이나 침윤성 자궁경부암의 가능성이 더 낮다 [44]. 따라서, 이런 환자에게는 ASC-US 세포검사 결과만으로 절제술 등의 치료를 권하지 않으며, 질확대경 등 조직검사 소견을 기반으로 치료 방침을 결정해야 한다. 반면, ASC-H를 보이는 여성에서는 고등급 병변(CIN2/3)의 가능성이 높기 때문에 이런 환자들은 HSIL (High grade Squamous Intraepithelial Lesion)을 보이는 환자와 같은 방법으로 관리해야 한다.

1. Recommended management of women with ASC-US

자궁경부 세포검사 결과가 ASC-US로 나왔을 경우 반복적인 자궁경부 세포검사, 고위험군 인유두종바이러스 검사, 즉각적인 질확대경 검사(Colposcopy) 모두 시행할 수 있다 (HS) [45-48].

6개월마다 반복적으로 자궁경부 세포검사를 시행하였을 때 이후 검사에서 ASC-US 이상으로 세포검사 결과가 나온다면 질확대경 검사를 반드시 시행해야 한다 [2]. 2회 연속으로 결과가 음성(negative for intraepithelial lesion or malignancy)으로 나왔을 경우에는 일반 선별검사 프로그램으로 복귀할 수 있다. 추가 검사로 고위험군 인유두종바이러스 검사를 선택하여 양성으로 결과가 나온 경우에도 반드시 질확대경 검사를 시행해야 한다 [2]. 즉각적인 질확대경 검사를 시행한 경우에 만족스러운 검사 과정(satisfactory colposcopy)이면서 조직 검사에서 경증 자궁경부 상피내 종양(CIN1) 이하의 병변으로 나온다면 12개월에 인유두종바이러스 검사를 시행하거나 6개월마다 2차례 반복 세포검사를 시행할 수 있다 (MS) [49,50]. 위의 검사에서 모두 정상으로 나온다면 일반 선별검사 프로그램으로 복귀할 수 있다 (ES). 그러나, CIN2/3 병변으로 나온 경우에는 반드시 진단 및 치료 목적의 절제술을 시행해야 한다.

2. Recommended management of women with ASC-H

세포검사 결과가 ASC-H로 나왔을 경우 권고하는 추가 검사는 질확대경 검사이다 [2]. 조직 검사에서 CIN2 이상의 병변이 나오지 않을 경우 세포검사, 조직검사 및 질확대경 검사 소견을 재판독할 수 있다 (EW). 또한, 이런 경우에는 6개월 간격으로 자궁경부 세포검사와 질확대경 검사를 시행할 수 있다 (ES). 6개월 간격으로 2회 연속 정상으로 판독될 경우 일반 선별검사 프로그램으로 복귀할 수 있다 (ES). 만약 CIN2 이상의 병변으로 확인된 경우라면 진단 목적의 절제술을 반드시 시행하여야 한다.

Atypical glandular cells (AGC)

비록 반응성 세포변화 또는 용종 같은 양성 질환에 의하여 AGC가 나오는 경우가 종종 있지만, 약 45%의 환자에서는 자궁경부 상피내 종양, 자궁경부암, 자궁경부 선상피내암, 자궁내막암, 난소암, 난관암 등과 관계된 경우가 있다[2,51]. 이전 연구 결과에 따르면 AGC로 나온 여성의 9-38%에서 고등급 자궁경부 상피내 종양, 자궁경부 선상피내암, 악성 종양 등이 발견되었다 [2].

아직 AGC를 보이는 여성에서 시행하는 검사 중 충분한 민감도를 갖는 단일 검사는 없다 [52]. 따라서, AGC의 결과를 갖는 여성에서는 여러 검사를 복합적으로 시행해야 한다.

1. Recommended management of women with AGC

세포검사서 AGC가 나온 경우, 인유두종바이러스 검사, 질확대경 검사, 자궁내경관 소파술(endocervical curettage, ECC)을 시행해야 한다 (VLS) [44,53-56]. 자궁내막 조직검사도 35세 이상의 여성에서는 반드시 시행하여야 한다 (VLS) [44,55,56]. 35세 이하의 여성에서 자궁내막 조직검사는 비만, 불임, 타목시펜 복용, 무월경, 다낭성 난소 증후군 같은 자궁내막암의 위험 인자를 갖고 있거나 비정상적인 질출혈의 병력이 있는 경우 또는 비정상 자궁내막 세포가 보인 경우에는 반드시 시행해야 한다 [3]. 질확대경 하 조직검사와 자궁내경관 소파술에서 자궁경부 상피내 종양이나 선상피내암이 발견된 경우 진단 목적의 절제술이 반드시 시행되어야 한다. 하지만, 만족스러운 질확대경 검사 조건에서 CIN1과 음성의 자궁내경관 소파술을 보이는 경우에는 6개월 간격으로 반복 자궁경부 세포검사를 시행하거나 12개월에 인유두종바이러스 검사를 시행할 수 있다. 경과 관찰위해 시행한 자궁경부 세포검사서 ASC-US이상으로 나온 경우 질확대경 검사를 시행해야 한다 [3].

Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)

LSIL은 고위험군 인유두종바이러스 감염과 매우 밀접한 관계를 갖고 있다. 최근 메타 분석에 따르면 LSIL 여성에서 인유두종바이러스 감염율과 16/18변 인유두종바이러스 추정 감염율이 각각 72.9%와 26.7%에 이른다 [57]. 또한, LSIL 여성에서 질확대경하 조직검사를 시행할 경우 고등급 병변 이상의 결과가 나올 확률은 11-14%에 이른다 [58,59].

1. Recommended management of women with LSIL

LSIL 결과를 갖는 여성에서는 질확대경 검사가 반드시 시행되어야 한다 (MS) [60]. LSIL 환자의 추가 검사는 질확대경 검사에 전체 변이대가 충분히 관찰되는지 여부에 따라 달라진다. 자궁내경관 소파술은 임신부를 제외하고, 자궁경부에 병변이 관찰되지 않거나 만족스럽지 않은 질확대경 검사 결과(unsatisfactory colposcopy)를 보이는 여성에서 고려해야 한다 [2,3]. 자궁내경관 소파술에서 CIN2/3 같은 고등급 병변이 확인되

있을 때는 절제술이 반드시 이뤄져야 한다. 고등급 병변이 관찰되지 않거나 조직검사를 시행하지 않은 경우에는 6개월마다 반복 자궁경부 세포검사를 시행하거나 12개월에 인유두종바이러스 검사를 시행하여 경과 관찰할 수 있다 (ES). 이런 경우에는 절제술이 권고되지 않는다.

두 차례의 연속된 세포검사서 정상으로 나오거나 인유두종바이러스 검사가 음성으로 나온 경우에는 일반 선별검사 프로그램으로 복귀할 수 있다. 만약, 경과 관찰 도중 세포검사서 ASC-US 이상의 결과가 나오거나 인유두종바이러스 검사가 양성으로 나온다면 질확대경 검사를 시행해야 한다. 질확대경 검사를 통한 조직검사에서 CIN2/3가 발견된다면, 진단 목적의 절제술이 시행되어야 한다 [2,3].

High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

세포검사서 HSIL이 관찰되는 것은 고등급 병변이나 침윤성 암의 가능성이 높다는 점을 의미한다. HSIL의 결과가 나온 여성에서 질확대경하 조직검사에 의해 고등급 병변이 확인되는 경우는 60-70% 정도 해당되며 루프환상절제술에 의한 경우는 84-97% 정도 발견된다 [2,61]. 또한, HSIL 여성에서 최대 18.8%에서 침윤성 자궁경부암으로 나온다 [62]. 따라서, HSIL이 나온 여성에서는 세포검사나 인유두종바이러스 검사를 통해 경과 관찰하는 것은 적절하지 않다. 질확대경 검사가 고등급 병변을 놓칠 수 있는 경우가 많기 때문에 이런 여성의 대부분에서는 결과적으로 진단 목적의 절제술이 시행하게 된다 [2].

1. Recommended management of women with HSIL

HSIL이 나온 경우, 청소년 시기의 여성을 제외하고, 질확대경 검사없이 (VLS) 루프환상절제술이나 원추절제술을 포함한 즉각적인 진단 목적의 절제술을 시행할 수 있다 [63-65]. HSIL 여성의 추가 검사는 질확대경 검사의 만족여부에 따라 달라진다. 만족스러운 질확대경 검사가 시행된 여성의 경우 추가 검사는 병변이 보이는지 여부에 따른다. 질확대경 검사서 병변이 관찰되지 않는다면 자궁내경관 소파술을 반드시 시행해야 한다 [3]. 만약 자궁내경관 소파술에서 정상으로 나온다면 세포검사와 질확대경 검사를 6개월마다, 2회 연속 정상으로 나올 때까지 시행할 수 있다. 자궁경관 소파술에서 자궁경부 상피내 종양으로 진단된다면 진단 목적의 절제술을 시행해야 한다.

병변이 질확대경 검사서 관찰되고 조직검사서 고등급 병변으로 나오지 않는다면 경과 진단 목적의 절제술 (VLS), 세포검사와 조직검사 검체의 재검 (ES), 또는 1년 간 6개월마다 반복적인 세포검사와 질확대경 검사 방법으로 관찰할 수 있다. 1년 간의 경과 관찰 이후 세포검사 결과가 2번의 연속적인 음성으로 나오거나 질확대경 검사가 정상으로 나온다면 일반 선별검사 프로그램으로 복귀할 수 있다 (ES). 그러나, 경과 관찰을 위한 세포검사서 HSIL로 나온다면 반드시 진단 목적의 절제술을 시행해야 한다.

초기 질확대경 검사서 CIN2/3의 고등급 병변으로 나왔을 경우 절제술을 통한 치료를 시행해야 한다 [66]. 절제술 후 경계 부위에 병변이 남았을 경우 6개월 후 자궁경부 세포검사 또는 12개월 후 인유두종바이러스 검사를 통해 경과 관찰할 수 있다 (ES).

HPV DNA test

자궁경부 세포검사가 선별 검사로 시행된 이후 자궁경부 상피내 종양과 자궁경부암의 조기진단이 이뤄진 점은 있지만, 세포검사가 갖고 있는 높은 위음성률 같은 단점은 무시할 수 없다 [67]. 더욱 고위험군 인유두종바이러스 감염이 자궁경부암의 필요 조건으로 알려져 있기 때문에 고위험군 인유두종바이러스 검사가 자궁경부 세포검사의 보조 방법으로 제안되고 있다. 이전의 많은 연구 결과 인유두종바이러스 검사가 CIN2 이상의 고등급 병변을 발견하는 데 세포검사에 비해 더욱 뛰어난 민감도를 갖는다 [17,68-73]. 30-69세 사이의 9,667명의 여성에서 자궁경부 세포검사와 인유두종바이러스 검사를 비교한 무작위 연구에서 CIN2 이상의 병변을 발견하는 민감도가 자궁경부 세포검사, 인유두종바이러스 검사, 두 가지 방법의 복합할 경우에 각각 56.4%, 97.4%, 100%로 나왔다 [70]. 위 세가지경우의 특이도는 97.3%, 94.3%, 92.5% 이었다. 세포검사와 인유두종바이러스 검사 모두 음성인 여성은 CIN2가 발견될 확률이 1,000 분의 1이하였고 CIN3의 경우는 더욱 낮았다 [74,75].

30세 이상의 여성에서 세포검사의 높은 위음성률을 낮추기 위한 방법으로 인유두종바이러스 검사를 시행할 수 있다 (HS) [68-73]. 미국 식약청(FDA)에서 승인받은 Hybrid Capture 2 (HC2) 외에도 chip 검사와 PCR (Polymerase-Chain Reaction) 기반의 검사 모두 인유두종바이러스 감염을 진단하기 위해 사용할 수 있다 (LW) [76-79].

인유두종바이러스 감염이 된 여성 중 많은 수에서 정상의 세포검사 결과를 보인다. 인유두종바이러스 감염율은 6.5%이며 인유두종바이러스 양성인 여성의 58%에서 정상 세포검사 결과를 보인다 [80]. 더욱, 정상 세포검사와 양성 인유두종바이러스 검사 결과를 갖는 여성에서 CIN2 이상의 병변을 놓칠 확률은 2.4-5.1% 정도로 매우 낮다 [81,82]. 따라서, 이런 여성에서 고등급 병변이나 악성 종양이 발생할 수 있는 가능성이 높은 여성을 구분하는 게 중요하다. 30세 이상의 정상 세포검사/양성 인유두종바이러스 검사 결과를 보이는 여성에서 10년 이내 CIN3가 관찰되는 확률은 16번/18번 인유두종바이러스 각각 21%와 18% 정도 해당된다 [75]. 반면 그 외의 고위험군 인유두종바이러스에 감염된 여성에서는 단지 1.5% 정도에 해당된다. 인유두종바이러스의 유전자형에 따라 고등급 병변이 발생하는 확률이 다른 결과에 근거하여, 정상 세포검사/양성 인유두종바이러스의 결과를 보이는 여성에서는 인유두종바이러스 유전자형 검사를 시행할 수 있다 (LS) [74,75,83,84]. 만약 16번이나 18번 인유두종바이러스가 발견되었다면 부인종양 전문의에게 의뢰하여 질확대경 검사를 시행해야 한다 (LS). 16이나 18번 이외의 고위험 인유두종바이러스에 감염된 여성에서는 인유두종바이러스 검사와 유전자형 검사를 1년 후에 시행할 수 있다 (LS).

Special situations

1. Management of adolescent women

20세 이하의 여성에서 자궁경부 검사 결과가 비정상일 때는 특별한 상황을 고려해서 처치해야 한다. 이전 연구 결과에 따르면 젊은 여성의 대부분이 성 관계를 시작한지 몇 년 내에 인유두종바이러스에 감염이 된다 [85-87]. 이런 여성에서는 인유두종바이러스 감염율과 자연 치유율이 높기 때문에 세포검사에서 ASC-US/LSIL일 경우에도 인유두종바이러스 검사를 권유하지 않는다 (LS) [86,88,89]. 대신, 매년 세포검사를 통한 경과 관찰을 권유할 수 있다. 12개월에 시행한 세포검사서 HSIL 이상의 결과가 나온다면 반드시 질확대경 검사를 시행해야 한다 [2,3]. 또한, 24개월에 시행한 세포검사서 ASC-US 이상으로 결과가 나온다면 반드시 질확대경 검사를 위한 전원을 고려해야 한다 [2,3].

만약 초기 검사에서 ASC-H로 나왔다면 CIN2 이상의 병변이 나올 확률이 높기 때문에 질확대경 검사를 시행해야 한다 [3]. 질확대경 검사가 만족스럽고 CIN2/3의 고등급 병변이 관찰되지 않을 때는 6개월 후 세포검사를 시행할 수 있다. 또한, 2번 연속적으로 세포검사서 음성으로 나온다면 일반 선별검사 프로그램으로 복귀할 수 있다. 여기에서 ASC-US 이상의 결과가 나온 경우에는 질확대경 검사를 시행해야 한다. 그 결과 CIN2/3가 발견된다면 (1) 절제술 또는 소작술, (2) 6개월 마다 세포검사와 질확대경 검사를 반복하면서 경과 관찰하기 등 두 가지의 치료 방법을 사용할 수 있다. 만족스럽지 않은 질확대경 검사 결과를 보이는 경우에는 반드시 자궁내경관 소파술과 자궁경부 조직검사를 고려해야 한다 [3].

청소년에서 HSIL의 결과가 나온 경우, 질확대경 검사를 시행해야 한다 [2,3]. 즉각적인 절제술은 권장되지 않는다. 여기에서 조직학적으로 CIN2/3의 결과가 나오지 않는다면 6개월 간격으로 2년까지 세포검사와 질확대경 검사를 시행하면서 경과 관찰할 수 있다. 이 과정 중 고등급 병변이 관찰되거나 HSIL이 1년 동안 지속된다면 조직검사를 시행해야 한다. 2번의 연속 검사에서 세포검사가 정상이고 질확대경 검사에서 고등급 병변이 관찰되지 않는다면 일반 선별검사 프로그램으로 돌아갈 수 있다. 반면 CIN2/3가 확인된 경우에는 절제술/소작술을 시행하거나 24개월까지 6개월 마다 세포검사와 질확대경 검사를 시행할 수 있다. 만족스럽지 않은 질확대경 검사 결과를 보이는 경우에는 반드시 자궁내경관 소파술과 자궁경부 조직검사를 고려해야 한다 [3]. 만족스럽지 않은 질확대경 검사 결과를 보이는 경우에는 반드시 자궁내경관 소파술과 자궁경부 조직검사를 고려해야 한다 [3].

2. Management of pregnant women

청소년기를 지난 임신부에서 ASC-US/LSIL이 나온 경우에는 임신부가 아닌 여성의 경우와 똑같이 추가 검사를 시행한다. 자궁내경관 소파술은 임신부에서는 시행하지 않는다. 분만 후 6주까지 초기 질확대경 검사를 연기하는 것은 안전하며 임신부에서 시행할 수 있는 처치 방법 중 하나이다 (LS) [90,91]. HSIL의 결과가 있는 임신부에서는 질확대경 검사를 시행해야 하며 조직검사는 반드시 고등급 병변이나 침윤성 악성종양이 의심되는 경우에만 시행해야 한다 [2,3]. 조직학적으로 CIN2/3로 진단된 78명의 임신부 중 48명(62%)이 분만 후

정상으로 복귀되었다 [92]. 경과 관찰 기간 도중 침윤성 악성 종양이 관찰된 경우는 없었다. 또 다른 CIN2/3를 갖는 임신부에 대한 전향 연구에 따르면 거의 절반 정도의 여성이 초기 질환이 사라졌으며 침윤성 악성 종양으로 진행된 경우는 없었다 [93]. 만약 침윤성 악성종양이 아닌 CIN2/3의 고등급 병변이 확인되었다면 분만 후까지 진단 목적의 절제술을 연기할 수 있다 (LS).

