

REVIEW ARTICLE

## 대장내시경 후 대장암: 중간 대장암의 원인과 예방

이종윤, 이종훈

동아대학교병원 소화기내과

### Post-colonoscopy Colorectal Cancer: Causes and Prevention of Interval Colorectal Cancer

Jong Yoon Lee and Jong Hoon Lee

Department of Gastroenterology, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Colorectal cancer (CRC) is the third most commonly diagnosed cancer and the fourth leading cause of cancer death in the worldwide. Colonoscopy is the gold standard for screening and surveillance of CRC. Removing adenomas by colonoscopy has lowered the incidence and mortality of CRC. However, colonoscopy is imperfect for detection of colorectal neoplasia. After a colonoscopy that is negative for malignancy, CRC can be diagnosed. These are termed as post-colonoscopy CRC (PCCRC). The proportion of PCCRC, among all CRC was reported to be 1.8% to 9.0%. It occurred 2.4 times more in the right colon than in the left colon. The causes of PCCRC are missed lesions, incomplete resection, and new lesions. Among these causes, missed lesion and incomplete resection are procedural factors and preventable. Therefore, it is necessary to improve the quality of colonoscopy to minimize the occurrence of PCCRC. (Korean J Gastroenterol 2020;76:314-321)

**Key Words:** Colorectal neoplasms; Colonoscopy

## 서론

세계 암 통계에 따르면 2018년 대장암은 세계에서 세 번째로 흔한 악성 종양이며 암 사망의 네 번째 주요 원인이다.<sup>1</sup> 같은 해 통계청에서 발표한 국내 통계는 발생률이 인구 10만 명당 54.9명으로 57.9명인 위암에 이어 두 번째이며, 사망자 중 특정 원인에 의한 사망을 비율로 나타내는 원인별 사망률에서 대장암의 사망률은 인구 10만 명당 17.1명으로 폐암(34.8명), 간암(20.7명)에 이어 세 번째이다. 10년 전 13.9%였던 것에 비교하여 증가 추세에 있다.<sup>2</sup> 대장에서 선종은 암화 과정을 거쳐 대장암으로 진행하는데, 대장내시경을 이용한 선종 제거로 암화 과정을 차단함으로써 대장암의 발생률과 유병률을 낮추는 것으로 알려져 있다.<sup>3-7</sup> 대장내시경의 대장암 예

방 효과에 대한 최초의 연구인 The National Polyp Study에 따르면 대장내시경으로 폴립을 제거한 미국의 Mayo Clinic, 영국의 St. Mark's, 미국의 National Cancer Institute의 세 코호트군에서 대장암 발생률이 각각 90%, 88%, 76% 감소하였다.<sup>3</sup> 이후 연구들에서 대장암의 발생률뿐 아니라 이로 인한 사망률도 연구에 따라 53-67% 감소시킨다고 보고되었다.<sup>4-7</sup> 이러한 효과로 인하여 대장암의 진단과 예방에 있어 대장내시경은 표준적인 검사로 자리잡고 있다.<sup>8-11</sup> 하지만 이른바 중간 대장암(interval colorectal cancer, 이하 중간암)이라 하여 대장내시경 검사 후 일정 기간 이내에 발생한 대장암에 대한 보고들이 있다.<sup>12,13</sup> 본고에서는 중간암의 원인과 위험인자에 대하여 알아보고 이를 예방하기 위한 방안에 대하여 문헌고찰을 통하여 정리하고자 한다.

Received May 16, 2020. Revised June 8, 2020. Accepted June 18, 2020.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이종훈, 49201, 부산시 서구 대신공원로 26, 동아대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Jong Hoon Lee, Department of Gastroenterology, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea. Tel: +82-51-240-5042, Fax: +82-51-242-5852, E-mail: jh2002@dau.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9018-9454>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 본 론

### 1. 중간암의 정의와 발생 빈도

Haseman 등<sup>14</sup>은 1997년, 20개 병원에서 1988년부터 1993년까지 발견된 941예의 대장암 중 이전 대장내시경에서 발견되지 않았던 대장암이 3년 이내에 진단된 47예를 보고하였다. 대장내시경 검사 후 발견되는 대장암에 대한 후속 연구들에서 대장내시경 후 진단 기간은 연구마다 차이가 있어 36개월에서 120개월로 다양하게 보고되었다(Table 1).<sup>15-27</sup> 용어는 “대장내시경 후 대장암(post-colonoscopy colorectal cancer, PCCRC)”, “간과암(missed cancer)” 등의 표현이 중간암과 혼재되어 사용되었다. 또한 대장암의 선별 검사로 S상 결장경(flexible sigmoidoscopy)이나 분변면역화학검사(fecal immunochemical test)를 시행한 후 발견되는 대장암에 대한 보고들도 있어<sup>28,29</sup> 검사의 종류와 시행 간격에 따라 중간암의 정의가 달라질 수 있었다. 이러한 불일치성으로 인한 혼란을 방지하고자 2015년 World Endoscopy Organization (WEO)에서는 “선별 혹은 추적 검사에서 암이 발견되지 않고 권고되는 다음 검사 이전에 진단되는 대장암”을 중간암으로 정의할 것을 제안하였다.<sup>30</sup> 또한 중간암의 종류를 선별 검사의 종류에 따라 나누어 분변면역화학검사 중간암(fecal immunochemical test interval cancer), S상 결장경 중간암(flexible sigmoidoscopy interval cancer), 대장내시경 중간암(colonoscopy interval cancer)으로 세분화하였다. 2018년 WEO에서는 좀 더 명확한 용어의 합의를 위하여 대장내시경에서 진단되지 않은 암이 이후에 발견되는 대장암을 대장내시경 후 대장암(PCCRC)으로 표현할 것을 권장하였다. 또한 대장내시경 후 대장암 중

