

RESEARCH UPDATE

염증성 장질환 환자에서 이형성 불명은 진행성 대장 종양의 위험인자인가?

박재준

연세대학교 의과대학 세브란스병원 소화기내과

Is Indefinite Dysplasia a Risk Factor for Advanced Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease?

Jae Jun Park

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Article: Association between Indefinite Dysplasia and Advanced Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Diseases Undergoing Surveillance (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 Aug 22. [Epub ahead of print])

요약: 대장염 연관 대장 종양에 대한 내시경 감시 검사를 받는 염증성 장질환 환자에서 이형성 불명(indefinite dysplasia or indefinite for dysplasia)의 임상적 중요성에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 저자들은 2001년부터 2017년까지 미국의 3차 의료기관인 마운트 시나이 병원(The Mount Sinai Hospital)에서 8년 이상의 병력 또는 경화성 담도염이 동반되어 대장염 연관 대장 종양 감시 내시경 검사를 시행받은 대장을 침범한 염증성 장질환 환자 492명의 코호트를 기반으로 후향적 연구를 진행하였다. 기존 내시경 검사 당시에 과거 진행성 대장 종양(고도 이형성[high-grade dysplasia] 또는 대장암) 또는 대장 절제술의 병력이 있는 환자는 연구에서 제외하였으며 이형성 진단에는 일관된 조직 분류 체계가 적용되었다.

대상 코호트 환자 중에서 2,149인-년(person-years)의 추적 후 53명(10.8%)이 과거 또는 동반 저도 이형성(low-grade dysplasia) 소견 없이 이형성 불명 진단을 받았다. 이형성 불명을 진단받은 환자는 이형성 불명이 없는 환자에 비하여 진행성 대장 종양(adjusted hazard ratio 6.85; 95% CI, 1.78-26.4)과

대장 종양(adjusted hazard ratio 3.25; 95% CI, 1.50-7.05)의 위험이 의미 있게 증가하였으며 대장 절제술의 위험은 증가하지 않았다($p=0.78$). 이형성 음성, 이형성 불명 또는 저도 이형성 진단 후 추적 내시경에서 확인되는 진행성 대장 종양의 발생 빈도는 각각 환자-년(patient-year)당 0.4%, 3.1% 그리고 8.4%였다.

해설: 대장의 1/3 이상 침범이 있는 염증성 장질환 환자는 유병 기간이 길어질수록 대장암의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다. 염증성 장질환 환자의 대장염 연관 대장암은 대부분 이형성(dysplasia)으로부터 기원하며, 이형성 또는 대장암의 조기 발견 및 치료를 위하여 여러 진료지침에서 내시경 감시를 권고하고 있다.¹⁻⁵

대장염 연관 이형성은 일반적으로 이형성 음성(negative for dysplasia), 이형성 불명(indefinite dysplasia or indefinite for dysplasia), 저도 이형성(low-grade dysplasia), 고도 이형성(high-grade dysplasia)의 네 가지로 분류된다.⁶ 이

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박재준, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소화기내과

Correspondence to: Jae Jun Park, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1993, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: jaejpark@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9974-1658>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

형성 불명은 흔히 심한 염증이 동반되어 있는 상황에서 상피 세포의 재생(regeneration)과 이형성 간의 감별이 어려운 경우의 명명을 위하여 사용된다.⁶ 여러 연구에 의하면 저도 이형성이 진단되면 추후 진행성 대장 종양 발생의 위험이 증가한다고 알려져 있지만, 이형성 불명의 임상적 중요성과 경과에 대해서는 아직 불분명하며 경우에 따라 진행성 종양으로 진행하거나 또는 저절로 없어지는 것으로 알려져 있다.^{7,8}

과거 연구에서 보고되는 이형성 불명의 대장 종양으로의 진행 빈도는 환자-년(patient-year)당 1.0-7.3%로 비교적 넓은 분포를 보이는데,⁹⁻¹⁵ 이는 이들 연구의 적은 대상자수 이외에 경화성 담도염, 장관 염증의 정도, 유병 기간과 같은 교란 변수가 적절히 통제되지 못한 것과 관련되었을 수 있다. 이번 Mahmoud 등¹⁶의 연구에서는 진행성 종양 발생과 관련이 있을 수 있는 이들 교란 변수들에 대하여 적절히 통제하였고, 특히 관찰자 또는 연구들 간에 큰 차이를 보일 수 있는 이형성의 조직학적 진단을 숙련된 소화기 병리 전문의들에 의하여 일관된 Riddell 분류를 기준으로 평가하였다.⁶ 이외에도 이형성 불명 소견이 있는 경우는 없는 경우에 비하여 조기 발견 기간 오류(immortal time bias)가 개입되어 종양 발생의 위험도가 과대평가될 수 있는데, 본 연구에서는 이를 통제하기 위하여 종양 발생 위험도의 다변량 분석에 '시간 변화(time-changing)'를 통제 변수로 포함하였다. 한편, 이번 연구에서 분석된 이형성 불명의 대장 종양 진행 빈도는 환자-년당 7.0%로, 이는 다른 대규모 염증성 장질환 코호트 연구와 유사한(환자-년당 6.1%) 수치이다.¹² 이번 연구에서 이형성 불명의 진단은 진행성 대장 종양 발생의 독립적인 위험인자였으며, 이는 이형성 불명이 없는 환자에 비하여 환자-년당 2.7%의 진행성 종양 발생 위험 증가와 관련이 있었다. 또한, 이형성 불명은 대장 종양의 독립적인 위험인자였지만 대장 절제술의 예측인자는 아니었다.