Follow-up after treatment of CIN with excisional procedures or ablation

레이저 치료나 냉동치료 같은 소작술 이후 수술 경계 부위에 대해 병변 유무의 판단은 할 수가 없다. 이런 경우에는 6개월 이후 세포검사 또는 12개월 후 인유두종바이러스 검사를 시행할 수 있다 [94]. 또한, CIN2/3 환자에서 수술 경계가 음성이거나 모든 CIN1 환자의 경우에는 6개월 후 세포검사 또는 12개월 후 인유두종바이러스 검사로 경과 관찰할 수 있다 [3]. CIN2/3 환자에서 수술 경계에 병변이 있는 경우 (1) 6개월 후 세포검사를 하거나, (2) 자궁내경관 소파술을 고려하거나, (3) 침윤암이 의심되는 경우에는 재시술을 시행하거나 전문가에게 자문을 구한 후 자궁적출술을 시행할 수 있다. 6개월 후 시행한 세포검사서 ASC-US 이상으로 나온다면 추가 검사는 이전에 언급한 권고안에 따라야 한다. 세포검사 또는 인유두종바이러스 검사가 음성일 경우에는 일반 선별검사 프로그램으로 복귀할 수 있으며 12개월 후에 시행한 인유두종바이러스 검사가 양성으로 나온다면 질확대경 검사를 시행해야 한다.

자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안

REFERENCES

REFERENCES

1. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med* 2005;353(20):2101-4.
2. 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(4):340-5.
3. Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Fahey PJ, Farmer M, Garcia RL, et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(12):1358-86.
4. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;156(12):880-91.
5. Health Care Guideline: Initial management of abnormal cervical cytology (Pap test) and HPV test in adult and adolescent females. Available from: (http://www.icsi.org/new_category_10659/cervical_cytology_pap_smear_and_hpv_testing_initial_management_of_abnormal_pdf.html)
6. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
7. Lee YH, Choi KS, Lee HY, Jun JK. Current status of the National Cancer Screening Program for cervical cancer in Korea, 2009. *J Gynecol Oncol* 2012;23(1):16-21.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336(7651):995-8.
9. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336(7653):1106-10.
10. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105-13.
11. Sigurdsson K. Cervical cancer: cytological cervical screening in Iceland and implications of HPV vaccines. *Cytopathology* 2010;21:213-22.
12. Sigurdsson K, Sigvaldason H. Is it rational to start population-based cervical cancer screening at or soon after age 20? Analysis of time trends in preinvasive and invasive diseases. *Eur J Cancer* 2007;43:769-74.

13. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Brit J Cancer* 2004;91:942-53.
14. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
15. 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.
16. Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC Jr. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer* 2006; 118:957-62.
17. Coste J, Cochand-Priollet B, Cremoux P, Le Gales C, Cartier I, Molinie V, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326:733.
18. Cochand-priollet B, Le Gales C, de Cremoux P, Molinie V, Sastre-Garau X, Vacher-Lavenu MC, et al. Cost-effectiveness of monolayers and human papillomavirus testing compared to that of conventional Papanicolaou smears for cervical cancer screening: protocol of the study of the French Society of Clinical Cytology. *Diagn Cytopathol* 2001;24:412-20.
19. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomized controlled trial. *BMJ* 2007;335:28.
20. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1757-64.
21. Baldauf JJ, Dreyfus M, Lehmann M, Ritter J, Philippe E. Cervical cancer screening with cervicography and cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;58:33-9.
22. Autier P, Coibion M, De Sutter P, Wayenberg M. Cytology alone versus cytology and cervicography for cervical and cervicography for cervical cancer screening: a randomized study. *European Society for Oncological Research. Obstet Gynecol* 1999;93:353-8.
23. Kim YT, Kim JW, Kim SH, Kim YR, Kim JH, Yoon BS, et al. Clinical usefulness of cervicogram as a primary screening test for cervical neoplasia. *Yonsei Med J* 2005;46:213-20.
24. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Chapter 5. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S42-51.
25. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F, et al. Human papillo-

- mavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:765-74.
26. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-57.
 27. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer I* 2008; 100:492-501.
 28. Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, 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. *European Journal of Cancer* 2007;43:476-80.
 29. Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, Dalla Palma P, Giorgi-Rossi P, Minucci D, et al. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial. An overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007;107:S230-2.
 30. Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M, et al. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008;44:565-71.
 31. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1612-23.
 32. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;340:c1804.
 33. Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health* 2006;6:252.
 34. Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer* 2005;93:862-7.
 35. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370: 1764-72.
 36. Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, et al.

- POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004;110:94-101.
37. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-97.
 38. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:88-99.
 39. Elfgren K, Rylander E, Radberg T, Strander B, Strand A, Paaanen K, et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:650-7.
 40. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:672-82.
 41. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A, et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009;13:1-150, iii-iv.
 42. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2006;95:56-61.
 43. Sargent A, Bailey A, Almonte M, Turner A, Thomson C, Peto J, et al. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2008;98:1704-9.
 44. Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a college of American pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:665-71.
 45. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383-92.
 46. Ferris DG, Wright TC, Jr., Litaker MS, Richart RM, Lorincz AT, Sun XW, et al. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy? *J Fam Pract* 1998;46:125-34.
 47. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281:1605-10.

48. Lonky NM, Felix JC, Naidu YM, Wolde-Tsadik G. Triage of atypical squamous cells of undetermined significance with hybrid capture II: colposcopy and histologic human papillomavirus correlation. *Obstet Gynecol* 2003;101:481-9.
49. Jeronimo J, Khan MJ, Schiffman M, Solomon D. Does the interval between papanicolaou tests influence the quality of cytology? *Cancer* 2005;105:133-8.
50. Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1401-5.
51. Veljovich DS, Stoler MH, Anderson WA, Covell JL, Rice LW. Atypical glandular cells of undetermined significance: a five-year retrospective histopathologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:382-390.
52. Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Soroski JI. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005;105:494-500.
53. Derchain SF, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Zeferino LC, de Oliveira Zambeli ER, do Amaral Westin MC, et al. Human papillomavirus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma in situ in their Pap smears. *Gynecol Oncol* 2004;95:618-23.
54. Mulhem E, Amin M, Copeland J, Sharma J, Hunter S. Type-specific human papillomavirus DNA detected in atypical glandular cell Pap tests. *Acta Cytol* 2012;56:155-9.
55. Ronnett BM, Manos MM, Ransley JE, Fetterman BJ, Kinney WK, Hurley LB, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): cytopathologic features, histopathologic results, and human papillomavirus DNA detection. *Hum Pathol* 1999;30:816-25.
56. Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM, Cangiarella JF. Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance in postmenopausal women. *Cancer* 2001;93:1-7.
57. Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI. Lack of adherence to practice guidelines for women with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005;105:501-6.
58. Bao YP, Smith JS, Qiao YL; ACCPAB members. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(1):71-9.
59. Alvarez RD, Wright TC; Optical Detection Group. Effective cervical neoplasia detection with a novel optical detection system: a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2007;104(2):281-9.
60. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):

- 1393-400.
61. Chute DJ, Covell J, Pambuccian SE, Stelow EB. Cytologic-histologic correlation of screening and diagnostic Papanicolaou tests. *Diagn Cytopathol* 2006;34(7):503-6.
62. Lee JK, Kim MK, Song SH, Hong JH, Min KJ, Kim JH, et al. Comparison of human papillomavirus detection and typing by hybrid capture 2, linear array, DNA chip, and cycle sequencing in cervical swab samples. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:266-72.
63. Numnum TM, Kirby TO, Leath CA, 3rd, Huh WK, Alvarez RD, Straughn JM, Jr. A prospective evaluation of "see and treat" in women with HSIL Pap smear results: is this an appropriate strategy? *J Low Genit Tract Dis* 2005;9:2-6.
64. Holschneider CH, Ghosh K, Montz FJ. See-and-treat in the management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix: a resource utilization analysis. *Obstet Gynecol* 1999;94:377-85.
65. Dunn TS, Burke M, Shwayder J. A "see and treat" management for high-grade squamous intraepithelial lesion pap smears. *J Low Genit Tract Dis* 2003;7:104-6.
66. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):340-5.
67. Cervix cancer screening IARC handbooks of cancer. Vol 10. Lyons (France), IARC, 2005.
68. Bigras G, de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer* 2005;93:575-81.
69. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, 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.
70. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Coutlee 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.
71. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1579-88.
72. Cardenas-Turan M, Nogueras-Gonzalez GM, Scheurer ME, Adler-Storthz K, Benedet JL, Beck JR, et al. The performance of human papillomavirus high-risk DNA testing in the screening and diagnostic settings. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2865-71.

73. Petry KU, Menton S, Menton M, de Carvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer* 2003;88:1570-7.
74. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006;66:10630-6.
75. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-9.
76. Cho EJ, Do JH, Kim YS, Bae S, Ahn WS. Evaluation of a liquid bead array system for high-risk human papillomavirus detection and genotyping in comparison with Hybrid Capture II, DNA chip and sequencing methods. *J Med Microbiol* 2011;60:162-71.
77. Hong JH, Song SH, Kim JK, Han JH, Lee JK. Comparison of the novel human papillomavirus 4 auto-capillary electrophoresis test with the hybrid capture 2 assay and with the PCR HPV typing set test in the detection of high-risk HPV including HPV 16 and 18 genotypes in cervical specimens. *J Korean Med Sci* 2009;24:579-84.
78. Song SH, Hong JH, Kwak SH, Lee JK, Kim MK. Clinical performance assessment of five human papillomavirus DNA tests using liquid-based cytology samples. *J Obstet Gynaecol Res* 2012;38:408-14.
79. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12:880-90.
80. Fetterman B, Shaber R, Pawlick G, Kinney W. Human papillomavirus DNA testing in routine clinical practice for prediction of underlying cervical intraepithelial neoplasia 2, 3+ at initial evaluation and in follow-up of women with atypical glandular cell Papanicolaou tests. *J Low Genit Tract Dis* 2006;3:179.
81. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.
82. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;89:1616-23.

83. Wright TC, Jr., Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:46 e1- e11.
84. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1478-88.
85. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218-26.
86. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005;191(2):182-92.
87. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, 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.
88. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003;168:421-5.
89. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
90. Wetta LA, Matthews KS, Kemper ML, Whitworth JM, Fain ET, Huh WK, et al. The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary? *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:182-5.
91. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:113 e1-6.
92. Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E, Stefanidis K, Haidopoulos D, Abela K, et al. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN(2-3)) in pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:78-81.
93. Serati M, Uccella S, Laterza RM, Salvatore S, Beretta P, Riva C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1296-300.
94. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:908-14.

자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안

Appendix A (Evidence Table)

Appendix A

Summary of recommendations with evidence tables

1. General Screening Guideline

Recommendation 1 – When to start screening (Adaptation)

만 20세 이상의 성경험이 있는 모든 여성은 자궁경부암 선별검사의 대상이 된다. 20세 미만의 여성의 경우 매우 높은 HPV 감염율과 그에 상응하는 높은 자연치유율, 또한 자궁경부 침윤암의 매우 낮은 발생빈도를 고려할 때 선별검사의 시행은 권장되지 않으나 자궁경부암 및 전암병변이 의심되는 경우 시행할 수 있다. (Level of evidence: Very Low, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 1

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
Observational study	5	No	No	Serious ¹	No	No	Very Low

¹ There is no study to conduct direct comparison between women under the age of 20 years and those 20 years and older.

Author	Study design	Research target	Inclusion & exclusion criteria	Patient characteristics	Funding source	Results																																																							
Insinga 2004 [10]	Observational cohort study 1997-2002 health plan inpatient and outpatient administrative and laboratory data for women enrolled at Kaiser Permanente Northwest (KPNW) in 1998 Incident episode of care associated with particular routine smear defined to begin with initial smear and end when at least nine months had passed without receipt of follow-up smear or other related cervical service	US KPNW histology files -- HMO serving greater Portland, OR region Women attending routine screening	227,915 total 1998 KPNW female population 150,052 eligible sample with 2 years continuous health insurance enrollment over 1997-1998 103,476 outcome analysis sample with continuous health plan enrollment over 1997-2002	(Total KPNW enrolled population) Ethnicity White: approx. 90% Asian: 2.6% Hispanic: 2.3% African American: 1.6% Native American: 0.8% Other minority: 1.1%	Merck Research Laboratories	Outcomes of 1998 abnormal routine smears as % of routine smears <table><tr><th>Age</th><th>Routine Smears (N)</th><th>CIN2</th><th>CIN3</th><th>False positive smear</th></tr><tr><td>15-19</td><td>1,046</td><td>0.5</td><td>0.2</td><td>3.1</td></tr><tr><td>20-24</td><td>852</td><td>0.6</td><td>0.2</td><td>3.5</td></tr><tr><td>25-29</td><td>1,952</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>2.1</td></tr><tr><td>30-39</td><td>5,992</td><td>0.3</td><td>0.4</td><td>2.6</td></tr><tr><td>40-49</td><td>8,405</td><td>0.1</td><td>0.1</td><td>2.4</td></tr><tr><td>50-59</td><td>7,162</td><td>0.1</td><td>0.0</td><td>2.3</td></tr><tr><td>60-69</td><td>3,543</td><td>0.0</td><td>0.0</td><td>1.6</td></tr><tr><td>70-79</td><td>1,657</td><td>0.0</td><td>0.1</td><td>1.8</td></tr><tr><td>80+</td><td>288</td><td>0.0</td><td>0.0</td><td>2.1</td></tr><tr><td>Overall</td><td>30,936</td><td>0.3</td><td>0.2</td><td>2.4</td></tr></table> Only 15 cases of invasive cancer so age-specific rates not reported	Age	Routine Smears (N)	CIN2	CIN3	False positive smear	15-19	1,046	0.5	0.2	3.1	20-24	852	0.6	0.2	3.5	25-29	1,952	0.6	0.6	2.1	30-39	5,992	0.3	0.4	2.6	40-49	8,405	0.1	0.1	2.4	50-59	7,162	0.1	0.0	2.3	60-69	3,543	0.0	0.0	1.6	70-79	1,657	0.0	0.1	1.8	80+	288	0.0	0.0	2.1	Overall	30,936	0.3	0.2	2.4
Age	Routine Smears (N)	CIN2	CIN3	False positive smear																																																									
15-19	1,046	0.5	0.2	3.1																																																									
20-24	852	0.6	0.2	3.5																																																									
25-29	1,952	0.6	0.6	2.1																																																									
30-39	5,992	0.3	0.4	2.6																																																									
40-49	8,405	0.1	0.1	2.4																																																									
50-59	7,162	0.1	0.0	2.3																																																									
60-69	3,543	0.0	0.0	1.6																																																									
70-79	1,657	0.0	0.1	1.8																																																									
80+	288	0.0	0.0	2.1																																																									
Overall	30,936	0.3	0.2	2.4																																																									