에서 하위 그룹을 나누어 권고되는 다음 검사 간격 이전에 진단되는 대장암을 중간암으로, 권고되는 다음 검사 간격 이후에 진단되는 대장암을 비중간암으로 세분화하였다.<sup>31</sup> 본고에서 이후 언급하는 중간암은 WEO 2018년 권고의 대장내시경 후 대장암의 중간암으로 한정하도록 하겠다. 중간암의 검사 간격을 대장내시경 검사 후 권고되는 적절한 추적 검사 시기 내로 정의하면 가이드라인에 따라 차이가 있을 수 있다. 국내 가이드라인은 3개 이상의 선종, 10 mm 이상의 선종, 용모 선종, 고도 선종, 10 mm 이상의 톱니모양 폴립 등은 고위험군으로 3년, 정상 소견이나 저위험 선종은 5년으로 검사 주기를 권고하고 있다.<sup>32</sup> 따라서 중간암의 정의는 대상자마다 다소 차이가 있으나 36-60개월 이내의 기간으로 보는 것이 적절하다.

발생률은 연구에 따라 전체 대장암의 약 1.8-9.0%로 보고되고 있다(Table 1).<sup>15-27</sup> 국내 연구에서는 482명의 대장암 환자 정보를 분석하였을 때 30명(6.2%)이 중간암으로 보고되었다.<sup>26</sup> 대부분의 연구에서 중간암은 우측 대장에서 절반 이상의 높은 비율로 좌측 대장보다 호발하는 것으로 보고되었는데, 중간암을 36개월 이내로 정의한 메타분석에 따르면 우측에서 좌측보다 중간암이 2.4배 더 많이 발생하였다.<sup>33</sup>

### 2. 중간암의 원인

중간암의 원인을 규명하는 것은 매우 어렵다. 암의 성장 속도를 정확하게 측정하기 어렵고, 이미 종료된 대장내시경 검사에서 발견할 수 있었던 병변을 간과한 것인지 확인하기 어려울 뿐 아니라 폴립 절제술이 남은 병변 없이 절제되었는지 불분명한 경우가 많기 때문이다. 하지만 이러한 불확실성을 극복하기

**Table 1.** Retrospective Studies of Post-colonoscopy Colorectal Cancer

| Author                                | Year      | Prevalence <sup>a</sup> | Interval <sup>b</sup> (months) | Country     |
|---------------------------------------|-----------|-------------------------|--------------------------------|-------------|
| Arain et al. (2010) <sup>15</sup>     | 1989-2004 | 4.8 (63/1,323)          | <60                            | USA         |
| Singh et al. (2010) <sup>16</sup>     | 1992-2008 | 7.9 (388/4,833)         | <36                            | Canada      |
| Cooper et al. (2012) <sup>17</sup>    | 1994-2005 | 7.2 (4,192/57,839)      | 6-36                           | USA         |
| Samadder et al. (2014) <sup>18</sup>  | 1995-2009 | 6.0 (159/2,659)         | 6-60                           | USA         |
| Bressler et al. (2007) <sup>19</sup>  | 1997-2002 | 3.4 (430/12,487)        | 6-36                           | Canada      |
| Corley et al. (2014) <sup>20</sup>    | 1998-2010 | 8.2 (712/8,730)         | 6-120                          | USA         |
| Baxter et al. (2011) <sup>21</sup>    | 2000-2005 | 9.0 (1,260/14,064)      | 7-36                           | Canada      |
| Erichsen et al. (2013) <sup>22</sup>  | 2000-2009 | 2.6 (982/38,064)        | 12-60                          | Denmark     |
| Le Clercq et al. (2014) <sup>23</sup> | 2001-2010 | 2.9 (147/5,107)         | <60                            | Netherlands |
| Ferrández et al. (2010) <sup>24</sup> | 2002-2005 | 6.7 (27/386)            | <36                            | Spain       |
| Brenner et al. (2012) <sup>25</sup>   | 2003-2007 | 1.8 (30/1,945)          | 12-120                         | Germany     |
| Kim et al. (2013) <sup>26</sup>       | 2007-2012 | 6.2 (30/482)            | <60                            | Korea       |
| Teixeira et al. (2019) <sup>27</sup>  | 2011-2015 | 3.8 (10/266)            | <120                           | Portugal    |

<sup>a</sup>Percent (number of post-colonoscopy colorectal cancer/number of colorectal cancer); <sup>b</sup>Time interval after colonoscopy used to define post-colonoscopy colorectal cancer.

위한 여러 연구들을 통하여 다음의 세 가지가 중간암이 발생하는 원인을 설명하는데 주요한 가설이 되고 있다(Fig. 1).

