The Korean Journal of Pathology 2011; 45: 348-353
http://dx.doi.org/10.4132/KoreanJPathol.2011.45.4.348

Reverse Blot Hybridization Assay를 이용한 강원지역에서의 인유두종바이러스 유전형의 분포도 조사

이동섭[1,2] · 김성현[1] · 박상정[1]
진현우[1] · 김태우[1] · 박광화[2] · 이혜영[1]

[1]연세대학교 보건과학대학 임상병리학과;
[2]연세대학교 원주의과대학 병리학교실

접 수: 2011년 2월 25일
게재승인: 2011년 6월 13일

책임저자:
이 혜 영
우 220-842 강원도 원주시 매지리 234
연세대학교 보건과학대학 임상병리학과
전화: +82-33-760-2159
Fax: +82-33-760-2561
E-mail: hyelee@yonsei.ac.kr

박 광 화
우 220-701 강원도 원주시 일산동 162
연세대학교 원주의과대학 병리학교실
전화: +82-33-741-1552
Fax: +82-33-731-6590
E-mail: abba@yonsei.ac.kr

*Dongsup Lee and Sunghyun Kim contributed equally to this work.

Human Papillomavirus Prevalence in Gangwon Province Using Reverse Blot Hybridization Assay

Dongsup Lee[1,2] · Sunghyun Kim[1] · Sangjung Park[1] · Hyunwoo Jin[1] · Tae Ue Kim[1]
Kwang Hwa Park[2] · Hyeyoung Lee[1]

[1]Department of Biomedical Laboratory Science, College of Health Science, Yonsei University; [2]Department of Pathology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Background: Human papillomavirus (HPV) plays an important role in the development of cervical carcinoma. Although there is a general agreement that high levels of HPV are related to cervical cancer, the prevalence and distribution of HPV genotypes seems to vary by geographical region. This study was designed to investigate the prevalence of HPV genotypes in Gangwon Province, Korea. **Methods:** In total, 342 samples were examined by Pap smear and HPV-ID® reverse blot hybridization assay (REBA) (M&D, Wonju, Korea). **Results:** Overall HPV positivity was 80.9% and 64.4% in women with abnormal and normal cytology by REBA, respectively. The five most common HPV types were: HPV 16, 53, 58, 56, and 33 in samples with abnormal cytology, and HPV 16, 53, 58, 70, and 18 in samples with normal cytology. **Conclusions:** The REBA can provide useful data regarding prevalence of HPV genotypes. Gangwon Province showed high prevalence of HPV infection in women. The most common HPV type in Gangwon Province was HPV16, and HPV 53, 58, 56, 70 were frequently present.

Key Words: Human papillomavirus; Prevalence; Uterine cervical neoplasms; Reverse blot hybridization assay; Gangwon Province

자궁경부암은 전 세계적으로 여성에게 발생하는 암 중 두 번째로 많은 암이며,[1,2] 연간 50여 만 명의 신환이 발생하는 것으로 추정되고 있고,[3] 선진국보다는 개발도상국에서 더 흔하게 발생한다고 알려져 있다.[4,5]

자궁경부암의 1차 선별 검사로 알려져 있는 자궁경부세포진검사(Papanicolaou smear, Pap 도말검사)는 간단하고 효과적인 방법으로 침윤성 자궁경부암의 발생률과 그에 따른 사망률의 급격한 감소를 가져왔는데,[5,6] 방법이 단순하고 비용이 적게 드는 경제적인 이유로 자궁경부암 선별 검사에 있어 유용성이 높다고 알려져 있다. 하지만 20-50%의 민감도로 위음성률이 높다는 단점이 있으며[7,8] high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)에 대한 낮은 민감도와 예측도(predictive value)가 보고되고 있고, 편평세포암종에 비해 선병변(grandular lesion)이나 선암종(adenocarcinoma)에 대한 선별력도 낮아 자궁경부암의 조기 진단이 어렵다는 보고도 있다.[9-11]

인유두종바이러스(human papillomavirus, HPV)의 DNA 검사는 전 암 단계를 거쳐 침윤암으로 진행되는 병인에 있어 HPV 감염이 필수적인 원인임이 알려지면서,[12] Pap 도말검사의 보조적인 진단방법으로 임상 가치가 있을 것으로 알려져 있다. 특히 Pap 도말검사 결과 atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)로 나타난 경우는 조직생검상 진행된 병변을 갖고 있거나, 추후 상피내암 또는 자궁경부암으로 진행될 가능성이 높은 환자들을 발견할 수 있어 많은 도움을 줄 수 있다.