Sigurdsson 2010 [11]	Correlational study	Iceland	NA - see outcomes	NR	NR	Incidence of invasive cancer per 100,000 women in population																																																												
	Data from Cancer Detection	Nationwide				<table><tr><td><u>Time Period</u></td><td><u>Age</u></td><td><u>Incidence</u></td><td><u>Time Period</u></td><td><u>Age</u></td><td><u>Incidence</u></td></tr><tr><td>1964-1988</td><td>20-24</td><td>2.1</td><td>1989-2008</td><td>20-24</td><td>2.8</td></tr><tr><td></td><td>25-29</td><td>11.8</td><td></td><td>25-29</td><td>16.6</td></tr><tr><td></td><td>30-34</td><td>21.4</td><td></td><td>30-34</td><td>20.3</td></tr><tr><td></td><td>35-39</td><td>38.5</td><td></td><td>35-39</td><td>22.5*</td></tr><tr><td><u>Time Period</u></td><td><u>Age</u></td><td><u>Stage IA</u></td><td><u>Stage IB</u></td><td><u>Stage IIA+</u></td><td></td></tr><tr><td>1964-1988</td><td>20-29</td><td>2.7</td><td>2.7</td><td>1.1</td><td></td></tr><tr><td></td><td>20-34</td><td>4.7</td><td>3.6</td><td>2.4</td><td></td></tr><tr><td>1989-2008</td><td>20-29</td><td>6.6*</td><td>2.8</td><td>0.2</td><td></td></tr><tr><td></td><td>20-34</td><td>8.9*</td><td>4.0</td><td>0.2*</td><td></td></tr></table>	<u>Time Period</u>	<u>Age</u>	<u>Incidence</u>	<u>Time Period</u>	<u>Age</u>	<u>Incidence</u>	1964-1988	20-24	2.1	1989-2008	20-24	2.8		25-29	11.8		25-29	16.6		30-34	21.4		30-34	20.3		35-39	38.5		35-39	22.5*	<u>Time Period</u>	<u>Age</u>	<u>Stage IA</u>	<u>Stage IB</u>	<u>Stage IIA+</u>		1964-1988	20-29	2.7	2.7	1.1			20-34	4.7	3.6	2.4		1989-2008	20-29	6.6*	2.8	0.2			20-34	8.9*	4.0	0.2*	
<u>Time Period</u>	<u>Age</u>	<u>Incidence</u>	<u>Time Period</u>	<u>Age</u>	<u>Incidence</u>																																																													
1964-1988	20-24	2.1	1989-2008	20-24	2.8																																																													
	25-29	11.8		25-29	16.6																																																													
	30-34	21.4		30-34	20.3																																																													
	35-39	38.5		35-39	22.5*																																																													
<u>Time Period</u>	<u>Age</u>	<u>Stage IA</u>	<u>Stage IB</u>	<u>Stage IIA+</u>																																																														
1964-1988	20-29	2.7	2.7	1.1																																																														
	20-34	4.7	3.6	2.4																																																														
1989-2008	20-29	6.6*	2.8	0.2																																																														
	20-34	8.9*	4.0	0.2*																																																														
Sigurdsson 2007 [12]	Clinic registry (preinvasive disease) and Cancer Registry of the Icelandic Cancer Society (invasive disease)	screening program registry																																																																
	Includes both organized and spontaneous screening results	Women attending routine screening																																																																
	Screening program characteristics: 1964 organized screening began 1969 became nationwide, with screening at 2-3 year intervals in 25- to 69-year-olds																																																																	
	1979 intensified with improved call-recall system and improved quality assurance 1988 lower age limit decreased to 20 years																																																																	
						*Significant rate difference between time periods																																																												
						Detection rate of CIN2 and CIN3 per 1,000 women screened																																																												
						<table><tr><td></td><td></td><td>Women</td><td>CIN2</td><td>CIN3</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Age</td><td>Time Period</td><td>Screened (N)</td><td>N</td><td>Rate</td><td>N</td><td>Rate</td></tr><tr><td>20-24</td><td>1979-1988</td><td>11,658</td><td>30</td><td>2.6</td><td>94</td><td>8.1</td></tr><tr><td></td><td>1989-2003</td><td>36,224</td><td>253</td><td>7.0</td><td>522</td><td>14.4</td></tr><tr><td>25-29</td><td>1979-1988</td><td>22,123</td><td>66</td><td>2.9</td><td>430</td><td>19.4</td></tr><tr><td></td><td>1989-2003</td><td>38,921</td><td>179</td><td>4.6</td><td>928</td><td>23.8</td></tr><tr><td>30-34</td><td>1979-1988</td><td>21,077</td><td>35</td><td>1.7</td><td>403</td><td>19.1</td></tr><tr><td></td><td>1989-2003</td><td>40,062</td><td>108</td><td>2.7</td><td>690</td><td>17.2</td></tr></table>			Women	CIN2	CIN3			Age	Time Period	Screened (N)	N	Rate	N	Rate	20-24	1979-1988	11,658	30	2.6	94	8.1		1989-2003	36,224	253	7.0	522	14.4	25-29	1979-1988	22,123	66	2.9	430	19.4		1989-2003	38,921	179	4.6	928	23.8	30-34	1979-1988	21,077	35	1.7	403	19.1		1989-2003	40,062	108	2.7	690	17.2				
		Women	CIN2	CIN3																																																														
Age	Time Period	Screened (N)	N	Rate	N	Rate																																																												
20-24	1979-1988	11,658	30	2.6	94	8.1																																																												
	1989-2003	36,224	253	7.0	522	14.4																																																												
25-29	1979-1988	22,123	66	2.9	430	19.4																																																												
	1989-2003	38,921	179	4.6	928	23.8																																																												
30-34	1979-1988	21,077	35	1.7	403	19.1																																																												
	1989-2003	40,062	108	2.7	690	17.2																																																												
						Data not reported for 2004-2008																																																												

Peto 2004 [13]	Prospective cohort study	UK	54,060 women provided samples	NR	Cancer Research UK	Prevalence of CIN2 and CIN3+ as % of total smears	
	Recruitment between 1988 and 1993	Over 100 general practitioners and screening clinics in Greater Manchester area who used Christie Hospital cytology laboratory	49,655 met inclusion criteria				
	Smear and histology results in study database updated from laboratory records at 6-monthly intervals during recruitment and through 1998 for histology results	Inclusion: Women of any age attending for routine screening	Exclusion: Inadequate entry smear (3,391), previous CIN3 (505), abnormal smear in preceding year (509)				
	Date of diagnosis defined as date of first abnormal smear in 2 years preceding histological confirmation of CIN2, CIN3, or cancer						
	HPV at entry assayed in age- and period-stratified random sample						
		Age at smear		CIN2		CIN3	
		Prevalence (n)		OR (95% CI)		Prevalence (n) OR (95% CI)	
		20-24		0.59% (56) 1.15 (0.79-1.68)		0.69% (65) 0.84 (0.61-1.15)	
		25-29		0.57% (63) 1.00		0.96% (107) 1.00	
		30-34		0.48% (42) 0.81 (0.54-1.20)		1.23% (107) 1.18 (0.90-1.55)	
		35-39		0.42% (31) 0.68 (0.44-1.05)		0.78% (57) 0.71 (0.51-0.98)	
		40-44		0.31% (21) 0.48 (0.29-0.80)		0.67% (45) 0.58 (0.40-0.82)	
		45-49		0.08% (4) 0.17 (0.04-0.32)		0.37% (19) 0.30 (0.19-0.50)	
		50-54		0.24% (10) 0.35 (0.18-0.68)		0.28% (12) 0.23 (0.13-0.42)	
		55+		0.04% (3) 0.05 (0.02-0.16)		0.20% (16) 0.15 (0.09-0.26)	
		Overall		0.38% (230)		0.70% (428)	

Woodman 2001 [14]	Prospective cohort study	UK	2,011 enrolled	Mean Age (SD): 17.5 (1.2)	Cancer Research Campaig n	Cumulative risk at three years (95% CI) Any HPV type: 43.8 (40.1-47.5) HPV 16: 10.5 (8.3-12.7) HPV 18: 6.6 (4.8-8.4) Any cytologic abnormality: 28 (25-32) Incident cytologic abnormality after first detection of HPV: 33 (26-40) CIN2+ (after any type of HPV infection): 7.8 (2.7-22.0) CIN2+ (after HPV 16 infection): 8.5 (3.7-19.2)* CIN2+ (after HPV 18 infection): 3.3 (1.4-8.1)* Cumulative risk at five years Any HPV type: 60% Risk of CIN2+ by time since first exposure to HPV 16 Relative hazards ratio (95% CI) Unexposed: 1.00 ≤6 months: 5.98 (1.33-26.85) 6-12 months: 18.02 (5.50-59.03) 12-18 months: 14.22 (3.76-53.86) >18 months: 2.60 (0.75-8.99) *Controlling for any other HPV exposure
	Recruitment between 1988 and 1992 At study entry, obtained risk factor profile and cervical smear; women asked to reattend at six month intervals for updated risk factor profiles and further cervical and serum samples; median number of visits = 4; median duration of followup = 29 months Women with cytologic abnormalities referred for colposcopy and biopsy; colposcopic and cytologic surveillance maintained in these patients; treatment postponed until histological evidence of CIN2+, at which point women left study All stored cervical samples tested for HPV using PCR after clinical followup had ended; tested for 2 low-risk types (6 or 11) and 6 high-risk types (16, 18, 31, 33, 52, and 58); additional tests assigned numerical types not identified by type-specific PCR	One Birmingham am Brook Advisory Centre Women who had recently become sexually active	sample Inclusion: Aged 15-19 years Exclusion: Abnormal smear at entry (148), HPV+ at entry (244), and abnormal smear at entry (138), provided only 1 sample evaluable for cytology & HPV testing (406)	Ethnicity White: 94% Afro-Caribbean: 3% South Asian: 2% Other: 0.2% Education: NR Socioeconomic Class (Father's Occupation) Professional: 6% Intermediate: 23% Skilled, Non-manual: 7% Skilled, Manual: 37% Partly Skilled: 8% Unskilled: 2% Armed Services: 0.1% Unoccupied: 5% Inadequately Described: 11% HIV+: NR Attended STD Clinic: 2% Smoking Non-smoker: 59% Ex-smoker: 9% Smoker: 33% Median duration of sexual activity before study entry: 1 year (range 0-7)		

Sasieni 2009 [15]	Case-control study	UK	4,012 cases 7,889 controls	NR	Cancer Research UK and NHS cervical screening programme	Protective effect of screening in past against developing cancer in future				
	Cases with invasive cervical cancer (including micro-invasive) diagnosed between 1990 and 2008	Population based	Inclusion: Age 20-69	Exclusion: Cases not in the cervical cancer call/recall system	Age at diagnosis with ICC	Age at screening	OR* (95% CI)			
	Controls were women ever registered with an NHS GP; in most cases selected randomly	Women diagnosed with ICC identified from histology records at various centers in the UK over differing time periods, a year at a time	25-29				20-21	1.51 (0.95-2.38)		
	Controls matched to cases on age and area of residence, and half of controls matched by GP						22-24	1.11 (0.83-1.50)		
	Data on screening history abstracted from cervical cytology records in the UK national cervical screening call/recall system (NHS and many private providers)						35-39	30-31	0.79 (0.57-1.1)	
								32-34	0.55** (0.44-0.69)	
							45-49	40-41	0.40 (0.27-0.58)	
								42-44	0.37 (0.29-0.48)	
							55-59	50-51	0.27 (0.17-0.43)	
								52-54	0.26 (0.19-0.36)	
	Smears taken between 1988 and 2008	Controls identified from NHS records								
	*Odds ratio estimating risk of cervical cancer in those with screening (in one of two time periods before diagnosis) vs. risk in those without screening in either time period									
**Bold indicates statistically significant risk reduction associated with screening										

Recommendation 2 – When to discontinue screening (Expert consensus)

최근 10년간 세 번 이상의 연속된 자궁경부세포검사서 음성으로 판정된 경우 70세에 자궁경부세포검사를 종료할 수 있다. 단, 최근 20년간 중등도 이상의 상피내종양 병력이 있는 여성의 경우 혹은 세포검사의 결과를 알 수 없는 경우 연령에 관계없이 선별검사를 지속한다. (Level of evidence: E, Recommendation: Strong)

Recommendation 3 – Screening interval (Expert consensus)

서양의 권고안이 세포검사 단독으로 3년주기를 권장하고 있으나, 상대적으로 높은 우리나라의 자궁경부암 발생 빈도, 선별검사를 위한 접근성의 용이함, 상대적으로 저렴한 선별검사 수가를 고려할 때 만 20세 이상 70세 이하의 여성에서 매 1년 간격으로 세포검사를 시행할 것을 권장한다. (Level of evidence: E, Recommendation: Strong)

Recommendation 4 – Screening modality (Conventional Pap versus Liquid-based Cytology) (Adaptation)

현재까지의 연구 결과 액상세포 검사는 기존의 세포검사방법에 비하여 민감도, 특이도를 높이지 않는 것으로 알려져 있다. 다만 부적절한 검체의 발생 빈도를 줄이는 효과가 있다. 우리나라 현실을 반영할 때 conventional Pap test와 Liquid-based technology 모두 세포검사방법으로 선택할 수 있다. (Level of Evidence: Moderate, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 4

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
RCT	6	No	No	No	Serious ¹	No	Moderate

¹ Negative predictive value cannot be obtained.

ID	일차 선별검사 방법	연구 설계	대상	대상 환자 수 / 포함 및 배제 기준	환자 특성	표준 검사의 적용 (조직학적 확인)	연구결과-1	연구결과-2
Taylor 2006 [16]	ThinPrep Ayre's type spatula and cytobrush	Samples collected at clinic visit six months after enrollment in screen and treat RCT Cytology method (LBC vs. CC) rotated on six month basis	South Africa Three primary care clinical sites in Khayelitsha (periurban, informal settlement outside Cape Town) High-risk, previously unscreened women enrolled in cervical cancer prevention trial	5,647 total LBC: 3,184 (56.4%) CC: 2,463 (43.6%) Inclusion: Ages 35-65, previously unscreened Exclusion: Pregnant, history of hysterectomy or prior treatment for CIN Treated with cryotherapy in prior 6 mos: LBC 14.1%, CC 14.7% HIV+: LBC 12.8%, CC 12.4% Trichomonas vaginalis: LBC 10.7%, CC 10.6% Current smoker: LBC 7.1%, CC 8.4%	Age 35-39: LBC 39.4%, CC 37.5% 40-49: LBC 41.4%, CC 43.7% 50-65: LBC 19.3%, CC 18.8% Ethnicity: NR Employed: LBC 24.8%, CC 26.5% Education No school: LBC 9.3%, CC 9.0% Some primary school: LBC 38.1%, CC 36.6% Some high school: LBC 44.2%, CC 46.8% High school graduate: LBC 8.4%, CC 7.6% HIV+: LBC 12.8%, CC 12.4% Trichomonas vaginalis: LBC 10.7%, CC 10.6% Current smoker: LBC 7.1%, CC 8.4%	Colposcopy with endocervical curettage and biopsy of all colposcopic abnormalities in all women	* Sensitivity (95% CI) Detection of CIN2+: ASC-US+ LBC: 70.6 (58.3-81.0) CC: 83.6 (71.2-92.2) LSIL+ LBC: 60.3 (47.7-71.9) CC: 69.1 (55.2-80.9) HSIL+ (calc) LBC: 30/68 = 44.1 (32.1-56.7) CC: 32/55 = 58.2 (44.1-71.3) Detection of CIN3+ (calc): ASC-US+ LBC: 25/33 = 75.8 (57.7-88.9) CC: 29/33 = 87.9 (71.8-96.6) LSIL+ LBC: 22/33 = 66.7 (48.2-82.0) CC: 24/33 = 72.7 (54.5-86.7) HSIL+ LBC: 18/33 = 54.5 (36.4-71.9) CC: 21/33 = 63.6 (45.1-79.6) * Specificity (95% CI) Detection of CIN2+: ASC-US+ LBC: 2583/3046 = 84.8 (83.5-86.1) CC: 2033/2389 = 85.1 (83.6-86.5) LSIL+ LBC: 2867/3046 = 94.1 (93.2-94.9) CC: 257/2389 = 94.5 (93.5-95.4) HSIL+ (calc) LBC: 2991/3046 = 98.2 (97.7-98.6) CC: 2331/2389 = 97.6 (96.9-98.2) Detection of CIN3+ (calc): ASC-US+ LBC: 2595/3081 = 84.2 (82.9-85.5) CC: 2038/2411 = 84.5 (83.0-86.0) LSIL+ LBC: 2883/3081 = 93.6 (92.6-94.4) CC: 2265/2411 = 93.9 (92.9-94.9) HSIL+ LBC: 3014/3081 = 97.8 (97.2-98.3) CC: 2342/2411 = 97.1 (96.4-97.8) * Positive predictive value (95% CI) Detection of CIN2+: ASC-US+ LBC: 9.4 (7.0-12.3) CC: 11.4 (8.5-15.0) LSIL+ LBC: 18.6 (13.7-24.4) CC: 22.4 (16.3-29.4) HSIL+ (calc) LBC: 30/85 = 35.3 (25.2-46.4) CC: 32/90 = 35.6 (25.7-46.3) Detection of CIN3+ (calc): ASC-US+ LBC: 25/511 = 4.9 (3.2-7.1) CC: 29/402 = 7.2 (4.9-10.2) LSIL+ LBC: 22/220 = 10.0 (6.4-14.7) CC: 24/170 = 14.1 (9.3-20.3) HSIL+ LBC: 18/85 = 21.2 (13.1-31.4) CC: 21/90 = 23.3 (15.1-33.4)	* Negative predictive value (95% CI) Detection of CIN2+: ASC-US+ LBC: 99.2 (98.8-99.5) CC: 99.6 (99.2-99.8) LSIL+ LBC: 99.1 (98.7-99.4) CC: 99.3 (98.8-99.6) HSIL+ (calc) LBC: 2991/3029 = 98.7 (98.3-99.1) CC: 2331/2354 = 99.0 (98.5-99.4) Detection of CIN3+ (calc): ASC-US+ LBC: 2595/2603 = 99.7 (99.4-99.9) CC: 2038/2042 = 99.8 (99.5-99.9) LSIL+ LBC: 2883/2894 = 99.6 (99.3-99.8) CC: 2265/2274 = 99.6 (99.3-99.8) HSIL+ LBC: 3014/3029 = 99.5 (99.2-99.7) CC: 2342/2354 = 99.5 (99.1-99.7) * False positive rate (95% CI) Detection of CIN2+ (calc): ASC-US+ LBC: 15.2 (13.9-16.5) CC: 14.9 (13.5-16.4) LSIL+ LBC: 5.9 (5.1-6.8) CC: 5.5 (4.6-6.5) HSIL+ LBC: 1.8 (1.4-2.3) CC: 2.4 (1.8-3.1) Detection of CIN3+ (calc): ASC-US+ LBC: 15.8 (14.5-17.1) CC: 15.5 (14.0-17.0) LSIL+ LBC: 6.4 (5.6-7.4) CC: 6.1 (5.1-7.1) HSIL+ LBC: 2.2 (1.7-2.8) CC: 2.9 (2.2-3.6)