한편, 이형성 불명으로 진단된 환자 중 43명의 환자에서 추적 검사가 중앙값(median) 1.1년째 시행되었는데, 추적 내시경 검사에서 이형성 불명 또는 대장 종양이 없는 환자는 기준 대장 내시경 검사에서 이형성 불명이 없는 환자와 진행성 종양 발생 위험이 유사하였다(환자-년당 0.5%). 하지만 추적 내시경 검사에서 이형성 불명 또는 대장 종양이 진단된 환자는 기준 대장 내시경 검사에서 저도 선종이 진단된 환자와 진행성 종양의 위험이 유사하였다(환자-년당 9.9%). 이는 이번 연구에서 확인된 또 다른 주목할 만한 결과이며, 먼저 기술된 바와 같이 이형성 불명이 진행성 대장 종양 발생의 독립적인 위험인자임을 고려할 때, 이형성 불명의 첫 추적 검사 간격은 저도 선종인 경우와 유사하게 정할 수 있겠으며, 첫 추적 검사에서 이형성 소견이 없을 때 이후 추적 검사 간격을 늘리는 것이 타당할 수 있음을 시사한다. 향후 이형성 불명

진단 이후의 적절한 추적 검사 간격에 대한 추가 연구가 필요 하겠다.

Mahmoud 등¹⁶의 연구의 제한점으로는 우선 후향 연구라는 점이 있겠으며, 둘째로 기준 내시경 이전에 이형성 불명 또는 저도 선종을 진단받은 환자가 연구에 포함되었는데 이 환자들의 과거 병리 진단이 외부 병원에서 시행되었기 때문에 진단의 신뢰도가 차이를 보였을 수 있다. 하지만 민감도 분석에서 이형성 불명은 과거의 이형성 소견 유무와 상관 없이 대장 종양의 위험 증가와 관련이 있었다. 다음으로는 연구에 포함된 경화성 담도염 환자의 수가 비교적 많았는데, 특히 이형성 불명의 빈도는 경화성 담도염이 동반된 환자에서 높았다. 저자들은 경화성 담도염을 혼란 변수로 통제한 다변량 분석에서 이형성 불명이 대장 종양의 발생 위험 증가와 관련 있음을 제시하였지만 경화성 담도염이 동반되지 않은 환자에서 이형성 불명이 대장 종양의 위험을 증가시키는지 연구에서 확인되지 못하였다. 마지막으로, 이형성 불명의 대장 종양으로의 진행 위험도 신뢰 구간은 넓은 범위를 보이고 있어 결과 해석에 주의가 필요한데, 이는 대장염 연관 대장 종양의 발생 빈도가 비교적 높지 않은 것과 관련이 있다.

결론적으로 대장염 연관 대장 종양에 대한 내시경 감시 검사를 시행받는 염증성 장질환 환자에서 이형성 불명의 진단은 진행성 대장 종양의 독립적인 위험인자였다. 이형성 불명의 진단 정의가 과거 연구마다 다소 차이를 보였기 때문에 이번 연구 결과는 향후 전향적인 연구를 통하여 검증이 필요할 것이다. 아직까지 이형성 불명이 확인된 환자들의 적절한 관리 지침은 확립되지 못하였지만 추후 개발될 염증성 장질환 환자들의 개별 위험도에 따른 이형성 발생 모델(risk-stratification model for dysplasia)과 같은 도구에 이형성 불명 소견이 포함될 것으로 생각되며 이는 좀 더 효과적인 대장염 연관 대장 종양 내시경 감시 체계 확립에 도움이 될 것이다.

REFERENCES

1. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138:746-774.e4.
2. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015; 81:489-501.e26.
3. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee, Shergill AK, Lightdale JR, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1101-1121.e1-e13.
4. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high

- risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666-689.
5. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25.
6. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-968.
7. Löfberg R, Broström O, Karlén P, Tribukait B, Ost A. Colonoscopic surveillance in long-standing total ulcerative colitis—a 15-year follow-up study. *Gastroenterology* 1990;99:1021-1031.
8. Broström O, Löfberg R, Ost A, Reichard H. Cancer surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: a clinical, endoscopic, and histological study. *Gut* 1986;27:1408-1413.
9. van Schaik FD, ten Kate FJ, Offerhaus GJ, et al. Misclassification of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: consequences for progression rates to advanced neoplasia. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1108-1116.
10. Pekow JR, Hetzel JT, Rothe JA, et al. Outcome after surveillance of low-grade and indefinite dysplasia in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1352-1356.
11. Lai KK, Horvath B, Xie H, et al. Risk for colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease and mucosa indefinite for dysplasia. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:378-384.
12. Choi CH, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: an updated overview. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1022-1034.
13. Wen KW, Rabinovitch PS, Wang D, Huang D, Mattis AN, Choi WT. Utility of DNA flow cytometric analysis of paraffin-embedded tissue in the risk stratification and management of 'indefinite for dysplasia' in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2019;13:472-481.
14. Choi WT, Rabinovitch PS, Wang D, Westerhoff M. Outcome of "indefinite for dysplasia" in inflammatory bowel disease: correlation with DNA flow cytometry and other risk factors of colorectal cancer. *Hum Pathol* 2015;46:939-947.
15. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1225-1230.
16. Mahmoud R, Shah SC, Torres J, et al. Association between indefinite dysplasia and advanced neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases undergoing surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 Aug 22. [Epub ahead of print]