HPV는 지금까지 85여종에 달하는 유전형의 염기서열이 완전히 밝혀져 있는데,[8] 다양한 유전형 중 35종 이상이 생식기에 감염을 유발한다고 알려져 있다.[4] HPV는 바이러스 감염이 악성 종양으로의 진행에 얼마나 기여했는가에 따라 고위험군(high risk)과 저위험군(low risk)으로 분류된다.

HPV 중 6, 11 유전형과 같은 저위험군 HPV는 콘딜로마나 사마귀와 같은 양성 병변들과 연관되어 있고, 고위험군 HPV (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 등) 등이 실질적으로

암과 연관되어 있다고 알려져 있다.[4,8,13,14] 특히 HPV 16, 18, 31 등의 고위험군에 감염된 경우, 침윤성 자궁경부암을 유발할 수 있는 생화학적 특성을 갖는 것으로 밝혀져 있다.[15-18]

HPV 16은 전체 자궁경부암 중 약 50% 이상에서 발견되며,[2,5,19] HPV 18은 약 10-20%에서 발견된다.[15] 그러나 높은 HPV 감염 유병률에도 불구하고 HPV 감염이 확인된 환자의 10-20%만이 침윤성 자궁경부암으로 진행하므로,[12] 자궁경부 상피의 악성화에는 고위험군 HPV 감염 이외에 다른 요소의 추가 작용이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 목적은 강원지역 여성들 중 액상세포진도말(liquid-based cytological smear) 검사에서 정상 판정을 받은 여성과 ASC-US, low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), HSIL, 자궁경부암(squamous cell carcinoma, SCC) 등 비정상 판정을 받은 여성들을 대상으로 각각의 세포학적 진단에 따라 선택적으로 발견되는 특정한 종류의 HPV 감염 양상을 조사하여 HPV 유병률과 유전형의 분포, 나이에 따른 HPV 감염의 관계 그리고 복합 감염 여부를 분석하고 이를 바탕으로 HPV의 감염이 자궁경부 병변의 진행 가능성을 파악할 수 있는 분자생물학적 진단 지표로 활용될 수 있는가를 살펴보고자 한다.

재료 및 방법

재료

2008년 11월 11일부터 2009년 7월 8일까지 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 병리과에 HPV 검사가 의뢰된 342명의 액상세포진검사를 대상으로 reverse blot hybridization assay (REBA) 검사를 실시하였다.

실험 방법

액상세포진검사

액상세포진검사(Thin Prep PAP TEST, PreservCyt Solution, Hologic Inc., Marlborough, MA, USA)를 위하여 검체를 채취하였다. Thin Prep (MA 01752, Hologic Inc.)에서 제공한 프로토콜에 따라 슬라이드를 제작하였고, 이를 세포병리사가 1차 판독하였다. 세포병리사가 정상으로 판독한 슬라이드 10예 중 1예를 무작위로 추출하여 병리의사가 재판독하였고, 비정상으로 판독한 모든 예는 병리의사가 확인하여 진단하였다. 세포학적 진단은 2001 Bethesda system을 사용하였다.