Coste 2003 [17] Cochand-Priollet 2001 [18]	ThinPrep Cervexbrush or appropriate brushes and spatulas	Consecutive series, split sample	France Two public university hospitals and two private practices Women attending for routine screening and women referred for colposcopy due to abnormalities detected on prior screening smears* *We report results for routine screening sample only	2,585 Total 1,757 women attending for routine screening 828 women referred for colposcopy Inclusion: Women ≥18 years old undergoing spontaneous screening for cervical cancer Exclusion: Pregnant, no cervix, recent (<1 year) history of surgery or laser treatment of the cervix, cervix not visible by physician, mentally retarded, clinical or psychological status not allowing collection of required samples	Mean age (SD): 33.3 (11.1) Ethnicity: NR Education No schooling or primary only: 4% Secondary: 53% Higher: 43% HIV+: 0% Previous documented Chlamydia trachomatis infection: 1% Current smoker: 31%	Colposcopy and directed biopsy of abnormalities in all women	<p>*Sensitivity (95% CI)</p> <p>- CLINICAL READING</p> <p>Detection of CIN2+:</p> <p>ASC-US+ (calc) LBC: 78.0 (62.4-89.4) CC: 85.4 (70.8-94.4)</p> <p>LSIL+ (calc) LBC: 68.3 (51.9-81.9) CC: 73.2 (57.1-85.8)</p> <p>HSIL+ LBC: 51 (36-67) CC: 51 (36-67)</p> <p>- OPTIMIZED INTERPRETATION</p> <p>Detection of CIN2+:</p> <p>ASC-US+ (calc) LBC: 87.5 (73.2-95.8) CC: 87.8 (73.8-95.9)</p> <p>LSIL+ (calc) LBC: 80.0 (64.4-90.9) CC: 73.2 (57.1-85.8)</p> <p>HSIL+ LBC: 65 (50-80) CC: 60 (45-75)</p> <p>* Specificity (95% CI)</p> <p>- CLINICAL READING</p> <p>Detection of CIN2+:</p> <p>ASC-US+ (calc) LBC: 89.5 (87.9-90.9) CC: 91.8 (90.4-93.0)</p> <p>LSIL+ (calc) LBC: 95.0 (93.8-96.0) CC: 95.7 (94.6-96.6)</p> <p>HSIL+ LBC: 99 (98 to 99) CC: 99 (99 to 100)</p> <p>- OPTIMIZED INTERPRETATION</p> <p>Detection of CIN2+:</p> <p>ASC-US+ (calc) LBC: 88.3 (86.7-89.8) CC: 89.4 (87.9-90.9)</p> <p>LSIL+ (calc) LBC: 93.1 (91.8-94.3) CC: 94.6 (93.4-95.6)</p> <p>HSIL+ LBC: 98 (98 to 99) CC: 99 (99 to 99)</p> <p>* Positive predictive value (95% CI)</p> <p>- CLINICAL READING</p> <p>Detection of CIN2+ (calc):</p> <p>ASC-US+ LBC: 15.1 (10.6-20.6) CC: 19.9 (14.3-26.6)</p> <p>LSIL+ LBC: 24.6 (17.0-33.5) CC: 28.8 (20.4-38.6)</p> <p>HSIL+ LBC: 51.2 (35.1-67.1) CC: 61.8 (43.6-77.8)</p> <p>- OPTIMIZED INTERPRETATION</p> <p>Detection of CIN2+ (calc):</p> <p>ASC-US+ LBC: 14.9 (10.6-20.1) CC: 16.6 (11.9-22.2)</p> <p>LSIL+ LBC: 21.3 (15.1-28.8) CC: 24.4 (17.1-33.0)</p> <p>HSIL+ LBC: 49.1 (35.1-63.2) CC: 58.5 (42.1-73.7)</p>	<p>* Negative predictive value (95% CI)</p> <p>- CLINICAL READING</p> <p>Detection of CIN2+ (calc):</p> <p>ASC-US+ LBC: 99.4 (98.9-99.7) CC: 99.6 (99.2-99.9)</p> <p>LSIL+ LBC: 99.2 (98.6-99.6) CC: 99.3 (98.8-99.7)</p> <p>HSIL+ LBC: 98.8 (98.2-99.3) CC: 98.8 (98.2-99.3)</p> <p>- OPTIMIZED INTERPRETATION</p> <p>Detection of CIN2+ (calc):</p> <p>ASC-US+ LBC: 99.7 (99.2-99.9) CC: 99.7 (99.2-99.9)</p> <p>LSIL+ LBC: 99.5 (99.0-99.8) CC: 99.3 (98.8-99.7)</p> <p>HSIL+ LBC: 99.2 (98.6-99.5) CC: 99.0 (98.4-99.4)</p> <p>* False positive rate (95% CI)</p> <p>- CLINICAL READING</p> <p>Detection of CIN2+ (calc):</p> <p>ASC-US+ LBC: 10.5 (9.1-12.1) CC: 8.2 (7.0-9.6)</p> <p>LSIL+ LBC: 5.0 (4.0-6.2) CC: 4.3 (3.4-5.4)</p> <p>HSIL+ LBC: 1.2 (0.7-1.8) CC: 0.8 (0.4-1.3)</p> <p>- OPTIMIZED INTERPRETATION</p> <p>Detection of CIN2+ (calc):</p> <p>ASC-US+ LBC: 11.7 (10.2-13.3) CC: 10.6 (9.1-12.1)</p> <p>LSIL+ LBC: 6.9 (5.7-8.2) CC: 5.4 (4.4-6.6)</p> <p>HSIL+ LBC: 1.6 (1.0-2.3) CC: 1.0 (0.6-1.6)</p>
---	---	----------------------------------	---	--	---	--	---	--

Recommendation 5 – Cervicography as an adjunct to cytology (De novo)

자궁경부암 조기 검진을 위하여 자궁경부세포검사와 자궁경부확대촬영(Cervicography)을 병행하는 것은 위양성율의 증가와 비용효과를 고려할 때 통상적으로 권장되지 않으나 민감도의 측면에서 유리할 수 있다. (Level of evidence: Low, Recommendation: Weak)

Evidence table for recommendation 5

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
RCT	1	Serious	Serious ¹	No	No	No	Low

¹ More RCTs are needed.

ID	대상 환자 수	연구설계	민감도	특이도	음성예측도	양성예측도	Comment
Baldauf, 1995 [21]	1,539	Prospective study	Cytology : cervicography + cytology = 56% : 77%	Cytology : cervicography + cytology = 98% : 95%	Cytology : cervicography + cytology = 98% : 100%	Cytology : cervicography + cytology = 60% : 44%	The combination of both methods increases the sensitivity of cervical cancer screening at the expense of a high recall rate, of which cost effectiveness has to be assessed.
Autier, 1999 [22]	5550	RCT	Percent with CINII~III lesion Cytology : cervicography + cytology = 0.75% : 0.53% RR: 0.57 95%CI (0.14~2.16)				The addition of cervicography to cytology in initial screening did not significantly decrease the number of premalignant cervical lesions detected 1 year
Kim, 2005 [23]	294	retrospective	Cytology : cervicography + cytology = 72% : 79%	Cytology : cervicography + cytology = 64.6% : 51.5%	Cytology : cervicography + cytology = 64.6% : 66.3%	Cytology : cervicography+ cytology = 72.0 : 67.4%	Higher false positive rate and cost-effectiveness should be given in lieu of with the pap test as an initial screening test clinically applying cervicogram

Recommendation 6 – HPV DNA test (Adaptation)

30미만의 여성에서는 HPV 검사의 높은 위양성률과 HPV 감염의 자연치유율을 고려할 때, HPV 검사가 선별검사에 이용되는 것이 권고되지 않으며, 30세 이상의 여성에서 기존 세포검사와 병합하여 시행한 경우 두 가지 검사 모두에서 음성을 보이는 경우 선별검사의 주기를 2년으로 늘릴 수 있다. (Level of evidence: High, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 6

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
RCT	6	No	No	No	No	No	High

Author	Country	Study population	Age	Middle-aged women	Young women	No. of tests	Test interval	Follow-up (yr)	Primary screening method	Secondary screening method	Difference between two arms
NTCC Phase II [25-29]	Italy	49,196	25-60	35,471	13,725	2	3	3.5*	HC2 vs. CC	CC vs. CC	All women had CC alone in Round 2. No women were excluded from Round 2 based on Round 1 histologic outcomes. Some women who did not comply with repeat screening or post-colposcopy followup in Round 1 were not invited to Round 2.
Finnish Trial [30-34]	Finland	71,337	25-65	59,757	11,580	1	2-4	3.3 (mean)	HC2 with cytology triage (CC) vs. CC	NA	NA

NTCC Phase I [25, 26, 28, 29]	Italy	45,174	25-60	33,364	11,810	2	3	3.5*	HC2+LBC vs. CC	CC vs. CC	<p>All women had CC alone in Round 2.</p> <p>No women were excluded from Round 2 based on Round 1 histologic outcomes.</p> <p>Some women who did not comply with repeat screening or post-colposcopy followup in Round 1 were not invited to Round 2.</p>
POBASCAM [35,36]	The Netherlands	44,938	30-56	44,938	NA	2	5	6.5†	PCR+CC vs. CC	PCR+CC vs. PCR+CC	<p>At Round 2, all women (both arms) had IG protocol (HPV & CC co-testing).</p> <p>Women with CIN2+ histology at Round 1 excluded from analyses of Round 2 results.</p>
Swedescreen [37-39]	Sweden	12,527	32-38	12,527	NA	2	3	4.1 (mean)*	PCR+CC vs. CC	PCR+CC vs. CC	<p>Second (—incidence) round screening occurred in the next screening round under the Swedish cervical cancer screening program, scheduled 3 years after baseline, or other screening not complying with the study protocol.</p> <p>No exclusions from second round reported based on first-round histologic outcomes</p>
ARTISTIC [40-43]	UK	24,510	20-64	19,344	5,166	2	3	7§	HC2+LBC vs. LBC	HC2+LBC vs. LBC	<p>Women with CIN2+ histology at Round 1 excluded from analyses of Round 2 results</p>

Recommendation 7 – Screening interval (Expert consensus)

백신의 접종으로 향후 자궁경부이형성증 및 자궁경부암 발생율의 감소가 예상되나 선별검사의 주기의 변경은 현행 검진 주기를 원칙으로 하며 향후 임상적 데이터가 축적된 후 다시 검토한다.
(Level of evidence: E, Recommendation: Weak)

Recommendation 8 – Hysterectomized women (Adantation/Expert consensus)

자궁경부를 포함한 자궁적출술을 시행한 여성의 경우라 하더라도 중등도 상피내 종양 이상의 병력이 있는 경우이거나, 과거 선별검사의 결과를 알 수 없는 경우에는 선별검사를 지속한다. (Level of evidence: E, Recommendation: Strong)

2. ASC/AGC

(1) ASC-US

Recommendation 1 (Adaptation)

자궁경부 세포검사 결과가 ASC-US로 나왔을 경우 반복적인 자궁경부 세포검사를 시행할 수 있다.
(Level of evidence: High, Recommendation: Strong)

Recommendation 2 (Adaptation)

자궁경부 세포검사 결과가 ASC-US로 나왔을 경우 HPV 검사를 시행할 수 있다. (Level of evidence: High, Recommendation: Strong)

Recommendation 3 (Adaptation)

자궁경부 세포검사 결과가 ASC-US로 나왔을 경우 즉각적인 질확대경 검사 (colposcopy)를 시행할 수 있다. (Level of evidence: High, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 3

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
RCT	1	No	No	No	No	No	High

Author	Study design	Inclusion & exclusion	Intervention	Results																																								
The ALTS group, 2003 [45]	RCT	3488 women with ASCUS	1. Immediate colposcopy(IC) 2. HPV triage arm : if the HPV test was positive or not performed (missing), or if there was an ALTS clinical center enrollment cytology diagnosis of HSIL or a glandular abnormality → colposcopy 3. Conservative management (CM) arm: only women with a cytology diagnosis of HSIL→ colposcopy	<table><tr><td></td><td>Sensitivity for CIN 3</td><td>Referral to colposcopy</td></tr><tr><td>IC</td><td>53.6%</td><td>100.0%</td></tr><tr><td>HPV triage</td><td>72.3%</td><td>55.6%</td></tr><tr><td>CM</td><td>54.6%</td><td>12.3%</td></tr><tr><td>P-value</td><td>.01</td><td><.001</td></tr></table> <p>Performance of management strategies for detection of cumulative histologic diagnoses of CIN grade 3</p> <p>Follow-up that used repeat cytology is sensitive at an ASCUS referral threshold but requires two follow-up visits</p>		Sensitivity for CIN 3	Referral to colposcopy	IC	53.6%	100.0%	HPV triage	72.3%	55.6%	CM	54.6%	12.3%	P-value	.01	<.001																									
	Sensitivity for CIN 3	Referral to colposcopy																																										
IC	53.6%	100.0%																																										
HPV triage	72.3%	55.6%																																										
CM	54.6%	12.3%																																										
P-value	.01	<.001																																										
Ferris, 1998 [46]	Prospective cohort study	ASCUS 169 LSIL 110	1. Repeat Pap smear 2. HPV DNA assay	<p>Detecting CIN2 and CIN3 in women with initial ASCUS</p> <table><tr><td>Test</td><td>Sensitivity (%)</td><td>Specificity (%)</td><td>PPV (%)</td><td>NPV (%)</td></tr><tr><td>Repeat Pap</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>≥ASCUS</td><td>70.0</td><td>44.7</td><td>7.4</td><td>96.0</td></tr><tr><td>≥LSIL</td><td>20.0</td><td>85.5</td><td>8.0</td><td>94.4</td></tr><tr><td>HPV DNA</td><td>50.0</td><td>66.7</td><td>8.6</td><td>95.5</td></tr><tr><td>Pap and HPV DNA</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>One or both positive</td><td>70.0</td><td>37.1</td><td>6.54</td><td>95.2</td></tr><tr><td>Both positive</td><td>50.0</td><td>74.2</td><td>10.9</td><td>95.9</td></tr></table> <p>The repeat Pap smear triage threshold was expanded to include persistent ASCUS as abnormal, 83% of the women with CIN 2/3 were detected.</p>	Test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Repeat Pap					≥ASCUS	70.0	44.7	7.4	96.0	≥LSIL	20.0	85.5	8.0	94.4	HPV DNA	50.0	66.7	8.6	95.5	Pap and HPV DNA					One or both positive	70.0	37.1	6.54	95.2	Both positive	50.0	74.2	10.9	95.9
Test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)																																								
Repeat Pap																																												
≥ASCUS	70.0	44.7	7.4	96.0																																								
≥LSIL	20.0	85.5	8.0	94.4																																								
HPV DNA	50.0	66.7	8.6	95.5																																								
Pap and HPV DNA																																												
One or both positive	70.0	37.1	6.54	95.2																																								
Both positive	50.0	74.2	10.9	95.9																																								

Manos MM, 1999 [47]	cohort	995 women with ASCUS Between October 1995 and June 1996.	1. Repeat cytology 2. HPV DNA test	<p>Predicted outcomes of triage strategies</p> <table><tr><th>Strategy</th><th>Referred Colposcopy</th><th>Sensitivity for HSIL</th><th>PPV for HSIL</th><th>NPV for HSIL</th></tr><tr><td>HPV test</td><td>39.5% (36.4-42.7)</td><td>89.2% (78.4-95.2)</td><td>15.1% (11.7-19.2)</td><td>98.8% (97.4-99.5)</td></tr><tr><td>Repeat Pap > ASCUS</td><td>38.9% (35.8-42.1)</td><td>76.2% (63.5-85.7)</td><td>12.9% (9.8-16.8)</td><td>97.4% (95.7-98.5)</td></tr></table> <p>Triage based on HPV testing only or on repeat Pap testing only would refer similar proportions (approximately 39%) to colposcopy. The sensitivity of HPV DNA testing for HSIL was equivalent to, if not greater than, that of the repeat Pap test.</p>	Strategy	Referred Colposcopy	Sensitivity for HSIL	PPV for HSIL	NPV for HSIL	HPV test	39.5% (36.4-42.7)	89.2% (78.4-95.2)	15.1% (11.7-19.2)	98.8% (97.4-99.5)	Repeat Pap > ASCUS	38.9% (35.8-42.1)	76.2% (63.5-85.7)	12.9% (9.8-16.8)	97.4% (95.7-98.5)
Strategy	Referred Colposcopy	Sensitivity for HSIL	PPV for HSIL	NPV for HSIL															
HPV test	39.5% (36.4-42.7)	89.2% (78.4-95.2)	15.1% (11.7-19.2)	98.8% (97.4-99.5)															
Repeat Pap > ASCUS	38.9% (35.8-42.1)	76.2% (63.5-85.7)	12.9% (9.8-16.8)	97.4% (95.7-98.5)															
Lonky NM, 2003 [48]	Observation	278 women with ASCUS	1. Colposcopy 2. Hybrid Capture II	<p>Hybrid Capture II for CIN regardless of grade</p> <table><tr><th>Sensitivity (%)</th><th>Specificity (%)</th><th>PPV (%)</th><th>NPV (%)</th></tr><tr><td>57.4</td><td>61.2</td><td>36.1</td><td>79.0</td></tr></table> <p>Although less complicated than colposcopy, the Hybrid Capture II triage algorithm for ASCUS will under-diagnose some women with high-grade CIN, when compared with colposcopy</p>	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	57.4	61.2	36.1	79.0							
Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)																
57.4	61.2	36.1	79.0																

Recommendation 4 (Adaptation)