#### 1) 간과된 병변(missed lesions)

대장내시경 종료 후 곧바로 재시행된 대장내시경에서 처음에 확인되지 않은 선종을 발견하는 경우를 간과된 선종으로 간주하여 이를 평가하는 선종 간과율에 대한 연구들이 있다. Rex 등<sup>34</sup>에 의하여 1997년 처음 보고된 이러한 연구는 이른바 반복 대장내시경(tandem colonoscopy)이라 하여 같은 날 대장내시경을 연속으로 시행하여 첫 번째 대장내시경에서 발견하지 못한 선종의 비율을 측정하였을 때 선종 간과율이 24%로 확인되었다. 이후 여러 연구에서 선종 간과율이 평가되었는데, 가장 최근 메타분석에 따르면 선종 간과율은 약 26%였으며, 10 mm 이상의 크기, 고도 선종, 용모 선종과 같은 진행성 선종 간과율도 9%나 되었다.<sup>35</sup> 편평한 모양의 선종이 간과되기 쉬운 인자로 분석되었고, 적절하지 않은 장정결, 작은 크기의 선종, 6분 이하의 회수 시간, 경험이 적은 시술자에 의한 검사, 선종의 위치가 우측 대장인 경우 등이 선종 간과와 관련된 인자들로 보고되었다.<sup>36,37</sup> 중간암의 원인을 분석한 연구들에서 대장내시경 후 진단되는 기간이 3년 이내로 짧고, 크기가 작거나 병기가 낮은 경우, 진행성 선종의 내시경적 절제술을 받은 병력이 있다면 절제한 선종의 위치와 진단된 암의 위치가 다른 경우 등은 중간암의 원인이 간과된 병변으로 추정하였다. 이러한 분석에 따라 간과된 병변은 중간암의 주요 원인으로 절반 이상이 이로 인한 것으로 추정되고 있다.<sup>23,38</sup>

#### 2) 불완전한 절제(incomplete resection)

중간암의 또 다른 원인으로 선종의 불완전한 절제가 있다. 2013년에 발표된 CARE study에 따르면 전기 소작을 이용한 폴립 절제 후 약 10.1%에서 절제면에 폴립이 남아 있는 불완전 절제가 확인되었다.<sup>39</sup> 2017년에 발표된 유럽소화기내시경학회(European Society of Gastrointestinal Endoscopy) 가이드라인에서 10 mm 미만의 폴립은 저온 올가미 폴립 절제술을 권고하였고<sup>40</sup> 이러한 방법이 불완전 절제에 미치는 영향에 대한 연구가 이어졌다. Matsuura 등<sup>41</sup>의 연구에서 9 mm 이하 폴립을 저온 올가미 폴립 절제술을 시행하였을 때 불완전 절제율은 3.9%로 산출되었다. 6-10 mm 크기의 폴립에 대한 저온 올가미 폴립 절제술과 고온 올가미 폴립 절제술의 완전 절제율에 대한 전향적 무작위 연구에서는 통계적 유의성을 가지는 차이(저온 올가미: 92.8% vs. 고온 올가미: 96.3%,  $p=0.50$ )가 없었다.<sup>42</sup> 이처럼 10 mm 이하의 작은 폴립은 고온 올가미 폴립 절제술과 저온 올가미 폴립 절제술의 불완전 절제율이 모두 10% 이내로 보고되었다. 하지만 이보다 큰 폴립의 절제에서는 고온 올가미법만으로 절제하게 되며, 앞서 언급한 CARE study에서 15-20 mm 크기의 폴립에 대한 불완전 절제율은 23.3%로 크기가 커짐에 따라 불완전 절제율이 현저히 높아지는 것으로 보고되었다.<sup>39</sup> 이 밖에 편평한 모양, 편평 톱니 선종, 분할 절제(piecemeal resection)가 불완전 절제와 관계된 인자로 분석되었다. 불완전 절제가 얼마나 중간암에 기여하는지를 정확히 측정하기 어려우나 중간암의 원인을 분석한 연구들에서 이전 대장내시경에서 10 mm 이상의 크기, 용모 선종, 고도 선종과 같은 고위험 선종을 절제한 후