DNA 추출

액상세포진검사를 시행하고 검체 용기에 남아있는 세포를 1.5 mL microtube에 넣어 5,900 g로 10분간 원심분리(Eppendorf centrifuge 5415D, Hamburg, Germany)하여 세포를 침전시킨 후 상층액을 제거하였다. 그런 다음 REBA HPV-ID® (M&D, Wonju, Korea)에 포함되어 있는 1× washing buffer를 넣어 진탕하고, 13,400 g로 5분간 원심분리하여 2회 반복 세척한 후, REBA HPV-ID® kit에 포함되어 있는 resin이 들어있는 DNA 추출 완충용액을 세포의 양에 따라 50-200 µL 넣고 56℃ 항온수조에서 15분 이상 처리하였다. 그리고 heating block에서 100℃, 10분간 가열한 후, 16,000 g로 10분간 원심분리하여 분리된 상층액인 DNA를 REBA 검사에 사용하였다.

Reverse blot hybridization assay

REBA HPV-ID®는 고위험군으로 알려진 HPV 15종(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 66, [59/68]) 및 저위험군 HPV 10종(6, 11, 42, 43, 44, 70, 72, 84, [81/87]) 등 총 25종의 HPV 유전자형을 분석할 수 있는 분자진단 kit이다(Fig. 1).

추출된 DNA를 주형으로 하여 REBA HPV-ID® kit에서 제공하는

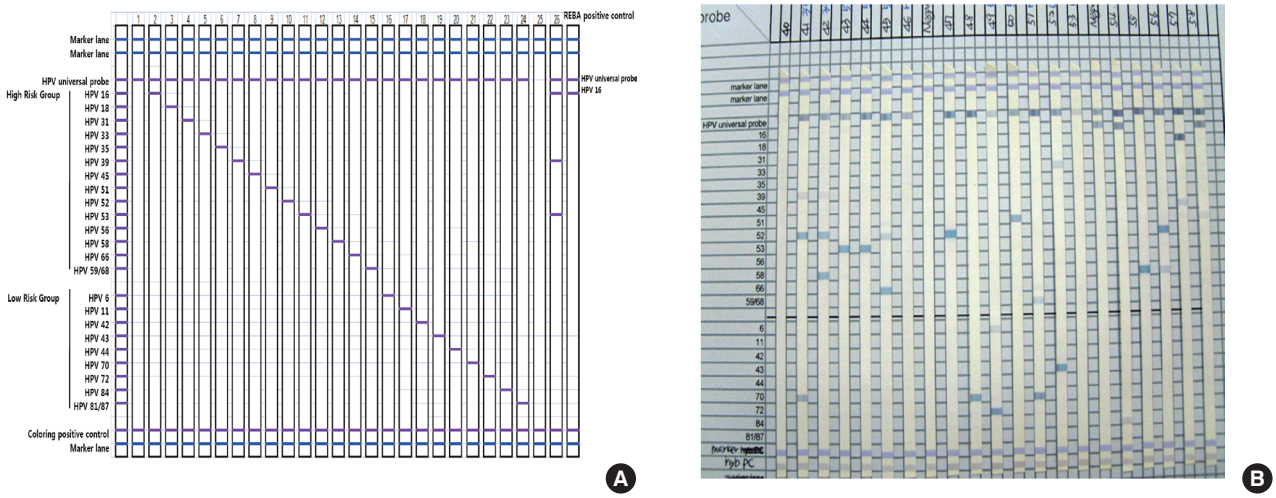

Fig. 1. An example of reverse blot hybridization assay (REBA) analysis. (A) REBA genotyping index. (B) Examples of REBA test results.

primer가 포함된 반응용액을 사용, 유전자 증폭을 위해 one tube nested polymerase chain reaction (PCR)을 시행하고, PCR 증폭 및 hybridization은 제조자가 제공한 사용설명서에 따라 수행하였다. 또 REBA의 결과 분석은 REBA kit에서 제공한 membrane과 함께 있는 data sheet에 대조선을 맞추고 갈색이나 보라색으로 나타나는 띠의 옆 지표(index)를 읽어 각 HPV 유전형을 확인하였다.

이때 고위험군 probe 15개와 저위험군 probe 10개가 모두 음성이고, HPV universal probe와 REBA 양성 대조군만 나타나는 경우를 HPV other type으로 판정하였으며, HPV universal probe는 음성이고 REBA는 양성 대조군만 나타나는 경우는 발색과정 및 발색시약은 이상이 없으나 검체가 HPV가 아니거나 REBA 검사가 성공적으로 수행되지 않았다고 판정하였다.