자궁경부 세포검사 결과가 ASC-US로 나온 여성에서 만족스러운 질확대경 검사를 시행 후 조직검사에서 경증 자궁경부 상피내 종양 이하의 병변으로 확인된 경우 12개월 후 HPV 검사를 시행하거나 6개월 간격으로 2회 연속 자궁경부 세포 검사를 시행하여 경과 관찰할 수 있다. (Level of evidence: Moderate, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 4

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
RCT	1	No	No	Serious ¹	No	No	moderate

Author	Study design	Inclusion & exclusion	Intervention	Results																																																																																												
Jose Jeronimo, 2005 [49]	RCT	5055 women in ALTS (3488 ASCUS, 1572 LSIL)	Observation	<p>Repeat Cytology Interpretation by Pap Time Interval in Women with CIN3/Carcinoma Histology</p> <table><tr><th></th><th colspan="6">No of days between referral cytology and enrollment cytology No. (%)</th></tr><tr><th>Repeat cytology interpretation</th><th>8–30</th><th>31–60</th><th>61–90</th><th>90–120</th><th>121–184</th><th>Total</th></tr><tr><td>Unsatisfactory</td><td>2 (2.0)</td><td>1 (0.4)</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>3 (0.6)</td></tr><tr><td>Negative</td><td>12 (11.9)</td><td>35 (15.1)</td><td>12 (10.3)</td><td>7 (13.5)</td><td>7 (17.5)</td><td>73 (13.5)</td></tr><tr><td>ASCUS</td><td>26 (25.7)</td><td>46 (19.8)</td><td>22 (18.8)</td><td>12 (23.1)</td><td>6 (15.0)</td><td>112 (20.7)</td></tr><tr><td>LSIL</td><td>28 (27.7)</td><td>72 (31.0)</td><td>34 (29.1)</td><td>15 (28.8)</td><td>10 (25.0)</td><td>159 (29.3)</td></tr><tr><td>HSIL</td><td>33 (32.7)</td><td>78 (33.6)</td><td>49 (41.9)</td><td>18 (34.6)</td><td>17 (42.5)</td><td>195 (36.0)</td></tr><tr><td>Total</td><td>101 (100.0)</td><td>232 (100.0)</td><td>117 (100.0)</td><td>52 (100.0)</td><td>40 (100.0)</td><td>542 (100.0)</td></tr></table> <p>Viral Load by Pap Time Interval in Women with CIN3/Carcinoma Histology</p> <table><tr><th></th><th colspan="5">No. of days between referral cytology and enrollment cytology/HPV DNA test No. (%)</th></tr><tr><th>Viral load</th><th>8–30</th><th>31–60</th><th>61–90</th><th>91–184</th><th>Total</th></tr><tr><td>< 1</td><td>6 (6.4)</td><td>16 (7.1)</td><td>6 (5.4)</td><td>5 (5.8)</td><td>33 (6.4)</td></tr><tr><td>1–100</td><td>32 (34.0)</td><td>75 (33.2)</td><td>46 (41.1)</td><td>36 (41.4)</td><td>189 (36.4)</td></tr><tr><td>> 100</td><td>56 (59.6)</td><td>135 (59.7)</td><td>60 (53.6)</td><td>46 (52.9)</td><td>297 (57.2)</td></tr><tr><td>Total</td><td>94 (100.0)</td><td>226 (100.0)</td><td>112 (100.0)</td><td>87 (100.0)</td><td>519 (100.0)</td></tr></table> <p>Short Pap interval (range, 15–120days) does not significantly affect the quality of liquid-based repeat cytology, nor the viral load tested from a residual liquid-based specimen.</p>		No of days between referral cytology and enrollment cytology No. (%)						Repeat cytology interpretation	8–30	31–60	61–90	90–120	121–184	Total	Unsatisfactory	2 (2.0)	1 (0.4)	-	-	-	3 (0.6)	Negative	12 (11.9)	35 (15.1)	12 (10.3)	7 (13.5)	7 (17.5)	73 (13.5)	ASCUS	26 (25.7)	46 (19.8)	22 (18.8)	12 (23.1)	6 (15.0)	112 (20.7)	LSIL	28 (27.7)	72 (31.0)	34 (29.1)	15 (28.8)	10 (25.0)	159 (29.3)	HSIL	33 (32.7)	78 (33.6)	49 (41.9)	18 (34.6)	17 (42.5)	195 (36.0)	Total	101 (100.0)	232 (100.0)	117 (100.0)	52 (100.0)	40 (100.0)	542 (100.0)		No. of days between referral cytology and enrollment cytology/HPV DNA test No. (%)					Viral load	8–30	31–60	61–90	91–184	Total	< 1	6 (6.4)	16 (7.1)	6 (5.4)	5 (5.8)	33 (6.4)	1–100	32 (34.0)	75 (33.2)	46 (41.1)	36 (41.4)	189 (36.4)	> 100	56 (59.6)	135 (59.7)	60 (53.6)	46 (52.9)	297 (57.2)	Total	94 (100.0)	226 (100.0)	112 (100.0)	87 (100.0)	519 (100.0)
	No of days between referral cytology and enrollment cytology No. (%)																																																																																															
Repeat cytology interpretation	8–30	31–60	61–90	90–120	121–184	Total																																																																																										
Unsatisfactory	2 (2.0)	1 (0.4)	-	-	-	3 (0.6)																																																																																										
Negative	12 (11.9)	35 (15.1)	12 (10.3)	7 (13.5)	7 (17.5)	73 (13.5)																																																																																										
ASCUS	26 (25.7)	46 (19.8)	22 (18.8)	12 (23.1)	6 (15.0)	112 (20.7)																																																																																										
LSIL	28 (27.7)	72 (31.0)	34 (29.1)	15 (28.8)	10 (25.0)	159 (29.3)																																																																																										
HSIL	33 (32.7)	78 (33.6)	49 (41.9)	18 (34.6)	17 (42.5)	195 (36.0)																																																																																										
Total	101 (100.0)	232 (100.0)	117 (100.0)	52 (100.0)	40 (100.0)	542 (100.0)																																																																																										
	No. of days between referral cytology and enrollment cytology/HPV DNA test No. (%)																																																																																															
Viral load	8–30	31–60	61–90	91–184	Total																																																																																											
< 1	6 (6.4)	16 (7.1)	6 (5.4)	5 (5.8)	33 (6.4)																																																																																											
1–100	32 (34.0)	75 (33.2)	46 (41.1)	36 (41.4)	189 (36.4)																																																																																											
> 100	56 (59.6)	135 (59.7)	60 (53.6)	46 (52.9)	297 (57.2)																																																																																											
Total	94 (100.0)	226 (100.0)	112 (100.0)	87 (100.0)	519 (100.0)																																																																																											

Guido et al 2003 [50]	2-year prospective follow-up	Total 1539 women 881 women with ASCUS who were oncogenic HPV DNA positive (HPV+ ASCUS) 658 women with LSIL	1. Repeat cytology 2. HPV DNA testing	Performance of repeat cytology in postcolposcopy management of women with CIN grade 1 or less		
				Management strategy	Sensitivity of detection of subsequent CIN grade 2 or 3 (% [95% CI])	Women who would be positive (% [95% CI])
				Repeat cytology at ASCUS threshold		
				1	76.7 (70.2-83.2)	51.7 (49.1-54.3)
				2	88.0 (82.9-93.1)	63.6 (61.1-66.1)
				3	95.1 (91.6-98.6)	70.0 (67.5-72.5)
				Performance of HPV DNA testing and cytology at 6 months or 12 months in postcolposcopy management of women with CIN grade 1 or less		
				Management strategy	Sensitivity of detection of subsequent CIN grade 2 or 3 (% [95% CI])	Women who would be positive (% [95% CI])
				At 6 mo		
				HPV DNA testing	90.9 (85.0-95.1)	62.4 (59.6-65.1)
HPV DNA testing and cytology at ASCUS threshold	93.7 (88.4-97.1)	72.4 (69.8-74.9)				
At 12 mo						
HPV DNA testing	92.2 (85.7-96.4)	55.0 (51.9-57.9)				
HPV DNA testing and cytology at ASCUS threshold	94.8 (89.0-98.1)	64.1 (61.2-67.0)				
				These results suggest that either a single HPV test at 12 months, or repeat cytologic examinations at a threshold of ASCUS would represent reasonable alternative followup strategies for women with CIN grade 1 or less at colposcopy and directed biopsy.		

Recommendation 5 (Expert consensus)

ASC-US 추적 관찰 위해 시행한 6개월 간격의 2회 연속 자궁경부 세포검사가 음성으로 나오거나, 12개월에 시행한 HPV 검사가 음성이면 정상적인 선별 검사 프로그램으로 돌아갈 수 있다. (Level of evidence: E, Recommendation: Strong)

(2) ASC-H

Recommendation 1 (Expert consensus)

자궁경부 세포검사 결과가 ASC-H에서 시행한 질확대경 하 자궁경부 조직검사에서 중등도 이상의 자궁경부 상피내 종양이 발견되지 않은 경우 세포검사 및 조직검사 슬라이드의 재확인 과정을 시행할 수 있다. (Level of evidence: E, Recommendation: Weak)

Recommendation 2 (Expert consensus)

자궁경부 세포검사 결과가 ASC-H에서 시행한 질확대경 하 자궁경부 조직검사에서 중등도 이상의 자궁경부 상피내 종양이 발견되지 않은 경우 6개월 간격으로 2회 연속의 세포검사와 질확대경 검사를 시행할 수 있다. (Level of evidence: E, Recommendation: Weak)

Recommendation 3 (Expert consensus)

자궁경부 세포검사 결과가 ASC-H에서 시행한 질확대경 하 자궁경부 조직검사에서 중등도 이상의 자궁경부 상피내 종양이 발견되지 않은 경우 6개월 간격으로 2회 연속으로 시행한 세포검사와 질확대경 검사에서 정상인 경우 정상 선별검사 프로그램으로 돌아갈 수 있다. (Level of evidence: E, Recommendation: Weak)

(3) AGC

Recommendation 1 (Adaptation)

자궁경부 세포검사 결과가 AGC로 나왔을 경우 HPV 검사를 시행할 수 있다. (Level of evidence: Very low, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 1

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
Observational study	1	No	No	no	Serious ¹	No	Very low

¹ Further study is needed due to small number of study population.

Author	Design	Inclusion & exclusion	Intervention	Results
Mulhem, 2012 [54]	Retrospective review	161 AGC Pap tests Between April 2008 and February 2009.	Type-specific human papillomavirus (HPV) DNA	HR HPV types were detected in 33 of 161 AGC Pap tests (20.3%). Types 16 and/or 18 were detected in 13 samples (8%). Eight other HPV types were detected in 1-4 samples each. HPV-associated disease was diagnosed in 8 AGC cases(8%) with available histology results. The sensitivity and specificity of the HR HPV test were 87.5 and 90%, respectively, and the negative predictive value (NPV) was 99%. For a test that can isolate HPV types 16 and 18, the sensitivity and specificity were 62.5 and 100%, respectively, the positive predictive value (PPV) was 100% and the NPV was 97%.
Ronnett 1999 [55]	Retrospective review	137 AGUS	HPV DNA test	HPV testing identified 11 (92%) of 12 women with histologically confirmed HSIL and all five with AIS(100%). A high-grade intraepithelial lesion or carcinoma is detected in approximately 14% of women with community-based diagnoses of AGUS who are referred for immediate evaluation. HPV DNA testing may permit improved management of women with AGUS

Recommendation 2 (Adaptation)

자궁경부 세포검사 결과가 AGC로 나왔을 경우 정밀 검사를 위해 질확대경 검사, 자궁 내경관 소파술(endocervical curettage), 자궁내막 조직검사를 시행해야 한다. (Level of evidence: Very low, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 2

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
Observational study	1	Serious ¹	No	no	no	No	Very low

Author	Design	Inclusion & exclusion	Interventions	Results																				
Jones, 2000 [44]	Retrospective review	16,132 patients with gynecologic cytology diagnoses of carcinoma, high-grade squamous intraepithelial lesion, low-grade squamous intraepithelial lesion, or glandular intraepithelial lesion	observation	<div>Finally, 55.1% of patients with a diagnosis of GIL and 62.3% of all GIL patients undergoing a procedural follow-up received one of the following 3 procedures: repeat smear, biopsy and endocervical curetting/sampling, or endometrial and endocervical curetting/sampling.</div> <div>Case and Patient Characteristics by Diagnosis Categories</div> <table><tr><td>Initial follow-up type</td><td>glandular intraepithelial lesion, % (n =198)</td></tr><tr><td>Only endocervical curetting/sampling</td><td>6.6</td></tr><tr><td>Biopsy only</td><td>9.1</td></tr><tr><td>Biopsy and endocervical curetting/sampling</td><td>17.7</td></tr><tr><td>Endometrial curetting/sampling</td><td>9.1</td></tr><tr><td>Endometrial and endocervical curetting/sampling</td><td>10.6</td></tr><tr><td>Repeat smear</td><td>26.8</td></tr><tr><td>Cervical conization/LEEP</td><td>2.0</td></tr><tr><td>Hysterectomy</td><td>2.5</td></tr><tr><td>Other procedural follow-up</td><td>4.0</td></tr></table>	Initial follow-up type	glandular intraepithelial lesion, % (n =198)	Only endocervical curetting/sampling	6.6	Biopsy only	9.1	Biopsy and endocervical curetting/sampling	17.7	Endometrial curetting/sampling	9.1	Endometrial and endocervical curetting/sampling	10.6	Repeat smear	26.8	Cervical conization/LEEP	2.0	Hysterectomy	2.5	Other procedural follow-up	4.0
Initial follow-up type	glandular intraepithelial lesion, % (n =198)																							
Only endocervical curetting/sampling	6.6																							
Biopsy only	9.1																							
Biopsy and endocervical curetting/sampling	17.7																							
Endometrial curetting/sampling	9.1																							
Endometrial and endocervical curetting/sampling	10.6																							
Repeat smear	26.8																							
Cervical conization/LEEP	2.0																							
Hysterectomy	2.5																							
Other procedural follow-up	4.0																							
Chhieng, 2001 [56]	Retrospective review	total of 30,036 Pap smears from postmenopausal women between 1995 and 1997 154 AGUS	110 patients (82.7%) had histologic follow-up (including cervical biopsy, endocervical [EC] curettage, and/or endometrial [EM] biopsy), 23 patients (17.3%) had repeat smears	<div>Methods of Histologic Evaluation</div> <table><tr><td>Methods</td><td>No. of patients (%)</td></tr><tr><td>Cervical biopsy and ECC</td><td>28 (25.5%)</td></tr><tr><td>ECC only</td><td>10 (9.1%)</td></tr><tr><td>EMB and ECC</td><td>24 (21.8%)</td></tr><tr><td>EMB only</td><td>21 (19.1%)</td></tr><tr><td>Cervical biopsy, ECC, and EMB</td><td>19 (17.3%)</td></tr></table>	Methods	No. of patients (%)	Cervical biopsy and ECC	28 (25.5%)	ECC only	10 (9.1%)	EMB and ECC	24 (21.8%)	EMB only	21 (19.1%)	Cervical biopsy, ECC, and EMB	19 (17.3%)								
Methods	No. of patients (%)																							
Cervical biopsy and ECC	28 (25.5%)																							
ECC only	10 (9.1%)																							
EMB and ECC	24 (21.8%)																							
EMB only	21 (19.1%)																							
Cervical biopsy, ECC, and EMB	19 (17.3%)																							

				<table><tr><td>Vaginal biopsy</td><td>3 (2.7%)</td></tr><tr><td>Hysterectomy</td><td>5 (4.5%)</td></tr><tr><td>Total</td><td>110 (100%)</td></tr></table> <p>Thirty-six of 110 patients (32.7%) were found to have a clinically significant lesion (defined as a preneoplastic or neoplastic glandular or squamous lesion) on subsequent histologic follow-up. Nineteen patients (53%) had glandular lesions (15 EC adenocarcinoma [ACA] cases, 2 EC ACA cases, 1 EC adenocarcinoma in situ case, and 1 EM hyperplasia case). Seventeen patients (47%) had a squamous intraepithelial lesion (SIL) (6 cases of low-grade SIL, 9 cases of highgrade [HGIL], and 2 cases of squamous cell carcinoma). Among those patients with repeat Pap smears, five patients had persistent AGUS/atypical squamous cells of undetermined significance and one patient had an SIL.</p>	Vaginal biopsy	3 (2.7%)	Hysterectomy	5 (4.5%)	Total	110 (100%)
Vaginal biopsy	3 (2.7%)									
Hysterectomy	5 (4.5%)									
Total	110 (100%)									
Sharpless, 2005 [57]	Retrospective review	477 women with an AGC-US Pap test from 1998 to 2001	1. Comprehensive initial evaluations: Colposcopy and an endocervical curettage with or without a cervical biopsy. For women aged 35 or older, a comprehensive evaluation also included an endometrial biopsy 2. secondary evaluation: diagnostic cone biopsy	Women with an AGC-US Pap test that was subclassified as malignant-appearing had higher rates of histologic and comprehensive evaluations than women with a benignappearing or unspecified AGC-US Pap test (P < .01)						

3. LSIL/HSIL

(1) LSIL

Recommendation 1 (Adaptation)

자궁경부 세포검사에서 LSIL로 나온 여성의 추가 검사는 질확대경 검사가 우선 추천된다. (Level of evidence: Very low, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 1

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
RCT	1	No	No	no	Serious ¹	No	moderate

¹ Validation of "Imprecision" is not possible.