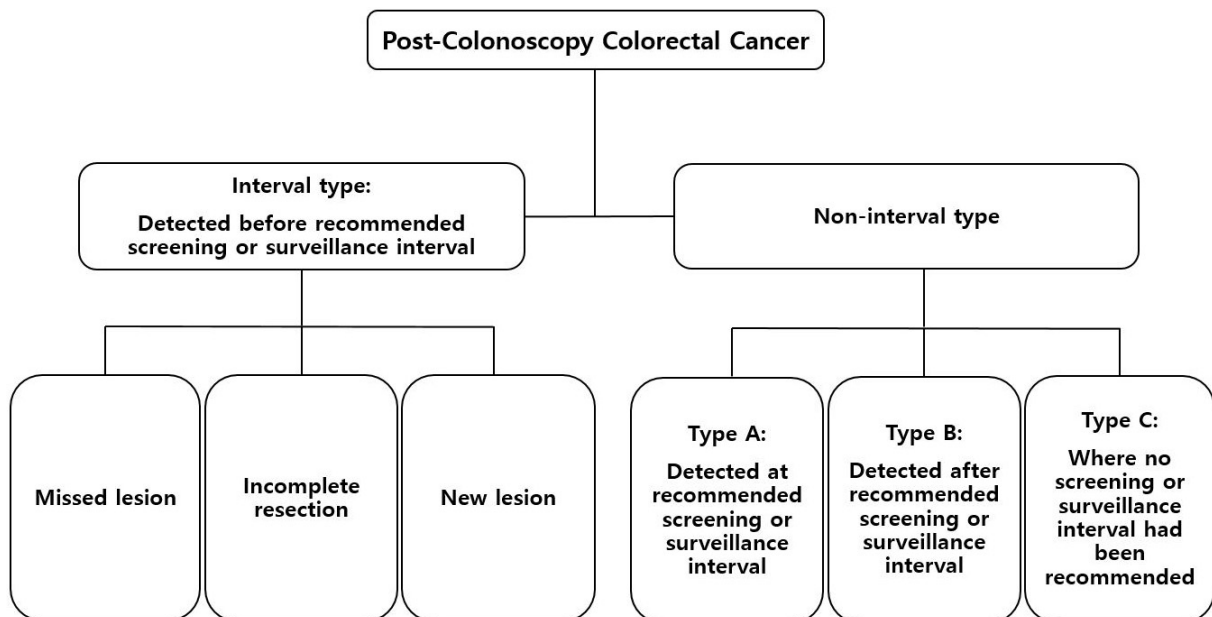


Fig. 1. Subcategories and potential explanations of post-colonoscopy colorectal cancer.

같은 위치에서 중간암이 발생하는 경우를 불완전 절제에 의한 것으로 추정하였다. 이러한 분석에 따라 불완전 절제에 의한 중간암은 대략 20% 이내로 추정되고 있다.<sup>23,38</sup>

### 3) 새로운 병변(new lesions)

선종이 암으로 진행되는 자연 경과를 7.6년에서 24.2년, 증상을 유발하여 암으로 진단되기까지는 10.6년에서 25.8년이라는 보고가 있다.<sup>43</sup> 또 다른 연구에서는 진행성 선종의 암으로의 진행은 매년 2.6%에서 5.6%이고, 비진행성 선종(non-advanced adenoma)이 암으로 진행되는 평생 누적 확률은 30%이지만 75세에서 80세 사이는 2%에 불과하다고 보고되었다.<sup>44</sup> 이처럼 선종의 자연 경과의 추정치는 범위가 넓고 나이에 따라 성장률이 달라, 빠르게 성장하는 종양에 의하여 중간암이 발생할 수 있다는 가능성을 배제할 수 없다. 또한 이러한 성장 속도 차이는 대장암의 암화 경로와도 밀접한 관련이 있을 수 있다. 대장암의 알려진 암화 경로로는 염색체 불안정성(chromosomal instability), 미소위성체 불안정성(microsatellite instability, MSI), CpG island methylator phenotype (CIMP)이 있다. 발생 위치에 따라서는 대장암의 60-70%를 차지하는 주된 경로인 염색체 불안정성이 주로 좌측 대장암에 관여하고, MSI나 CIMP는 우측 대장암과 관련성이 높다.<sup>45-47</sup> 중간암은 MSI가 30.4%로 10.3%의 비중간암(non-interval cancer)보다 높았고,<sup>48</sup> 또 다른 연구에서도 29%로 비중간암 11%보다 유의하게 높았다.<sup>15</sup> 중간암에서 CIMP는 57%로 비중간암 33%보다 유의하게 높았고, BRAF 변이는 중간암에서 28%로 비중간암 19%보다 관련성이 높았지만, KRAS 변이는 중간암에서 12.9%로 비중간암 28.9%보다 유의하게 적은 것으로 보고되었다.<sup>15,49,50</sup> 이처럼 대장암은 한 가지의 암화 경로로 진행하지 않고, 경로마다 호발하는 부위가 다를 뿐만 아니라 중간암과 비중간암의 암화 경로에서도 차이를 가진다. 이러한 분자생물학적 차이에 의하여 빠르게 성장하는 종양이 중간암의 원인이 될 수 있다.<sup>15,51</sup> 하지만 CIMP, MSI 경로와 BRAF 변이는 편평하고 투명하여 간과하기 쉬운 톱니모양 폴립이 암으로 진행하게 하는 톱니모양 경로(serrated pathway)와 관련이 있어<sup>52,53</sup> 빠른 성장 속도가 아니라 간과하기 쉬운 폴립의 특징 때문일 수도 있다. 중간암의 원인을 분석한 연구들에서 이전 대장내시경 검사의 간격이 권고되는 최장 기간에 가까운 3, 4년 이상이고, 진행성 선종을 절제받은 병력이 있다면 진단된 암이 이전에 선종을 절제한 부위와 다른 위치에 있는 경우는 새로운 병변에 의한 것으로 추정하였다. 이러한 분석에 따라 새로운 병변에 의한 중간암은 약 20% 내외 정도로 추정되고 있다.<sup>23,38</sup>

## 3. 중간암의 예방

중간암의 원인 중 간과된 병변과 불완전한 절제는 대장내시경을 수행하는 시술자에 의한 요인이다. 따라서 모든 중간암을 예방할 수 없다 하더라도 시술자 요인에 의한 중간암의 상당수는 양질의 검사와 완전한 폴립 절제를 통하여 예방이 가능하다. 중간암의 발생을 낮추기 위한 대응 방안은 다음의 세 가지로 나누어 볼 수 있다.

### 1) 대장내시경의 질 향상

양질의 대장내시경은 일정 수준 이상의 질 지표를 만족해야 한다. 대장내시경을 평가하는 질 지표들은 장정결, 맹장 삽입률, 선종 발견율, 회수 시간 등이 있다. 각 지표들에 대하여 미국 소화기내시경학회(American Society of Gastrointestinal Endoscopy)와 미국소화기학회(American College of Gastroenterology)의 가이드라인과 위 두 학회에 미국소화기협회(American Gastroenterological Association)가 참여하여 발표하는 U.S. Multi-Society Task Force의 가이드라인 그리고 유럽소화기내시경학회(European Society of Gastrointestinal Endoscopy)의 가이드라인을 중심으로 알아보도록 하겠다.