결 과

실험 대상 환자

연구에 사용된 환자는 16세에서 87세 범위에 있는 342명의 환자로 평균연령은 45.8세였다.

액상세포진검사 결과에 따른 대상군의 구성은 다음과 같다. 액상세포진검사에서 정상(within normal limits), 위축(atrophy), 염증(reactive cellular changes associated with inflammation) 등 정상소견을 보인 예는 180명(52.6%)이었고, 비정상 소견을 보인 162명(47.4%) (Table 1) 중 ASC-US가 67명(19.6%), atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion이 3명(0.9%), LSIL이 50명(14.6%), HSIL이 30명(8.8%) 그리고 SCC가 12명(3.5%)이었다.

HPV 유전형검사

총 검사자(342명) 중 HPV에 단일 혹은 복합 감염된 환자는 총 247명(72.2%)이었는데, 그 중 비정상 세포학적 소견인 환자 162명 중 131명(80.9%)이 HPV에 감염되었고, 정상 세포학적 소견인 환자 180명 중 116명(64.4%)이 HPV에 감염되었다(Table 1).

Table 1에서 보면 비정상 및 정상 소견의 세포학적 소견에서 모두 고위험군 HPV의 감염률이 저위험군 HPV의 감염률보다 훨씬 높았다. 또한 고위험군의 단일감염이 고위험군의 복합감염보다 2배 가량 높았다.

나이와 HPV 유병률의 관계

나이에 따른 유병률을 일곱 범주로 나누어 유병률을 분석해 보았다(Table 2). 총 342명에 대한 일곱 범주는 20세 미만(2명, 0.6%), 20-29세(26명, 7.6%), 30-39세(74명, 21.6%), 40-49세(127명, 37.1%), 50-59세(76명, 22.2%), 60-69세(20명, 5.8%) 그리고 70세 이상(17명, 5.0%)이었다.

분석 결과 비정상 세포학적 소견인 경우 HPV 감염의 나이에 따른 빈도는 20-29세 91.6%, 70세 이상 84.6%, 60-69세 83.3%, 30-39세 82.1%, 50-59세 81.8%, 그리고 40-49세 77.4% 순이었다.

또 정상 세포학적 소견인 경우, HPV 감염의 나이에 따른 빈도는 50-59세 76.7%, 70세 이상 75.0%, 20-29세 64.3%, 30-39세 62.9%, 60-69세 62.5%, 40-49세 58.1% 그리고 20세 미만은 50%의 순이었다.

세포학적 진단과 HPV 유전형의 분포

액상세포진검사의 세포학적 진단에서 HPV 유전형에 대한 진단

Table 2. Human papillomavirus (HPV) prevalence according to age

Cytological diagnosis		REBA			
		Abnormal (n=162)		Normal (n=180)	
Age	n (%)	HPV negative	HPV positive	HPV negative	HPV positive
Total	342 (100)	30 (8.8)	132 (38.6)	64 (18.7)	116 (33.9)
<20	2 (0.6)			1 (0.3)	1 (0.3)
20-29	26 (7.6)	1 (0.3)	11 (3.2)	5 (1.5)	9 (2.6)
30-39	74 (21.6)	7 (2.0)	32 (9.4)	13 (3.8)	22 (6.4)
40-49	127 (37.1)	12 (3.5)	41 (12.0)	31 (9.1)	43 (12.6)
50-59	76 (22.2)	6 (1.8)	27 (7.9)	10 (2.9)	33 (9.6)
60-69	20 (5.8)	2 (0.6)	10 (2.9)	3 (0.9)	5 (1.5)
≥70	17 (5.0)	2 (0.6)	11 (3.2)	1 (0.3)	3 (0.9)

Values are presented as number (%).
REBA, reverse blot hybridization assay.