Author	연구설계	포함 및 배제기준	중재	연구결과															
ALTS (ASCUS- LSIL triage study). 2003 [60]	RCT	A total of 1572 women with a community- based LSIL interpretation Enrolled in Jan 1997- Dec 1998, concluded in Jan 2001	1. Immediate colposcopy(IC) 2. HPV triage arm : if the HPV test was positive or not performed (missing), or if there was an ALTS clinical center enrollment cytology diagnosis of HSIL or a glandular abnormality → colposcopy 3. Conservative management (CM) arm: only women with a cytology diagnosis of HSIL→ colposcopy	Performance of management strategies for detection of 2-year cumulative histologic diagnosis of CIN grade 3 <table><tr><td></td><td>Sensitivity for CIN 3</td><td>Referral to colposcopy</td></tr><tr><td>IC</td><td>55.9%</td><td>100.0%</td></tr><tr><td>HPV triage</td><td>65.9%</td><td>85.3%</td></tr><tr><td>CM</td><td>48.4%</td><td>18.8%</td></tr><tr><td>P-value</td><td>0.16</td><td><.001</td></tr></table>		Sensitivity for CIN 3	Referral to colposcopy	IC	55.9%	100.0%	HPV triage	65.9%	85.3%	CM	48.4%	18.8%	P-value	0.16	<.001
	Sensitivity for CIN 3	Referral to colposcopy																	
IC	55.9%	100.0%																	
HPV triage	65.9%	85.3%																	
CM	48.4%	18.8%																	
P-value	0.16	<.001																	

Recommendation 2 (Expert consensus)

자궁경부 세포검사의 LSIL 추적 관찰 시 6개월 간격 2회 연속 자궁경부 세포검사 모두 정상이거나, 12개월에 시행한 HPV 검사가 음성이면 정상 선별검사 프로그램으로 돌아갈 수 있다. (Level of evidence: E, Recommendation: Strong)

(2) HSIL

Recommendation 1 (Adaptation)

자궁경부 세포검사서 HSIL이 나온 경우 질확대경 검사를 시행하지 않고 즉각적인 진단을 위한 절제술(자궁경부 환상투열 절제술, 원추절제술)을 시행할 수 있다. (Level of evidence: Very low, Recommendation: Strong)

Recommendation 2 (Adaptation)

자궁경부 세포검사서 HSIL이 나온 환자에서 질확대경 하 자궁경부 조직검사서 중등도 이상의 자궁경부 상피내 종양이 발견되지 않은 경우 자궁 내경관 소파술을 시행하지 않고 진단 목적의 절제술을 시행할 수 있다. (Level of evidence: Very low, Recommendation: Weak)

Evidence table for recommendation 1

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
Observational study	1	no	No	no	Serious ¹	No	Very low

¹ Validation of "Imprecision" is not possible.

Author	Study design	Inclusion & exclusion	Interventions	Results		
Numnum, 2005 [63]	Prospective observational study	51 women with HSIL HSIL(CIN2) age 19 years or old willingness to undergo a LEEP procedure	Colposcopy and immediate LEEP	Histologic results of the LEEP specimens		The use of a see and treat protocol for patients with HSIL (CIN 2) Pap smear results may be an acceptable treatment option because of a high incidence of CIN 2 and CIN 3.
				LEEP results	Patients	
				Normal	4 (8%)	
				CIN 1	4 (8%)	
				CIN 2	18 (35%)	
				CIN 3	25(49%)	
Holschneider, 1999 [64]	Prospective observational study	4000 women with HSIL (1000 individuals were placed in each of four algorithms)	Algorithm I: Colposcopy or cold knife conization Algorithm II: substituting LEEP for cold knife conization Algorithm III: substituting LEEP for cold knife conization and cryotherapy Algorithm IV: using LEEP	Cost of conventional algorithm		A see-and-treat approach to the management of women with high-grade SIL, although incorporating more procedures, offers significant cost savings over conventional management algorithms.
				Conventional algorithm	Cost(\$)	
				Algorithm I	899,405	
				Algorithm II	610,484	
				Algorithm III	674,830	
				Algorithm IV	531,281	
Dunn, 2003 [65]	Case control study	100 women with HSIL	Colposcopy and immediate LEEP	Cost of "see-and-treat" intervention		The "see and treat" protocol for patients with HSIL was an cost effective management.
				Category	Charges (\$)	
				LEEP/CONE	51,889	
				Pathology	11,427	
				Total	63,316	
				Traditional evaluation	99,298	
				Saving with see-and-treat	35,982	

Recommendation 3 (Expert consensus)

자궁경부 세포검사에서 HSIL이 나온 환자에서 질확대경 하 자궁경부 조직검사에서 중등도 이상의 자궁경부 상피내 종양이 발견되지 않은 경우 세포검사 및 조직검사 슬라이드 재검토 과정이 도움이 될 수 있다. (Level of evidence: E, Recommendation: Strong)

Recommendation 4 (Expert consensus)

자궁경부 세포검사에서 HSIL이 나온 환자에서 질확대경 하 자궁경부 조직검사에서 중등도 이상의 자궁경부 상피내 종양이 발견되지 않은 경우 6개월 간격으로 두 번의 세포검사와 질확대경 검사를 시행할 수 있다. (Level of evidence: E, Recommendation: Strong)

Recommendation 5 (Expert consensus)

자궁경부 세포검사에서 HSIL이 나온 환자에서 질확대경 하 자궁경부 조직검사에서 중등도 이상의 자궁경부 상피내 종양이 발견되지 않은 경우 추적 관찰을 위해 6개월 간격으로 시행한 두 번의 세포검사와 질확대경 검사에서 정상인 경우 정상 선별검사 프로그램으로 전환할 수 있다. (Level of evidence: E, Recommendation: Strong)

Recommendation 6 (Expert consensus)

절제술 시행 후 절제 변연 부위의 병변 유무를 알 수 없는 경우 6개월 후 세포검사를 시행하거나 12개월 후 HPV 검사를 시행할 수 있다. (Level of evidence: E, Recommendation: Strong)

4. HPV DNA tests

Recommendation 1 (Adaptation)

30세 이상의 여성의 자궁경부암 선별검사에서 인유두종 바이러스 검사법은 자궁경부 세포검사를 대신할 수 없다. 그러나 자궁경부 세포검사의 위음성을 줄일 수 있기 때문에 인유두종 바이러스 검사를 동시에 시행 할 수 있다. (Level of evidence: High, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 1

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
RCT	1	No	No	No	No	No	High

Author	Study design	Test modality	Primary goal	Study population	Study period	Results					
						Test positivity	Disease positivity	results			
								Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Sigras 2005 [68]	Consecutive series HC2 performed on residual LBC sample	Hybrid Capture 2	HSIL+	13842 Mean age: 44 yr (range 17-93) ≥30 years: 6.4%	April 2002 to January 2004	HC2 (HR): 8.2%	CIN2: 1.5%	Detection of CIN2+			
						LBC (ASC-US+): 3.6%	CIN3: 3.7% AIS: 0.2% Invasive carcinoma: 0	HC2 97.0 (91.8-99.4) Cytology 58.7 (48.6-68.2)	HC2 92.4 (91.9-92.9) Cytology 96.9 (96.6-97.2)	HC2 8.8 (7.3-10.6) Cytology 12.4 (9.6-15.6)	HC2 99.98 (99.96-100) Cytology 99.75 (99.67-99.83)

Kulasingam 2002 [69]	Consecutive series Swab of cervix collected after cytology for HC2 or PCR testing After Jan 2000, HC2 performed on residual LBC sample	Hybrid Capture 2 & PCR	CIN2+, CIN3+	4,075 Mean age: 25 yr (SD 5.7) <30 yr: 81% ≥30 yr: 19%	December 1997 to October 2000	HC2 (HR): 28.4% PCR (HR): 18.3% LBC (ASC-US+): 16.6%	CIN2: 4.9% CIN3+: 8.6% CIN3+ (corrected for colposcopy attendance and verification bias): 3.2%	Detection of CIN2+			
								HC2 62.7 (31.4-93.2)	HC2 83.0 (76.6-87.2)	NR	NR
								Cytology 38.3 (19.3-63.3)	Cytology 86.4 (84.7-88.3)		
								HC2 & Cytology 38.3 (19.3-63.3)	HC2 & Cytology 95.0 (93.0-96.4)		
CCCast 2006, 2007 [70,71]	RCT with 2 arms: 1) Focus on HPV: HC2 followed by CC 2) Focus on Pap: CC followed by HC2 Both screening tests included in each arm, order of collection was randomized	Hybrid Capture 2	CIN2+	5,020 Focus on Pap 4,957 Focus on HPV 30-39 yr: 38.5% 40-49 yr: 35.0% 50-59 yr: 20.4% 60-69 yr: 6.1%	September 2002 to February 2005	HC2 (HR): 6.3% in Focus on HPV 5.8% in Focus on Pap CC (ASC-US+): 2.7% in Focus on HPV 3.0% in Focus on Pap	CIN2+: 3.0%	Detection of CIN2+			
								HC2 97.4 (95% CI NR)	HC2 94.3 (95% CI NR)	HC2 7.0 (95% CI NR)	HC2 100 (95% CI NR)
								Cytology 56.4 (95% CI NR)	Cytology 97.3 (95% CI NR)	Cytology 8.5 (95% CI NR)	Cytology 99.8 (95% CI NR)
								HC2 & Cytology 100 (95% CI NR)	HC2 & Cytology 92.5 (95% CI NR)	HC2 & Cytology 5.5 (95% CI NR)	HC2 & Cytology 100 (95% CI NR)

Coste 2003 [17]	Consecutive series, split sample	Hybrid	CIN2+	1,323 HC2	September	HC2 (HR): 16.02%	CIN2 or CIN3: 2.0%	Detection of CIN2+			
	LBC slide prepared from CC sample and HC2 assay performed on residual sample from LBC	Capture 2		1,757 CC & LBC Mean age (SD): 33.3 yr (11.1)	1999 to May 2000	LBC (ASC-US+): 12.1% CC (ASC-US+): 10.0%	Invasive cancer: 0.3%	HC2 96 (88–100) Cytology 65 (50–80) HC2 & Cytology 76 (59–93)†	HC2 85 (83–87) Cytology 98 (98–99) HC2 & Cytology 97 (97–98)	NR	NR
Cardenas-Turanas 2008 [72]	Consecutive series, split sample	Hybrid	CIN2+	1,850	October 1998	HC2: 7.9%	CIN 2/3 or cancer:	Detection of CIN2+			
		Capture 2		Mean age: 46.7 yr	to November 2005	CC (ASC-US+): 7.1%	Screening: 1.9% Diagnosis: 25.9%	HC2 69 (41–89) Cytology 44 (20–70)	HC2 93 (91–95) Cytology 94 (92 – 95)	HC2 17 (95% CI NR) Cytology 12 (95% CI NR)	HC2 99 (95% CI NR) Cytology 99 (95% CI NR)
Petry 2003 [73]	Consecutive series	Hybrid	CIN2+,	7,908	December 1998	HC2 (HR): 6.4%	CIN2+: 8.6%	Detection of CIN2+			
	HC2 sample collected following CC sample at same visit	Capture 2	CIN3+	Mean age: 42.7 yr 30–60 years: 94.6%	to December 2000	CC (ASC-US+): 3.1%	CIN3+: 6.9%	HC2 97.8 (86.3–99.7) Cytology 43.5 (30.0–58.0) HC2 & Cytology 100 (93.7–100)	HC2 95.3 (93.5–96.6) Cytology 98.0 (96.7–98.8) HC2 & Cytology 93.8 (91.8–95.3)	HC2 10.9 (8.2–14.2) Cytology 11.4 (7.5–16.9) HC2 & Cytology 8.6 (6.5–11.3)	HC2 100 (55.3–100) Cytology 99.7 (98.7–99.9) HC2 & Cytology NR
								Detection of CIN3+			
								HC2 97.3 (83.2–99.6) Cytology 46.0 (30.8–61.9) HC2 & Cytology 100 (93.7–100)* HC2 & Cytology 94.9 (93.1–96.2)	HC2 95.2 (93.4–96.5) Cytology 98.0 (96.7–98.8) HC2 & Cytology 94.9 (93.1–96.2)	HC2 8.7 (6.3–11.8) Cytology 9.7 (6.1–15) HC2 & Cytology 8.4 (6.2–11.4)	HC2 100 (55.3–100) Cytology 99.7 (98.8–99.9) HC2 & Cytology 100 (99.1–100)

Recommendation 2 (De novo)

고등급 병변을 발견하는 민감도 및 특이도는 검사법들 간에 비슷하며, 높은 일치도를 나타내기 때문에 인유두종바이러스를 확인하기 위하여 식약청에 허가된 인유두종바이러스 검사(Hybrid capture assay)와 인유두종 바이러스 유전자형검사(HPV DNA chip, PCR test)가 유용하게 사용될 수 있다.
(Level of evidence: Low, Recommendation: Weak)

Evidence table for recommendation 2

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
Observational study	3	No	No	No	No	No	Low

Author	Study design	Test modality	Primary goal	Study population	Study period	Results				
						Test positivity	Results			
							Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Castle 2011 [79]	Consecutive series of ATHENA study.	liquid-based cytology and HPV DNA testing, cobas HPV test	CIN 3 or worse	41955 Age >25yr Mean age: 41.9 yr	May 27, 2008, to Aug 27, 2009	Cobas HPV test:	Detection of CIN3+			
						10%, LBC (ASC-US+): 6%	Cobas HPV test: 75.1% (58.4–94.1)	Cobas HPV test: (90.2%, 89.9–90.5)	Cobas HPV test: 7.1%(6.2–7.8)	Cobas HPV test: 99.7%(99.4–100.0)
							LBC: 43.2%(32.1–55.9)	LBC: (94.0%, 93.7–94.2)	LBC: 6.6%(5.5–7.6)	LBC: 99.4%(99.1–99.6)
							Detection of CIN2+			
Cho 2011 [76]	Consecutive series HC2 sample collected following CC sample at same visit	HCII HPV genotyping DNA chip HPV genotyping by liquid bead array	HPV +	624	February to October 2006		Overall			
							HCII: 85.3%	HCII: 42.9%		
							DNA chip: 94.7%,	DNA chip: 82.4%,		
							Liquid bead array: 99.0%	Liquid bead array: 88.5%		
Song 2012 [78]	Consecutive series HC2 sample collected following CC sample at same visit	HCII, Linear Array, DNA chip, type-specific polymerase chain reaction, sequencing	High risk HPV, CIN, cancer	137	June To October 2009		Detection of CIN2+			
							HCII: 95.2% LA: 90.5%, DNA chip: 90.5%, PCR: 90%, Sequencing: 100	HCII: 50.5% LA: 10.5%, DNA chip: 26.3%, PCR: 18.2%, Sequencing: 1.4%	HCII: 46% LA: 30.9%, DNA chip: 35.2%, PCR: 33.3%, Sequencing: 33.6	HCII: 96% LA: 71.4%, DNA chip: 86.2%, PCR: 80%, Sequencing: 100

Recommendation 3 (Adaptation)

인유두종바이러스 감염 상태이고 정상 자궁경부 세포검사를 보이는 경우 인유두종바이러스 유전자형 검사를 권유할 수 있으며, 16, 18번 바이러스 양성인 경우 중증 자궁경부 상피내 종양으로 진행할 가능성이 높으므로 부인종양 전문의에게 의뢰하여 질확대경 검사를 추가로 시행해야 한다. 16, 18번 외의 고위형 바이러스가 있으면서 유전자형을 모르는 경우 1년 후 인유두종바이러스 검사와 인유두종바이러스 유전자형 검사가 도움이 된다. (Level of evidence: Low, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 3

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
Observational study	3	No	No	No	No	No	Low

Author	Study design	Study population	Reference test	Target test	Results
Wright, 2012 [83]	Cohort (ATHENA study)	5105 HPV+/ cytology -	AMPLICOR & LA HPV	COBAS HPV	CIN 2+ (estimated RR) HPV 16 vs. HPV-, 16.3; HPV16+/HPV18+ vs. HPV-, 13.7; HPV18+ vs. HPV-, 8.4 CIN 3+ (estimated RR) HPV 16 vs. HPV-, 42.0; HPV16+/HPV18+ vs. HPV-, 35.0; HPV18+ vs. HPV-, 20.5
Kjaer, 2010 [84]	Cohort (Danish study)	8656 general population, 12 yr follow up	HCII	HPV PCR	CIN 3+ HPV 16, 26.7%; HPV 18, 19.1%; HPV 31, 14.3%; HPV 33, 14.9% HPV 16+ persistence, 47.4%; negative HC2, 3.0%
Khan, 2005 [75]	Cohort study (Kaiser-Permanente health plan)	20514 normal ASCUS, LSIL on 10 yr follow up	HC II	HPV PCR	CIN 3+ (cumulative incidence rates) HPV 16+, 20.1 (9.7-30.6) HPV 18+, 15.4 (0-31.7) HPV + but 16-/-, 1.8 (0.6-3.0) HR HPV -, 0.5 (0.3-0.8)

5. Special situation (Adolescent/Pregnant women)

Recommendation 1 (Adaptation)

청소년기 여성의 자궁경부암 세포 검사 결과 ASC-US 또는 LSIL인 경우에는 HPV 검사는 시행하지 않는다. (Level of evidence: Low, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 1