장정결 점수는 Boston bowel preparation scale, Ottawa scale, Aronchick scale 등의 방법으로 측정한다. 적절한 장정결이란 Boston bowel preparation scale (0-9점) 6점 이상, Ottawa scale (0-14점) 7점 이하, Aronchick scale (excellent, good, fair, poor) fair 이상을 말한다. 부적절한 장정결은 선종 발견율은 낮추고 선종 간과율은 높인다.<sup>54-56</sup> 장정결의 향상을 위해서는 분할 복용을 권장하도록 하고<sup>57-60</sup> 환자에게 복용법을 적절하게 교육함으로써 장정결을 향상시킬 수 있다.<sup>61,62</sup> 고령, 당뇨, 뇌혈관 질환, 입원 환자 등 부적절한 장정결과 관련된 대상자에게는 특히 주의를 기울이도록 해야 한다.<sup>63,64</sup> U.S. Multi-Society Task Force의 가이드라인에서는 적절한 장정결이 전체 검사 건수의 85% 이상<sup>59</sup>, 유럽소화기내시경학회에서는 90% 이상을 유지할 것을 권고한다.<sup>65</sup>

맹장까지 대장내시경을 삽입하였는지 확인하는 것은 우측 결장을 관찰하였는지를 알 수 있는 지표일 뿐만 아니라 대장내시경을 충분히 진입시킬 수 있는 테크닉이 있는지 확인하는 지표가 될 수 있다. 맹장까지 내시경을 진입시키지 못하였다면 대장 전체를 관찰하지 못한 것이며, 병변을 간과할 수 있으므로 중간암과 관련성이 있는 지표로 볼 수 있다. Baxter 등<sup>21</sup>의 보고에 따르면 맹장 삽입률이 80% 미만인 내시경 의사들의 중간암 발병의 교차비(OR)를 1로 하면, 삽입률이 90-94%인 의사들의 근위부 중간암은 0.66, 원위부 중간암은 0.71이었고, 95% 이상의 맹장 삽입률을 보인 의사들의 근위부 중간암은 0.72, 원위부 중간암은 0.73으로 분석되어, 맹장 삽입률의 상승은 근위부와 원위부 모두에서 중간암 발병 위험도를 유의하게

낮추었다( $p=0.03$ ). 미국소화기내시경학회, 미국소화기학회의 가이드라인과 유럽소화기내시경학회의 가이드라인 모두 맹장 삽입률을 90% 이상으로 유지할 것을 권고한다.<sup>65,66</sup>

선종 발견율은 중간암과 관련하여 가장 중요한 질 지표이다. 선종 발견율이 20% 이상인 내시경 의사의 중간암 발병을 위험비(hazard ratio) 1로 하여 비교하였을 때, 각각의 선종 발견율에 따른 중간암 발병은 15.0-19.9% 구간에서 10.94 (95% CI: 1.37-87.01), 11-14.9% 구간에서 10.75 (95% CI: 1.36-85.06), 11% 이하 구간에서 12.50 (95% CI: 1.51-103.43)으로 보고되어, 선종 발견율이 낮은 내시경 의사들의 대장내시경 후 중간암의 발병이 크게 증가하는 것으로 보고되었다.<sup>67</sup> 또 다른 연구에서 선종 발견율을 5분위로 나누고, 선종 발견율이 19.05% 이하로 가장 낮은 그룹의 중간암 발병 위험비를 1로 하였을 때, 선종 발견율이 증가할수록 중간암 발병의 위험비는 낮아져 33.51% 이상으로 선종 발견율이 가장 높은 그룹의 위험비가 0.52 (95% CI: 0.39-0.69)로 큰 차이를 보였다.<sup>20</sup> 또한 우측 결장에 호발하며 간과하기 쉬운 톱니모양 폴립의 발견도 선종 발견율과 연관성이 높아 선종 발견율이 높은 내시경 의사는 톱니모양 폴립 발견율도 높은 것으로 보고되었다.<sup>68</sup> U.S. Multi-Society Task Force에서는 선별 대장내시경에서 평균 선종 발견율 25% 이상(남자 30%, 여자 20%)으로 권고하며,<sup>66,69</sup> 유럽소화기내시경학회에서도 선별 대장내시경에서 25% 이상으로 유지할 것을 권고한다.<sup>65</sup>

맹장부터 항문까지 내시경을 회수하면서 시간을 측정하여 대장내시경의 총 관찰 시간을 확인할 수 있다. Barclay 등<sup>70</sup>의 연구에서 12명의 내시경 의사가 시행한 선별 대장내시경 검사 2,053건을 분석하였을 때, 평균 회수 시간이 6분 이상인 내시경 의사 9명의 선종 발견율은 28.3%였지만 6분 미만인 내시경 의사의 선종 발견율은 11.8%로 회수 시간에 따라 선종 발견율에 유의한 차이를 보였다( $p=0.01$ ). 회수 시간이 직접적으로 중간암에 미치는 영향을 분석한 Shaukat 등<sup>71</sup>의 보고에서는 회수 시간 6분 미만으로 관찰한 검사에서 6분 이상 관찰한 검사보다 중간암이 2.3배 더 많이 발병하는 것으로 보고하였다. 미국소화기내시경학회와 미국소화기학회의 가이드라인과 유럽소화기내시경학회 가이드라인은 모두 평균 회수 시간 6분 이상을 권고하고 있다.<sup>65,66</sup>