Table 1. Human papillomavirus (HPV) infection profiles detected by reverse blot hybridization assay

Cytology	n (%)	HPV(+) (%)	HPV infection pattern (%)					
			H-S	H-M	H&L-M	L-S	L-M	Other
Total	342 (100)	247 (72.2)	115 (33.6)	58 (17.0)	29 (8.5)	17 (5.0)	1 (0.3)	27 (7.9)
Normal	180 (52.6)	116 (33.9)	48 (14.0)	25 (7.3)	18 (5.3)	11 (3.2)	0	14 (4.1)
Abnormal[a]	162 (47.4)	131 (38.3)	67 (19.6)	33 (9.6)	11 (3.2)	6 (1.8)	1 (0.3)	13 (3.8)

Values are presented as number (%).
[a]Atypical squamous or glandular and more.
H-S, high-risk single infection; H-M, high-risk multiple infection; H&L-L, high-risk & low-risk multiple infection; L-S, low-risk single infection; L-M, low-risk multiple infection; Other, other type infection.

Table 3. Type-specific human papillomavirus (HPV) prevalence in women with normal and abnormal cytology by reverse blot hybridization assay

	HPV type	Normal cytology	Abnormal cytology	Abnormal cytology					Total
				ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	SCC	
High-risk	16	44 (11.5)	42 (11.1)	12 (3.2)		5 (1.3)	17 (4.5)	8 (2.1)	86 (22.6)
	18	10 (2.6)	10 (2.6)	3 (0.8)		2 (0.5)	5 (1.3)		20 (5.3)
	31	8 (2.1)							8 (2.1)
	33	8 (2.1)	13 (3.4)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.1)	3 (0.8)	2 (0.5)	21 (5.5)
	35	2 (0.5)	5 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)		7 (1.8)
	39	6 (1.6)	5 (1.3)	1 (0.3)		2 (0.5)	2 (0.5)		11 (2.9)
	45	4 (1.1)	3 (0.8)	2 (0.5)		1 (0.3)			7 (1.8)
	51		3 (0.8)			2 (0.5)	1 (0.3)		3 (0.8)
	52	5 (1.3)	8 (2.1)	1 (0.3)		4 (1.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	13 (3.4)
	53	24 (6.3)	24 (6.3)	7 (1.8)		9 (2.4)	6 (1.6)	2 (0.5)	48 (12.6)
	56	9 (2.4)	15 (3.9)	5 (1.3)		8 (2.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	24 (6.3)
	58	12 (3.2)	21 (5.5)	8 (2.1)		5 (1.3)	7 (1.8)	1 (0.3)	33 (8.7)
	66	3 (0.8)	5 (1.3)	2 (0.5)		3 (0.8)			8 (2.1)
	59/68	2 (0.5)	4 (1.1)	2 (0.5)		2 (0.5)			6 (1.6)
Low-risk	6	5 (1.3)	3 (0.8)	2 (0.5)			1 (0.3)		8 (2.1)
	11	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)		1 (0.3)			4 (1.1)
	42	2 (0.5)	1 (0.3)			1 (0.3)			3 (0.8)
	43	5 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)					6 (1.6)
	44								
	70	11 (2.9)	11 (2.9)	5 (1.3)		6 (1.6)			22 (5.8)
	72	5 (1.3)	1 (0.3)			1 (0.3)			6 (1.6)
	84	2 (0.5)	5 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)			7 (1.8)
	81/87	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)					2 (0.5)
Other type		14 (3.7)	13 (3.4)	8 (2.1)		4 (1.1)	1 (0.3)		27 (7.1)
total HPV(+)		184 (48.4)	196 (51.6)	66 (17.4)	3 (0.8)	65 (17.1)	47 (12.4)	15 (3.9)	380 (100)

Values are presented as number (%).
ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H, atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; SCC, squamous cell carcinoma.

별 유병률을 알아보았다. 이때 HPV복합 감염의 경우는 각각의 유전형이 한 사람에게 개별적으로 복합 감염되었기 때문에 그 수를 포함하였다(Table 3).