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
Observational study	3	No	No	No	No	No	Low

Author	Study design	Study population	Inclusion & exclusion	Intervention	Results
Brown 2005 [86]	Prospective cohort study	60 adolescents aged 14–17 years	Exclusion: pregnancy	1. HPV DNA test (Roche PCR/reverse blot strip assay) every 3 months 2. Cytology every 6–12 months Median F/U time: 2.2 years	Overall HPV positive rates: 45.3% (HR HPV: 38.6%) Multiple HPV infection rates: 55.9% Cumulative prevalence of HPV: 81.7%
Sellers 2003 [88]	Prospective observational study	621 women randomly selected at visit for cytology	54 HPV positive and 253 negative women at baseline Exclusion: loss of follow-up	1. HC2 Median F/U interval: 14 months between visits	Overall incident HPV infection rate: 11.1%, with the highest rate of 25% in girls aged 15–19 years. HPV Clearance rate in girls aged 15–19 year: 50% at average 14 month follow-up
Ho 1998 [89]	Prospective observational study	608 students	Inclusion: mean age 20±3 years	1. HPV PCR and southern blot F/U: every 6 months for maximum 3 years	Incident HPV infection in women with negative HPV at baseline: increased at younger age, RR: 0.9 (0.8–0.9) Persistent (>6 months) HPV infection: increased with age, RR: 1.1 (1.1–1.2) HPV clearance rate: 70% by 12 months HPV persistence rate: 9% by 24 months

Recommendation 2 (Adaptation)

3. 임신 중인 여성의 자궁경부암 세포 검사 결과 ASC-US 또는 LSIL인 경우에 분만 후 질확대경 검사 (Colposcopy)는 안전하다. (Level of evidence: Low, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 2

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
Observational study	2	No	No	No	No	No	Low

Author	Study design	Study population	Inclusion & exclusion	Interventions	Results
Wetta, 2009 [90]	Retrospective study	625 pregnant women with abnormal cytology	Inclusion - 469 with ASC-US, LSIL -128 with ASC-H, HSIL	Colposcopy with or without biopsy	Of 469, 78 patients biopsied / 31 (39.7%): CIN 1 / 20 (25.6%); CIN 2,3 / 27 (34.6%): negative Of 128, 60 patients biopsied / 12 (20%): CIN 1 / 31 (51.7%); CIN 2,3 / 17 (28.3%): negative No case of invasive cancer
Fader, 2010 [91]	Retrospective cohort study	1,079 pregnant women with at least 1 cytology and colposcopic examination		1. Antepartum colposcopy 2. Postpartum colposcopy Median F/U time: 15 months (1-46)	Antepartum referral Pap 1. ASC/LSIL (n=511) - Overall regression rate to normal: 325 (64%) - CIN1: 147 (29%) / CIN 2, 3: 38 (6%) / Cancer: 0 (0%) 2. HSIL (n=104) - Overall regression rate to normal: 55 (53%) - CIN1: 17 (16%) / CIN 2, 3: 32 (31%) / Cancer: 0 (0%)

Recommendation 3 (Adaptation)

4. 임신 중인 여성에서 시행한 자궁경부 조직검사에서 중등도 자궁경부 상피내 종양 이상의 양성 종양인 경우 진단을 위한 절제술을 분만 후로 연기할 수 있다. (Level of evidence: Low, Recommendation: Strong)

Evidence table for recommendation 3

Categories	No. of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Level of Evidence
Observational study	2	No	No	No	No	No	Low

Author	Study design	Study population	Inclusion & exclusion	Interventions	Results
Vlahos 2002 [92]	Retrospective study	208 pregnant women with abnormal cytology	Inclusion: 78 with histologically proven CIN2-3	F/U 1. Every 8-10 weeks during pregnancy by cytology and colposcopy 2. Re-assessment 8-12 weeks postpartum	Persistence: 30 (38.4%) Regression: 48 (61.6%) No case of invasive cancer during F/U
Serati 2008 [93]	Prospective study	78 pregnant women with histological CIN	Exclusion: HIV infection, positive history for CIN	Antenatal F/U: 1. colposcopy with or without biopsy 2. Pap smear 3. HPV typing Postpartum colposcopy 8-12 weeks after delivery	At baseline: CIN 1 (n=42), CIN 2,3 (n=36) Postpartum F/U: 1. 36 women with CIN2,3 19(52.7%): persistent CIN2,3 10 (27.8%): complete regression 7 (19.5%): regression to CIN1 No case of invasive cancer 2. 42 women with CIN1 29 (69%): regression / 7 (16.6%): persistent CIN1 / 6 (14.4%): progression to CIN2,3

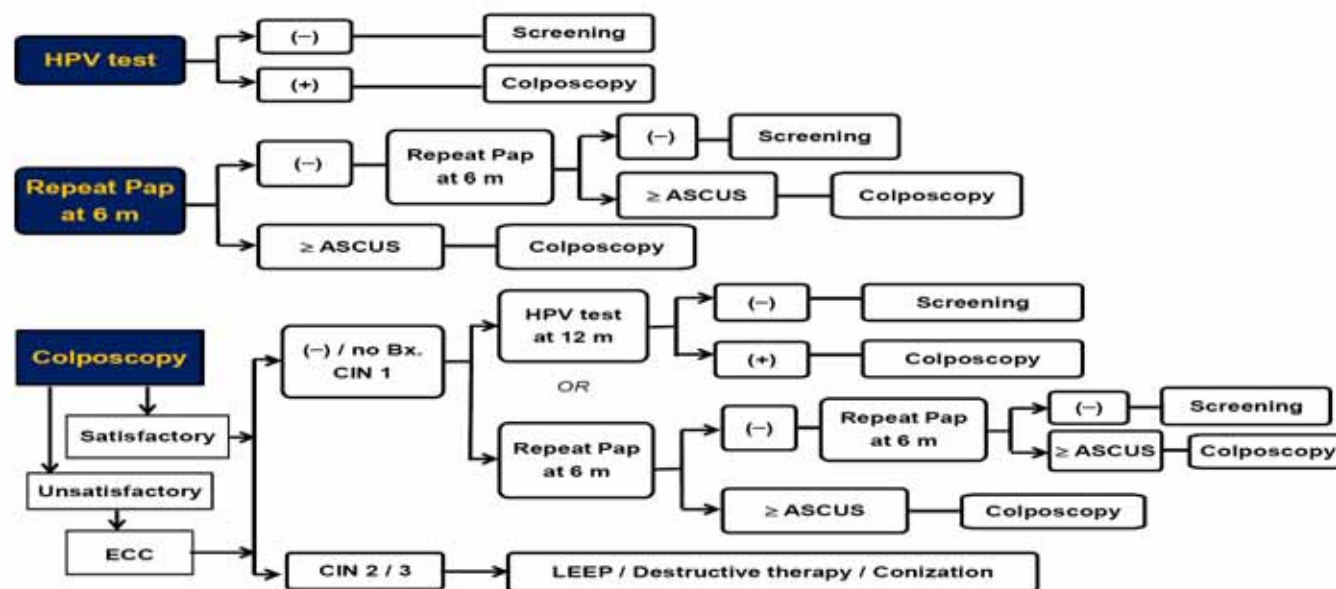
자궁경부암 조기 검진을 위한 진료권고안

Appendix B (Diagram)

Appendix B

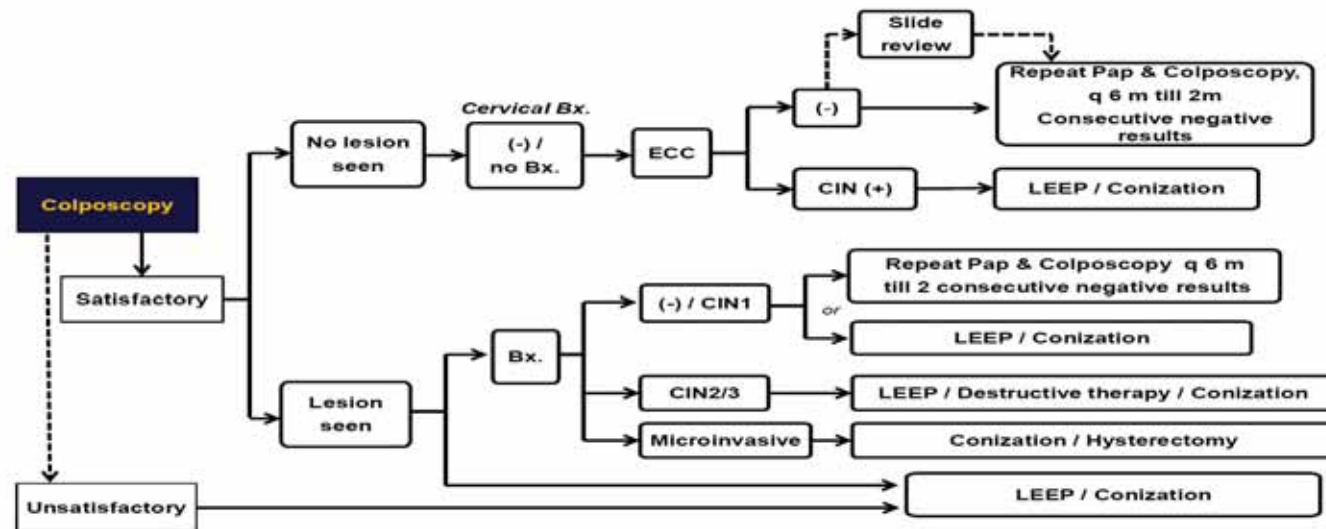
Flow chart of screening guidelines

1. ASC-US



Pap: Papanicolaou test, ECC: endocervical curettage, m: months, Bx: biopsy, LEEP: loop electrosurgical excision procedure

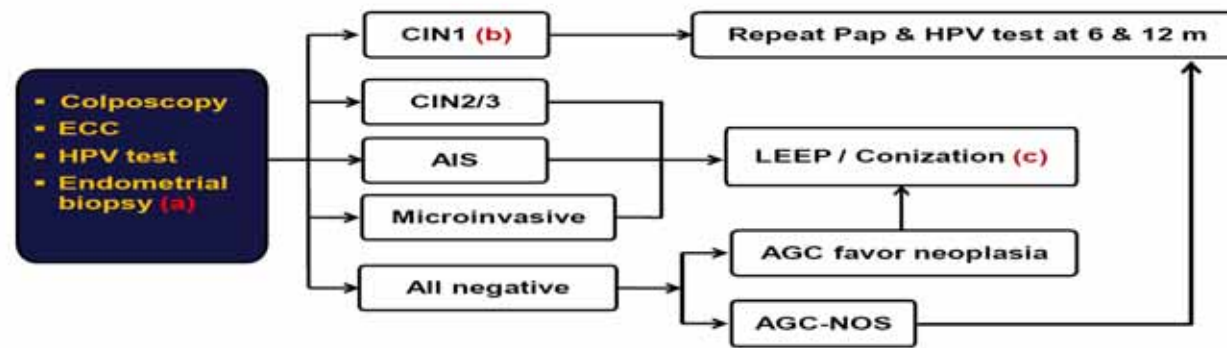
2. ASC-H



Bx: biopsy, ECC: endocervical curettage, CIN: cervical intraepithelial neoplasia, Pap: Papanicolaou test, m: months, LEEP: loop

electrosurgical excision procedure

3. AGC



ECC: endocervical curettage, HPV: human papillomavirus, CIN: cervical intraepithelial neoplasia, AIS: adenocarcinoma in situ, Pap: Papanicolaou test, m: months, LEEP: loop electrosurgical excision procedure, AGC: atypical glandular cells, NOS: not otherwise specified

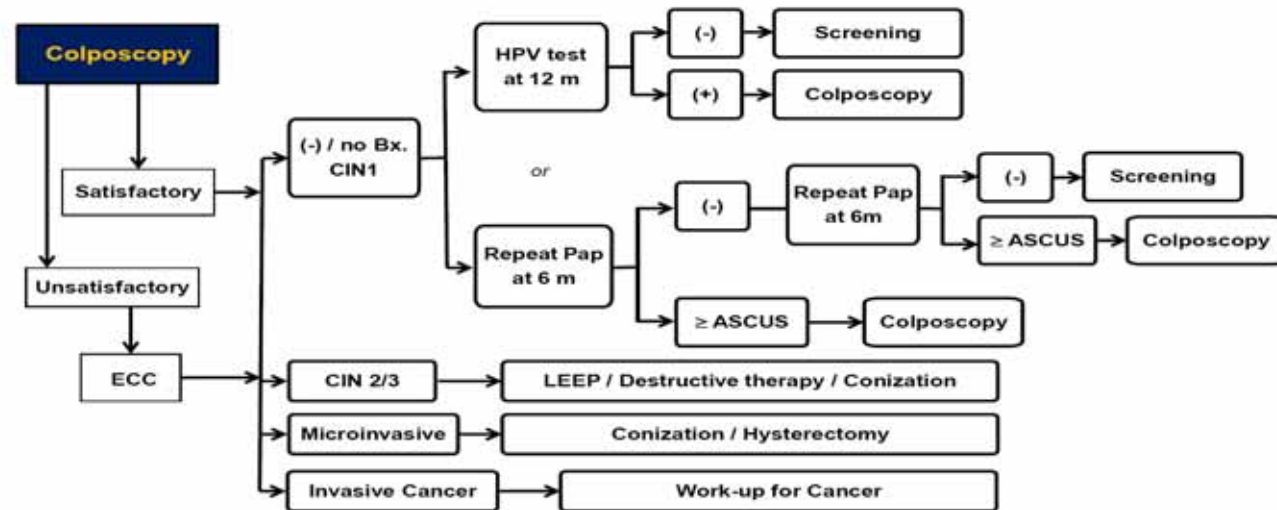
(a) Endometrial biopsy can be omitted if the patients have conditions described below.

(1) aged under 35, (2) low risk for endometrial cancer (obesity, polycystic ovarian syndrome, tamoxifen usage, infertility, anovulation, family history of colorectal or endometrial cancer), (3) no abnormal uterine bleeding, (4) no atypical endometrial cells

(b) Patients with CIN 1 limited to endocervix can be followed with cytology and HPV DNA test.

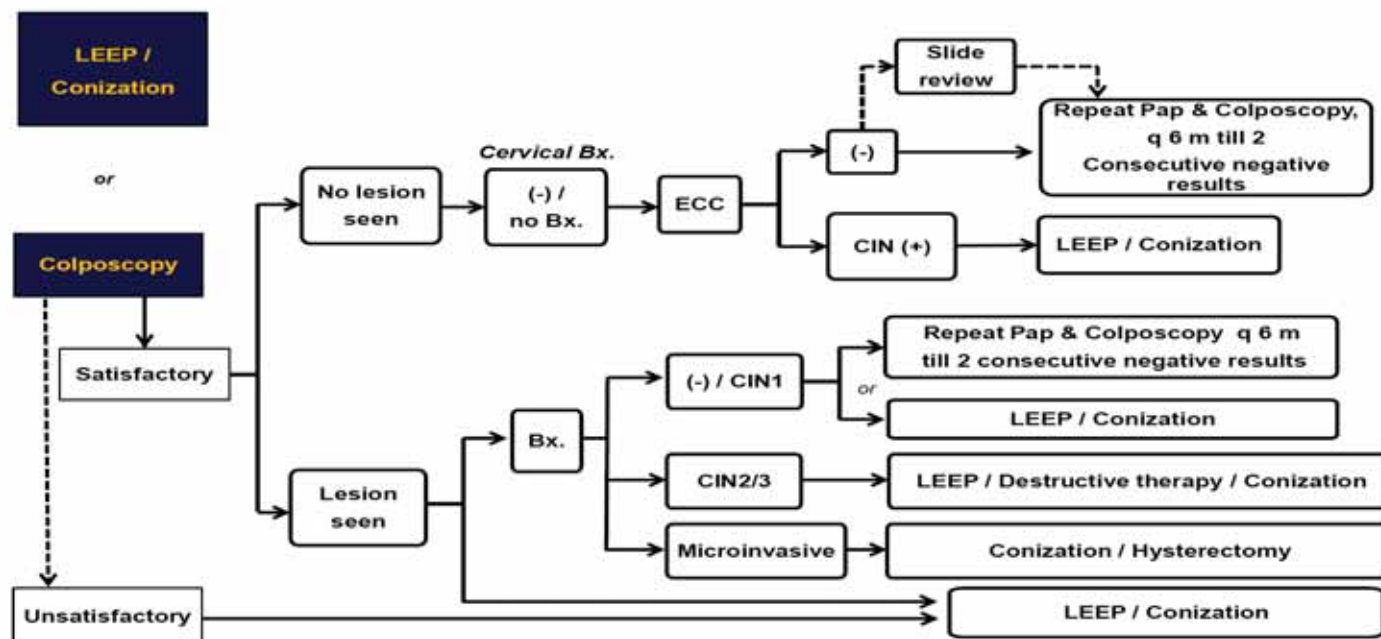
(c) Conization is recommended if the lesion is located in endocervix. (or additional resection is recommended if LEEP was initially performed)

4. LSIL



ECC: endocervical curettage, Bx: biopsy, CIN: cervical intraepithelial neoplasia, HPV: human papillomavirus, Pap: Papanicolaou test, m: months, LEEP: loop electrosurgical excision procedure, ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance

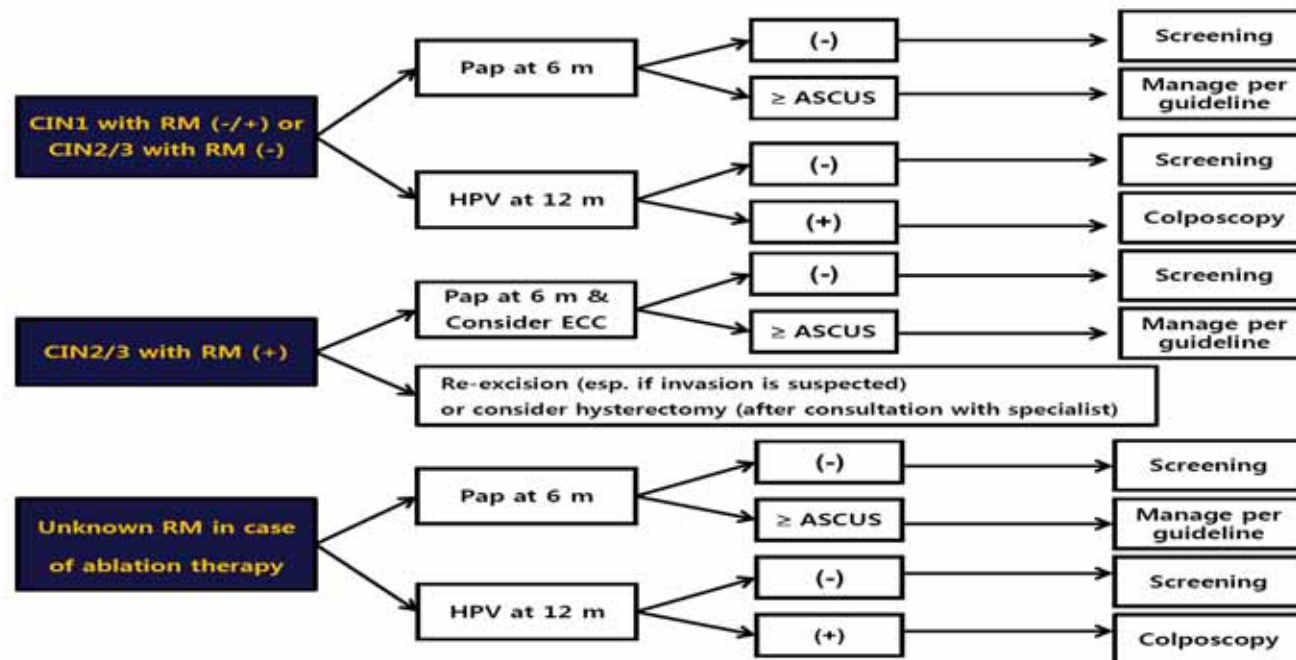
5. HSIL



LEEP: loop electrosurgical excision procedure, Bx: biopsy, ECC: endocervical curettage, CIN: cervical intraepithelial neoplasia, Pap:

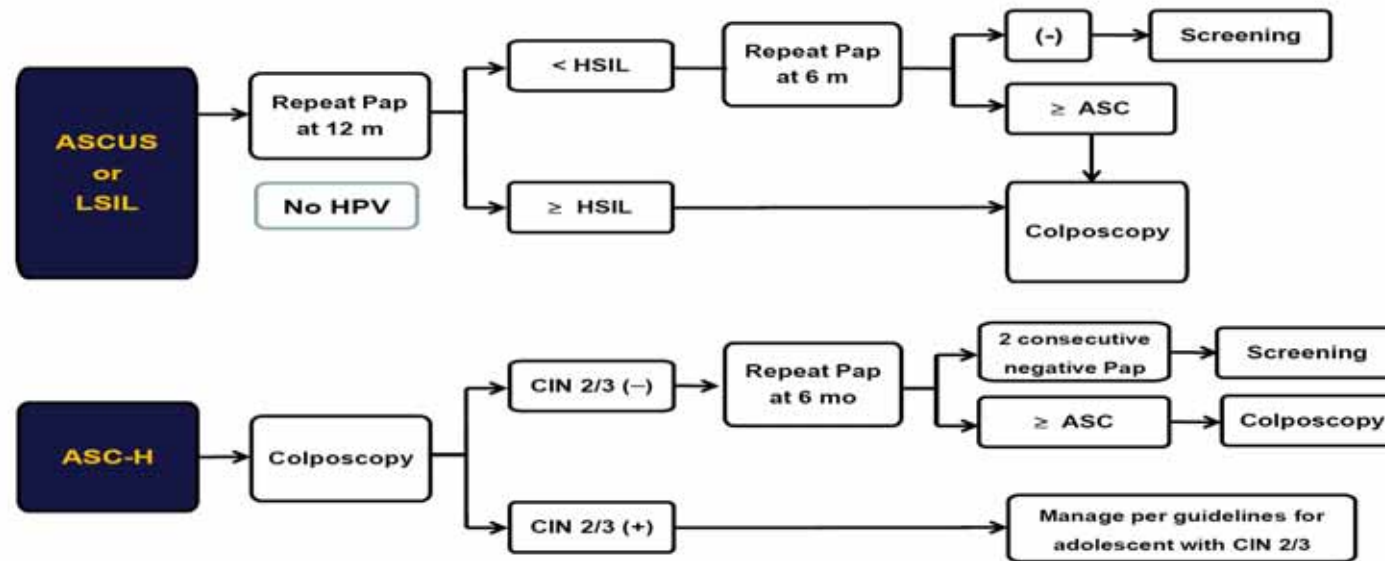
Papanicolaou test, m: months

6. Follow-up after treatment of CIN with excisional procedures or ablation



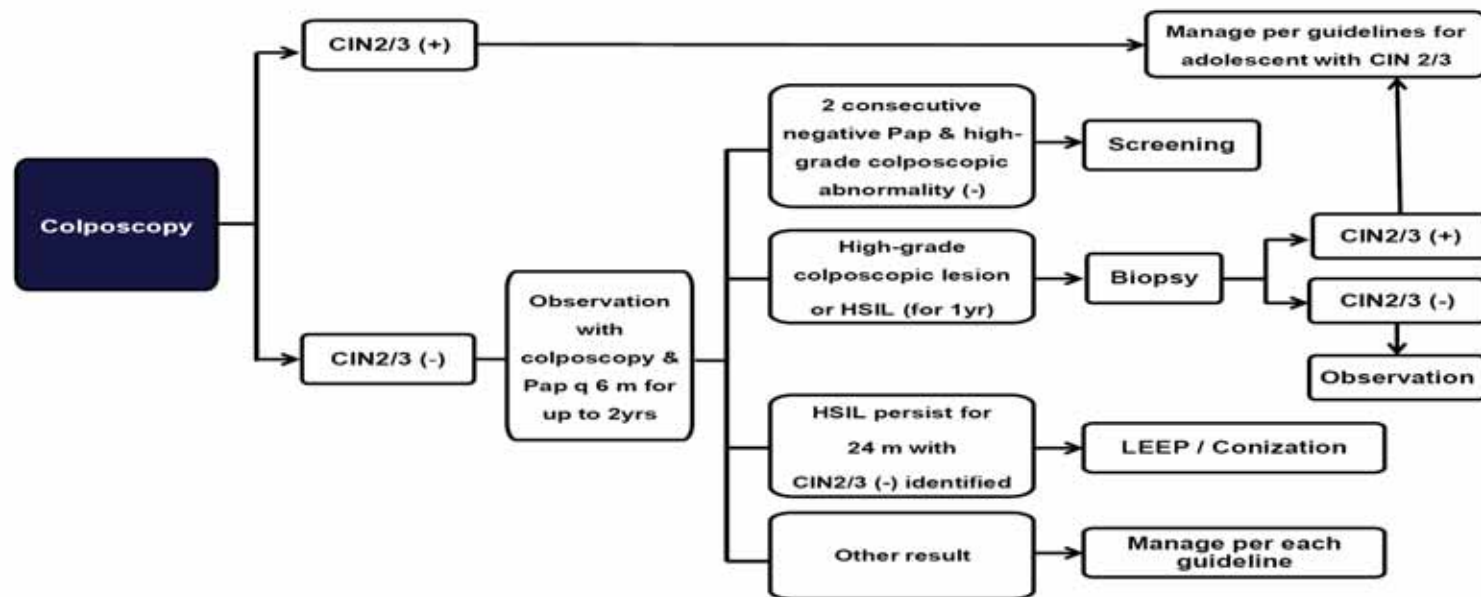
CIN: cervical intraepithelial neoplasia, RM: resection margin, Pap: Papanicolaou test, m: months, HPV: human papillomavirus, ECC: endocervical curettage, ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance

7. Adolescents with ASC-US, LSIL, or ASC-H



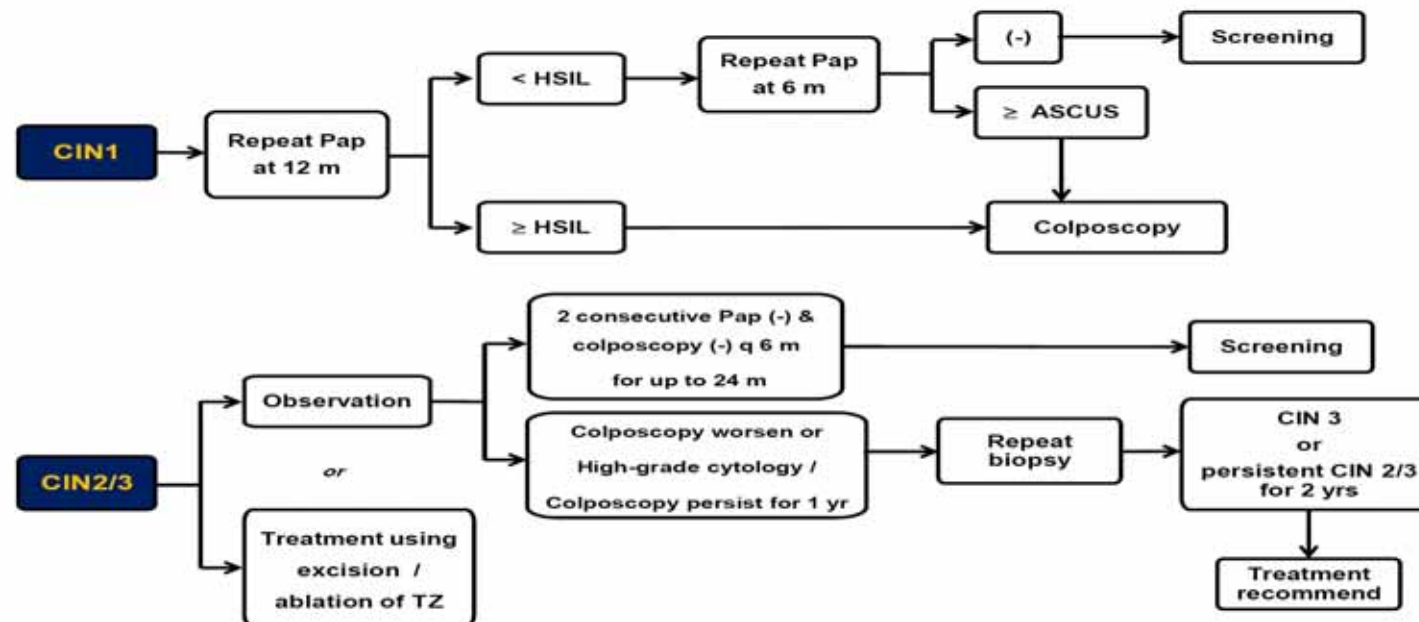
ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H: atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, Pap: Papanicolaou test, m: months, Bx: biopsy, HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion, ECC: endocervical curettage, CIN: cervical intraepithelial neoplasia,

8. Adolescents with HSIL



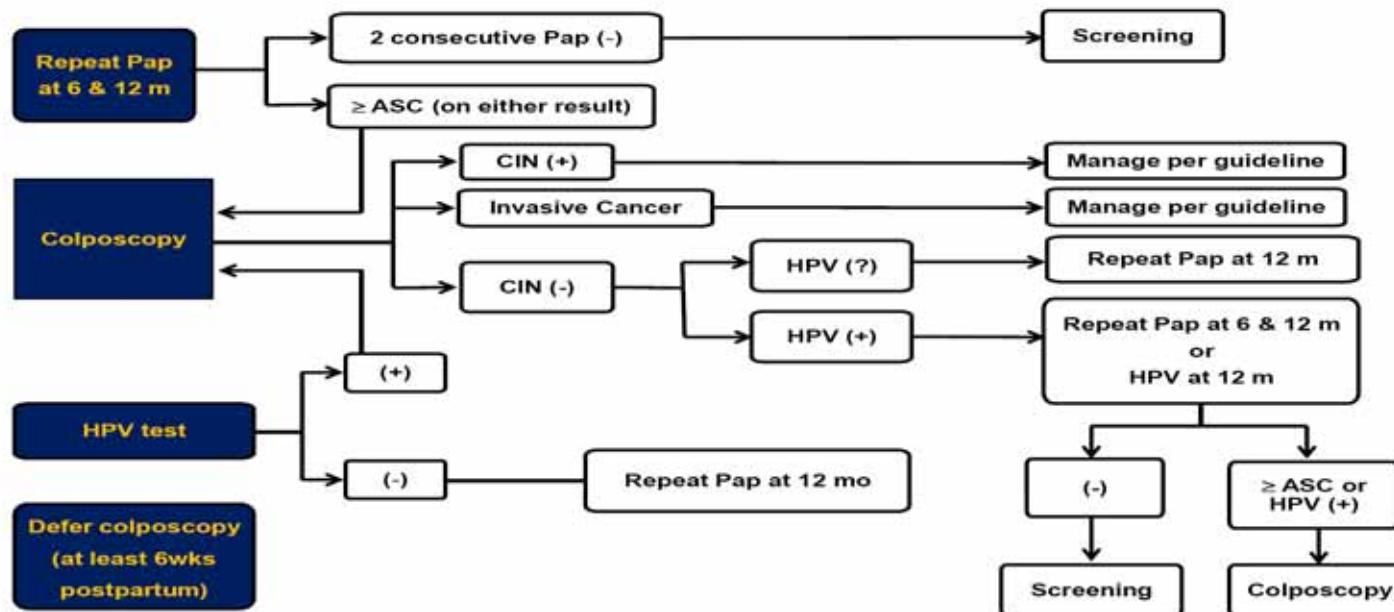
CIN: cervical intraepithelial neoplasia, Pap: Papanicolaou test, m: months, HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion, LEEP: loop electrosurgical excision procedure

9. Adolescents with CIN 1-3



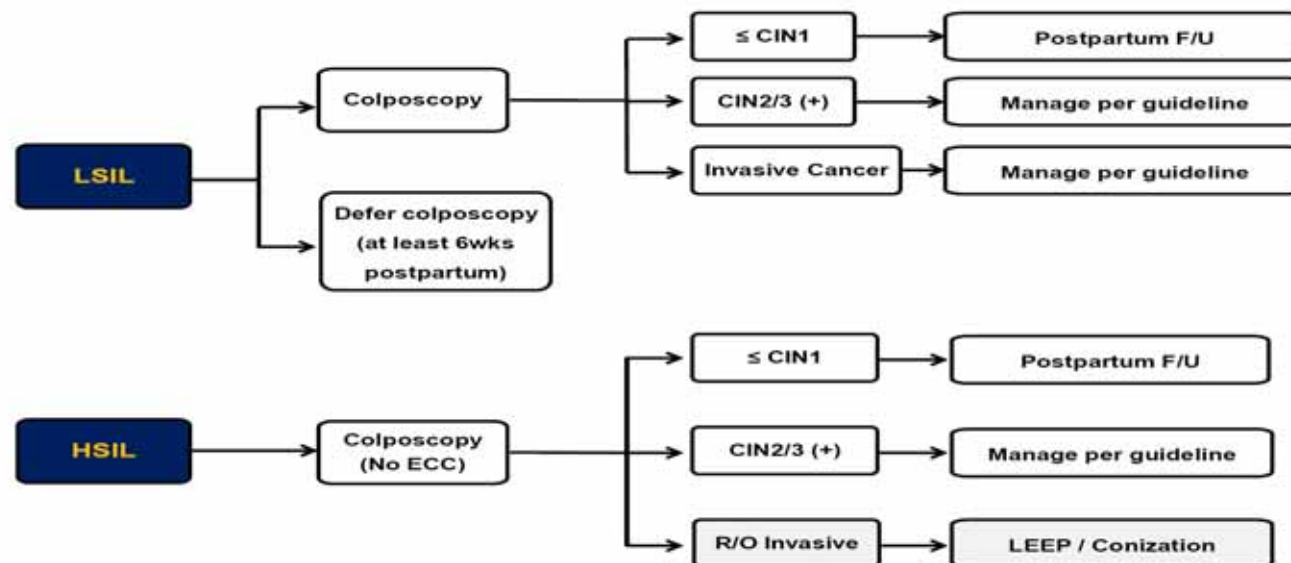
CIN: cervical intraepithelial neoplasia, Pap: Papanicolaou test, m: months, TZ: transformation zone, HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion, ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance

10. Pregnant women with ASC-US



Pap: Papanicolaou test, m: months CIN: cervical intraepithelial neoplasia, HPV: human papillomavirus, ASC: atypical squamous cells

11. Pregnant women with LSIL or HSIL



LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion, ECC: endocervical curettage, CIN: cervical intraepithelial neoplasia, F/U: follow-up