## 2) 적절한 폴립 절제술

불완전한 폴립의 절제를 예방하기 위해서는 시술 방법을 적절히 선택하고 술기를 향상시켜야 한다. 크기가 20 mm 이상인 무경성 폴립을 점막절제술로 제거하였을 때 일괄 절제는 16-48%에 불과하므로, 크기가 큰 Paris 분류 0-IIa나 Kudo 분류의 측방발육형 종양은 점막하박리술의 방법을 선택하는 것이 적절하다.<sup>72-75</sup> 또한 악성화 가능성이 있거나 점막하 침범

이 의심되는 경우 반드시 일괄 절제할 수 있도록 해야 하는데, 2017년에 발표된 유럽소화기내시경학회 권고사항에는 10 mm가 넘는 폴립은 협대역영상(narrow band image, NBI)이나 확대내시경과 같은 advanced imaging technique을 이용하여 절제 전에 점막하 침범을 평가하도록 권장하고 있다.<sup>40</sup> 이는 10 mm가 넘는 폴립의 악성 가능성이나 점막하 침범 여부를 확인하여 절제 방법을 적절하게 선택하기 위함이다. NBI를 이용한 NBI International Colorectal Endoscopic (NICE) 분류 등을 활용하거나<sup>76-79</sup> Kudo에 의하여 분류된 pit 패턴을 확대내시경으로 관찰하여<sup>80-83</sup> 깊은 점막하 침범 여부에 대한 병리 결과를 예측해볼 수 있다. 이를 활용한 가상 생검(virtual biopsy)에서 악성으로 예측되는 폴립은 일괄 절제가 가능한 폴립 절제 술기를 선택하거나 불가능하다면 가능한 상급 병원으로의 전원을 고려해야 한다.

## 3) 조영 증강 내시경과 새로운 기술들

조영 증강 내시경과 새로운 기술들이 선종 발견율의 향상이나 선종 간과율의 감소에 기여하는지 확인하는 연구들이 보고되고 있어 이러한 변화가 중간암 발병을 감소시킬 수 있을지 기대하게 한다. 대표적인 조영 증강 내시경인 NBI는 광학 필터를 사용하여, 선택된 짧은 대역 범위( $415\pm30$  nm,  $540\pm30$  nm)의 파장을 조사하여 얻는 영상으로 표면의 미세 구조와 점막을 관찰할 수 있게 한다.<sup>84</sup> 이를 이용한 초기 연구에서는 선종 발견율이나 선종 간과율에 있어 이득이 없다는 보고들이 있었다.<sup>85,86</sup> 하지만 2004년 개발된 이후 15년이 지난 현재, 누적된 연구들의 메타분석에 따르면 백색광 이미지(white light image, WLI)에 비하여 통계적 유의성을 가지는 선종 발견율 향상이 있었다(WLI-선종 발견율: 42.3% vs. NBI-선종 발견율: 45.2%,  $p=0.04$ ).<sup>87</sup> 이 밖에 Third eye, FUSE, EndoRings와 같은 관찰에 용이한 새로운 기술들을 활용하거나 최근 화두가 되고 있는 인공지능을 이용한 연구가 있으나 선종 발견율 향상에 있어 결과가 다소 엇갈린다.<sup>88-91</sup> 또한 조영 증강 내시경과 새로운 기술들이 선종 발견율 향상에 일부 기여한다 하더라도 중간암의 감소에 직접적으로 기여한다는 증거는 아직까지 없어 향후 추가 연구들이 필요할 것이다.

## 결론

대장내시경 검사에서 발견되지 않은 암이 권고되는 다음 검사 전에 발견되는 대장암을 대장내시경 후 대장암의 중간암으로 정의할 수 있다. 국내 가이드라인에 따라 다음 검사 권고 기간을 고위험 선종의 경우 3년, 저위험 선종이나 정상 대장내시경 검사인 경우 5년으로 할 때, 36개월에서 60개월 이내에 새로운 대장암이 진단되는 경우이다. 전체 대장암의

1.8-9.0%로 보고되었고 국내 연구에서도 6.2%로 적지 않게 보고되었다. 우측 대장에서 좌측 대장에서보다 많이 발견되며, 분자생물학적으로 MSI 경로나 CIMP 경로, BRAF 변이와 관련성이 높다. 간과된 병변이나 불완전 절제와 같은 시술자에 의한 요인이 상당 부분을 차지하지만 새로운 병변에 의한 요인도 배제할 수 없다. 시술자에 의한 요인은 양질의 검사로 일정 부분 예방이 가능하므로 대장내시경 검사의 질 향상을 위하여 노력해야 한다. 적절한 장정결을 유지하고 맹장 삽입률을 90% 이상으로 높이도록 하며, 6분 이상의 충분한 회수 시간을 가지고 관찰하여 선종 발견율을 25% 이상으로 높일 수 있도록 해야 한다. 또한 폴립의 절제 술기를 향상시키고, advanced imaging technique 등을 이용하여 악성 가능성이 있거나 점막하 침범이 의심되는 경우는 시술 방법을 적절하게 선택하며, 일괄 절제에 각별한 주의를 기울여야 하겠다.

## REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. Causes of Death Statistics in 2018. [Internet]. Daejeon: KOREAN Statistical Information Service; 2019 Sep 23 [cited 2020 May 8]. Available from: [http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx\\_cd=2770](http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=2770)
3. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-1981.
4. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687-696.
5. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut* 2018;67:291-298.
6. Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA. Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1627-1632.
7. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M, Italian Multicentre Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48:812-815.
8. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005;352:2061-2068.
9. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-1595.
10. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015;64:1637-1649.
11. Jacob BJ, Moineddin R, Sutradhar R, Baxter NN, Urbach DR. Effect of colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: an instrumental variable analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;76:355-364.e1.
12. Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2005;129:34-41.
13. Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006;295:2366-2373.
14. Haseman JH, Lemmel GT, Rahmani EY, Rex DK. Failure of colonoscopy to detect colorectal cancer: evaluation of 47 cases in 20 hospitals. *Gastrointest Endosc* 1997;45:451-455.
15. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, et al. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1189-1195.
16. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2588-2596.
17. Cooper GS, Xu F, Barnholtz Sloan JS, Schluchter MD, Koroukian SM. Prevalence and predictors of interval colorectal cancers in medicare beneficiaries. *Cancer* 2012;118:3044-3052.
18. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM, et al. Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study. *Gastroenterology* 2014;146:950-960.
19. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007;132:96-102.
20. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014;370:1298-1306.
21. Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology* 2011;140:65-72.
22. Erichsen R, Baron JA, Stoffel EM, Laurberg S, Sandler RS, Sørensen HT. Characteristics and survival of interval and sporadic colorectal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1332-1340.
23. le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, et al. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut* 2014;63:957-963.
24. Ferrández A, Navarro M, Díez M, et al. Risk factors for advanced lesions undetected at prior colonoscopy: not always poor preparation. *Endoscopy* 2010;42:1071-1076.
25. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study. *Gut* 2012;61:1576-1582.
26. Kim CJ, Jung YS, Park JH, et al. Prevalence, clinicopathologic characteristics, and predictors of interval colorectal cancers in Korean population. *Intest Res* 2013;11:178-183.
27. Teixeira C, Martins C, Dantas E, et al. Interval colorectal cancer

- after colonoscopy. *Rev Gastroenterol Mex* 2019;84:284-289.
28. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal cancers not detected by screening flexible sigmoidoscopy in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Gastrointest Endosc* 2012;75:612-620.
  29. van Roon AH, Goede SL, van Ballegooijen M, et al. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. *Gut* 2013;62:409-415.
  30. Sanduleanu S, le Clercq CM, Dekker E, et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. *Gut* 2015;64:1257-1267.
  31. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, et al. World endoscopy organization consensus statements on post-colonoscopy and post-imaging colorectal cancer. *Gastroenterology* 2018;155:909-925.e3.
  32. Hong SN, Yang DH, Kim YH, et al. Korean guidelines for post-polypectomy colonoscopic surveillance. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:99-117.
  33. Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1375-1389.
  34. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:24-28.
  35. Zhao S, Wang S, Pan P, et al. Magnitude, risk factors, and factors associated with adenoma miss rate of tandem colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2019;156:1661-1674.e11.
  36. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008;40:284-290.
  37. Xiang L, Zhan Q, Zhao XH, et al. Risk factors associated with missed colorectal flat adenoma: a multicenter retrospective tandem colonoscopy study. *World J Gastroenterol* 2014;20:10927-10937.
  38. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut* 2014;63:949-956.
  39. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013;144:74-80.e1.
  40. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2017;49:270-297.
  41. Matsuura N, Takeuchi Y, Yamashina T, et al. Incomplete resection rate of cold snare polypectomy: a prospective single-arm observational study. *Endoscopy* 2017;49:251-257.
  42. Papastergiou V, Paraskeva KD, Fragaki M, et al. Cold versus hot endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps sized 6-10 mm: a randomized trial. *Endoscopy* 2018;50:403-411.
  43. Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, et al. A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression. *Med Decis Making* 2011;31:530-539.
  44. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Natural history of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 3.6 million participants of screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1043-1051.
  45. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-2460.
  46. Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut* 2011;60:116-129.
  47. Hawkins N, Norrie M, Cheong K, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology* 2002;122:1376-1387.
  48. Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S, et al. Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology* 2006;131:1700-1705.
  49. Shaukat A, Arain M, Thaygarajan B, Bond JH, Sawhney M. Is BRAF mutation associated with interval colorectal cancers? *Dig Dis Sci* 2010;55:2352-2356.
  50. Shaukat A, Arain M, Anway R, Manaktala S, Pohlman L, Thyagarajan B. Is KRAS mutation associated with interval colorectal cancers? *Dig Dis Sci* 2012;57:913-917.
  51. Luo Y, Wong CJ, Kaz AM, et al. Differences in DNA methylation signatures reveal multiple pathways of progression from adenoma to colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014;147:418-429.e8.
  52. Chan AO, Issa JP, Morris JS, Hamilton SR, Rashid A. Concordant CpG island methylation in hyperplastic polyposis. *Am J Pathol* 2002;160:529-536.
  53. Wynter CV, Walsh MD, Higuchi T, Leggett BA, Young J, Jass JR. Methylation patterns define two types of hyperplastic polyp associated with colorectal cancer. *Gut* 2004;53:573-580.
  54. Chokshi RV, Hovis CE, Hollander T, Early DS, Wang JS. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1197-1203.
  55. Chang JY, Moon CM, Lee HJ, et al. Predictive factors for missed adenoma on repeat colonoscopy in patients with suboptimal bowel preparation on initial colonoscopy: a KASID multicenter study. *PLoS One* 2018;13:e0195709.
  56. Kluge MA, Williams JL, Wu CK, et al. Inadequate Boston bowel preparation scale scores predict the risk of missed neoplasia on the next colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018;87:744-751.
  57. Radaelli F, Paggi S, Hassan C, et al. Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening programme. *Gut* 2017;66:270-277.
  58. Martel M, Barkun AN, Menard C, Restellini S, Kherad O, Vanasse A. Split-dose preparations are superior to day-before bowel cleansing regimens: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;149:79-88.
  59. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014;147:903-924.
  60. Hassan C, East J, Radaelli F, et al. Bowel preparation for colono-

- scopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline - update 2019. *Endoscopy* 2019;51:775-794.
61. Spiegel BM, Talley J, Shekelle P, et al. Development and validation of a novel patient educational booklet to enhance colonoscopy preparation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:875-883.
62. Lorenzo-Zúñiga V, Moreno de Vega V, Marín I, Barberá M, Boix J. Improving the quality of colonoscopy bowel preparation using a smart phone application: a randomized trial. *Dig Endosc* 2015;27:590-595.
63. Romero RV, Mahadeva S. Factors influencing quality of bowel preparation for colonoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5:39-46.
64. Hassan C, Fuccio L, Bruno M, et al. A predictive model identifies patients most likely to have inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:501-506.
65. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. *Endoscopy* 2017;49:378-397.
66. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2015;110:72-90.
67. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1795-1803.
68. Zorzi M, Senore C, Da Re F, et al. Detection rate and predictive factors of sessile serrated polyps in an organised colorectal cancer screening programme with immunochemical faecal occult blood test: the EQuiPE study (Evaluating Quality Indicators of the Performance of Endoscopy). *Gut* 2017;66:1233-1240.
69. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2017;86:18-33.
70. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006;355:2533-2541.
71. Shaikat A, Rector TS, Church TR, et al. Longer withdrawal time is associated with a reduced incidence of interval cancer after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2015;149:952-957.
72. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut* 2015;64:57-65.
73. Buchner AM, Guarner-Argente C, Ginsberg GG. Outcomes of EMR of defiant colorectal lesions directed to an endoscopy referral center. *Gastrointest Endosc* 2012;76:255-263.
74. Lee EJ, Lee JB, Lee SH, Youk EG. Endoscopic treatment of large colorectal tumors: comparison of endoscopic mucosal resection, endoscopic mucosal resection-precutting, and endoscopic sub-mucosal dissection. *Surg Endosc* 2012;26:2220-2230.
75. Longcroft-Wheaton G, Duku M, Mead R, Basford P, Bhandari P. Risk stratification system for evaluation of complex polyps can predict outcomes of endoscopic mucosal resection. *Dis Colon Rectum* 2013;56:960-966.
76. Yoshida N, Naito Y, Kugai M, et al. Efficacy of magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement in the diagnosis of colorectal tumors. *J Gastroenterol* 2011;46:65-72.
77. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI expert team. *Dig Endosc* 2016;28: 526-533.
78. Ikematsu H, Matsuda T, Emura F, et al. Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. *BMC Gastroenterol* 2010;10:33.
79. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013;78:625-632.
80. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994;47:880-885.
81. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, et al. Endoscopic morphological anticipation of submucosal invasion in flat and depressed colorectal lesions: clinical implications and subtype analysis of the kudo type V pit pattern using high-magnification-chromoscopic colonoscopy. *Colorectal Dis* 2004;6:369-375.
82. Tobaru T, Mitsuyama K, Tsuruta O, Kawano H, Sata M. Sub-classification of type VI pit patterns in colorectal tumors: relation to the depth of tumor invasion. *Int J Oncol* 2008;33:503-508.
83. Li M, Ali SM, Umm-a-Omarah Gilani S, Liu J, Li YQ, Zuo XL. Kudo's pit pattern classification for colorectal neoplasms: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:12649-12656.
84. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004;9:568-577.
85. Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R. A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates. *Gut* 2008;57: 1406-1412.
86. Paggi S, Radaelli F, Amato A, et al. The impact of narrow band imaging in screening colonoscopy: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1049-1054.
87. Atkinson NSS, Ket S, Bassett P, et al. Narrow-Band Imaging for Detection of Neoplasia at Colonoscopy: A Meta-analysis of Data From Individual Patients in Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology* 2019;157:462-471.
88. Leufkens AM, DeMarco DC, Rastogi A, et al. Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: the TERRACE study. *Gastrointest Endosc* 2011;73: 480-489.
89. Gralnek IM, Siersema PD, Halpern Z, et al. Standard forward-viewing colonoscopy versus full-spectrum endoscopy: an international, multicentre, randomised, tandem colonoscopy trial. *Lancet Oncol* 2014;15:353-360.
90. Dik VK, Gralnek IM, Segol O, et al. Multicenter, randomized, tandem evaluation of EndoRings colonoscopy—results of the CLEVER study. *Endoscopy* 2015;47:1151-1158.
91. Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, et al. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study. *Gut* 2019;68:1813-1819.