본 실험에서 비정상 세포학적 소견인 환자에게 가장 흔한 다섯 가지 HPV 유전형은 순차적으로 16, 53, 58, 56, 33이었으며, 정상 세포학적 소견인 환자에게 가장 흔한 다섯 가지 HPV 유전형은 순차적으로 16, 53, 58, 70, 18이었다. 그리고 전체적으로 가장 흔한 다섯 가지 HPV 유전형은 순차적으로 16, 53, 58, 56, 70이었다.

고 찰

HPV는 약 120여종의 HPV 유전형들로 나뉘는데, 이 중 약 16종(HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68)이 고위험 유전형으로 알려져 있으며, 특히 그 중에서도 HPV 16은 전 세계적으로 가장 높은 감염률을 보이는 유전형으로 보고되어 있다. 그 다음 빈도는 대체로 HPV 18이지만, 아시아 지역에서는 흔히 HPV 58로 보고되기도 한다.[20] 또 유럽과 아프리카에서 침윤성 자궁경부암 중 가장 흔한 유병률을 보이는 것은 HPV 16, 18, 45, 31, 33인데 반해 아시아에서는 45, 31, 33 대신에 58과 52라는 보고도 있다.[6,21]

본 연구 결과, 비정상 세포군에서 가장 흔한 다섯 가지 HPV 유전형은 HPV 16, 53, 58, 56, 33이었고, 정상 세포군에서 가장 흔한 다섯 가지 HPV 유전형은 HPV 16, 53, 58, 70, 18이었다. 이는 유럽 등 외국의 보고에 비해 특징적으로 비정상 세포군에서 HPV 53, 58이 흔하고, HPV 18은 상대적으로 적은 빈도를 보인 것이다.[22] 또 정상 세포학적 소견인 환자에게서도 고위험군에 대한 검출률이 91명(36.8%)으로 매우 높았다(Table 1).

이는 Hong 등[6]의 15.8% 발표보다 큰 차이를 보이고, 세계적인 유병률을 보고한 de Sanjosé 등[1]의 14-25.6%와도 차이를 보이는 것이다. 이렇게 감염률의 차이가 큰 원인에는 첫째로 내원한 환자 중 산부인과의 전문의 소견상 이상소견을 보인 환자에게만 HPV 유전형 검사를 실시한 점과 HPV 유전형검사가 아직은 고가의 검사에 속하므로 HPV 유전형검사를 할 수 있을 경제력의 문제 등으로 선별적으로만 검사를 실시한 점 그리고 과거에 세포병리진단과 조직병리진단에서 HPV에 감염되었으나 치료 또는 수술 등을 통해 현재 세포진 검사에서 정상소견을 보이거나, 과거에 HPV에 감염되었으나 현재 면역반응 등으로 인해 다시 정상소견을 보이는 등의 여러

원인들이 있을 것으로 추측된다. 따라서 이러한 점은 추적조사 등을 통하여 앞으로 더 연구하여야 할 부분으로 생각된다.

또 하나의 특징적인 점은 비정상 세포학적 진단(ASC-US, LSIL, HSIL, SCC)에서 67명(27.1%)인 고위험군 단일감염이 33 명(13.4%)인 고위험군 복합감염보다 더 많은 감염률을 보였다는 점이다. 특히 본 연구 결과 HPV 고위험군 유전형의 복합감염보다는 단일감염이 되었을 경우 여성에게 있어 고등급 병변(HSIL, SCC)으로 발전할 수 있는 가능성과 심각성을 초래할 수 있다는 결과를 보였는데, 이는 복합감염이 지속감염을 유발할 수 있다는 점과 상반되는 결과를 나타낸 것이다.[23]

또한 비정상 세포학적 소견에서 HPV 16과 같은 고위험군을 포함한 HPV감염의 빈도가 HSIL과 SCC 같은 고등급 병변에서는 높고 ASC-US와 같은 저등급 병변에서는 낮았는데, 이는 자궁경부암과 HPV 고위험군의 관계를 시사한다.

HPV 유전형에 대한 유병률(HPV type-specific prevalence)은 정상 및 비정상 세포학적 소견을 갖는 환자들에게 있어 암과의 연관성, 예방백신 등 여러 가지 면에서 중요한 의의가 있다.

HPV 16은 고등급 병변에 가장 많이 존재하고 있었으며, 가장 흔한 HPV 다섯 가지 유전형도 대부분 고위험군이었다. 우리나라의 HPV 감염 유병률을 보고한 Hong 등[6]의 보고에는 정상 세포학적 소견에서 가장 많은 유전형은 HPV 18이었으나, 본 실험에서는 HPV 16이었다. 또한 세계적으로 보고되고 있는 HPV 유전형의 분포는 HPV 16, 18, 45, 31, 33이고, 우리나라의 경우는 정상세포군에서 HPV 18, 53, 70, 16, 52/58, 비정상세포군에서 HPV 16, 58, 18, 52, 56/53인데 반해 특이적으로 강원지역에서는 HPV 18이 가장 흔한 HPV 다섯 가지 유전형에 포함되지 않았고 HPV 52, 53, 56, 58이 흔했다. 이러한 결과는 지역에 따라 HPV의 분포율이 다름을 시사한다고 할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, *et al.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007; 7: 453-9.
2. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, *et al.* Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 796-802.
3. Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. Rev Med Virol 2009; 19: 97-113.
4. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518-27.
5. An HJ, Cho NH, Lee SY, *et al.* Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. Cancer 2003; 97: 1672-80.
6. Hong SR, Kim IS, Kim DW, *et al.* Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in Korean women: a multicenter study. Korean J Pathol 2009; 43: 342-50.
7. Park TC, Kim CJ, Lee KH, *et al.* HPV genotyping in Korean women with cervical neoplasia. Korean J Gynecol Oncol Colposc 2003; 14: 40-8.
8. Hwang TS, Jeong JK, Park M, Han HS, Choi HK, Park TS. Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray. Gynecol Oncol 2003; 90: 51-6.
9. Kim YS, Lee HJ, Lee GG, *et al.* Detection of human papillomavirus type 16 and 18 in cervical specimens by nested polymerase chain reaction. Korean J Clin Pathol 2001; 21: 210-4.
10. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. Int J Cancer 1998; 75: 536-45.
11. Kwon HS, Kim YT, Kim JW, Kim SH. Comparison of oligonucleotide microarray-based test with hybrid capture-based test for detecting carcinogenic HPV in patients with CIN and invasive cervical cancer. Korean J Gynecol Oncol Colposc 2002; 13: 327-35.
12. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 690-8.
13. Agarossi A, Ferrazzi E, Parazzini F, Perno CF, Ghisoni L. Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus infection in women undergoing voluntary cervical cancer screening in Italy. J Med Virol 2009; 81: 529-35.
14. Wells SI, Aronow BJ, Wise TM, Williams SS, Couget JA, Howley PM. Transcriptome signature of irreversible senescence in human papillomavirus-positive cervical cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100: 7093-8.
15. Hutchinson DJ, Klein KC. Human papillomavirus disease and vaccines. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: 2105-12.
16. Berchtold A, Michaud PA, Nardelli-Haefliger D, Surís JC. Vaccination against human papillomavirus in Switzerland: simulation of the impact on infection rates. Int J Public Health 2010; 55: 25-34.
17. Cento V, Ciccozzi M, Ronga L, Perno CF, Ciotti M. Genetic diversity of human papillomavirus type 16 E6, E7, and L1 genes in Italian women with different grades of cervical lesions. J Med Virol 2009; 81: 1627-34.
18. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in wom-

en: a systematic review of randomized controlled trials. CMAJ 2007; 177: 469-79.

19. Lee HS, Kim KM, Kim SM, *et al.* Human papillomavirus genotyping using HPV DNA chip analysis in Korean women. Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 497-501.
20. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer 2003; 88: 63-73.
21. Bae JH, Lee SJ, Kim CJ, *et al.* Human papillomavirus (HPV) type distribution in Korean women: a meta-analysis. J Microbiol Biotechnol 2008; 18: 788-94.
22. Berek JS. Novak's gynecology. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
23. Ho GY, Burk RD, Klein S, *et al.* Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1365-71.