

RESEARCH UPDATE

툽니폴립은 대장암의 발생 위험도를 증가시키는가?

김수환^{1,2}, 김지원^{1,2}

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 서울특별시보라매병원 내과²

Do Serrated Polyps Increase the Risk of Colorectal Cancer Development?

Su Hwan Kim^{1,2} and Ji Won Kim^{1,2}

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine¹, SMG-SNU Boramae Medical Center², Seoul, Korea

Article: Increased Risk of Colorectal Cancer Development among Patients with Serrated Polyps (*Gastroenterology* 2015. doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.046. [Epub ahead of print])

요약: 톽니폴립(serrated polyp)은 무경성 톽니샘종/폴립(sessile serrated adenoma/polyp, SSA/P), 전통 톽니샘종(traditional serrated adenoma, TSA), 증식폴립(hyperplastic polyp, HP)으로 구분된다. 무경성 톽니샘종과 전통 톽니샘종은 증식폴립과는 달리, 대장암의 전구 병변으로 알려져 있다. 이 연구¹에서 저자들은 톽니폴립이 진단된 환자에서 대장암 발생의 위험도가 증가되는지 분석했다. 덴마크의 국가 데이터 베이스를 이용하여 대장내시경 검사를 받은 개인을 대상으로 한 환자대조군 연구를 수행했다. 2,045명의 대장암 환자와 8,105명의 대조군을 대상으로 했는데, 각각의 대장암 환자군과 대조군에 대해서 생검이나 폴립 절제가 처음으로 시행되었던 기준 대장내시경 검사 결과를 검색한 후, 증식폴립으로 진단되었던 환자들의 폴립 조직 블록을 수집했다. 수집된 조직 블록은 톽니샘종에 대한 최신 분류법을 이용해서 병리의사에 의해 다시 판정되었다. 폴립 유형에 따른 대장암의 위험도를 나타내는 교차비(OR)와 절대 위험도가 계산되었다. 79명의 대장암 환자와 142명의 대조군의 기준 대장내시경 검사 결과에서 무경성 톽니샘종/폴립이 확인되었다(OR, 3.07). 이형성을 동반한 무경성 톽니샘종/폴립은 대장암의 위험도 OR이 특히 높았다(OR, 4.76). 무경성 톽니샘종/폴립을 가진 여성은 남

성에 비해 대장암의 위험도가 더 높았다(OR, 5.05 vs. 2.18). 근위부 대장에 무경성 톽니샘종/폴립이 있었을 때 대장암의 위험도가 가장 높았다(OR, 12.42). 전통 톽니샘종의 대장암 위험도 OR은 4.84였고, 일반 샘종(conventional adenoma)의 대장암 위험도 OR은 2.51이었으며, 증식폴립의 대장암 위험도 OR은 1.30이었다. 10년 대장암 위험도는 이형성을 동반한 무경성 톽니샘종/폴립이 4.4%, 전통 톽니샘종이 4.5%, 일반 샘종이 2.3%였다. 결론적으로 무경성 톽니샘종/폴립과 전통 톽니샘종을 가진 환자에서 대장암의 위험도는 증가하였으며, 그 위험도는 일반 샘종을 가진 환자와 동등하거나 더 높은 수준으로 나타났다.

해설: 생활습관의 서구화와 함께 최근 국내에서 대장암의 유병률이 급격히 증가하고 있다.^{2,3} 대부분의 대장암은 샘종-암 경로를 통해서 발병하는 것이 잘 알려져 있지만, 약 3분의 1 정도는 비교적 최근에 밝혀진 톽니경로를 통해서 발생하는 것으로 보인다.⁴ 톽니폴립은 선와가 톽니 모양을 보이는 특징이 있는데, 2000년대 중반 이전에는 모든 톽니폴립을 구분 없이 전부 증식폴립으로 불렸으며, 악성화 가능성이 없고 비종양성인 것으로 간주되어 왔다. 하지만 최근에 이들이 이질

© 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 © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김지원, 07061, 서울시 동작구 보라매로 5길 20, 서울특별시보라매병원 내과

Correspondence to: Ji Won Kim, Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, 5-gil 20, Boramae-ro, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea. Tel: +82-2-870-2221, Fax: +82-2-870-3863, E-mail: kjwjor@snu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

적인 그룹인 것으로 알려지게 되었는데, 세계보건기구는 톱니폴립을 3개의 범주로 나누어 무경성 톱니샘종/폴립, 전통 톱니샘종, 증식폴립으로 구분했다. 이들 중에서 무경성 톱니샘종/폴립은 선와 기저부의 확장과 찌그러짐이 관찰되어 증식폴립과 구별되는데, 톱니폴립의 3-22%를 차지한다. 전형적인 무경성 톱니샘종/폴립은 일반 샘종과 달리 세포학적 이형성 소견은 관찰되지 않는다. 이러한 이유로 무경성 톱니샘종 (sessile serrated adenoma, SSA)을 일반 샘종과 구별하기 위해서 무경성 톱니폴립(sessile serrated polyp, SSP)으로 부르기도 하는데, 무경성 톱니샘종과 무경성 톱니폴립은 동의어이다.⁵ 일반적으로 무경성 톱니샘종/폴립은 이형성이 없지만 간혹 이형성을 동반한 무경성 톱니샘종/폴립도 발견되는데, 이는 일반 샘종의 고도 이형성과 유사한 임상적 의미를 가지는 진행성 폴립으로 간주되고 있다.^{5,6} 무경성 톱니샘종/폴립은 종종 과도한 점액을 생산하여, 이 점액이 확장된 선와의 내강을 채우고 폴립의 표면을 덮기 때문에 폴립이 점액으로 덮여있는 경우가 많다.⁶ 그 외에도 무경성 톱니샘종/폴립은 근위부 대장에 위치하는 경우가 많고, 창백한 색조를 띠면서 경계가 종종 불명확한 경우가 많다. 따라서, 무경성 톱니샘종/폴립은 대장내시경 검사에서 발견이 어려워 간과되기 쉽고, 발견되어 폴립 절제를 시행하더라도 불완전 절제의 가능성이 높으며, BRAF 변이, CIMP-H (CpG island methylation phenotype-high) 소견을 흔히 나타내는 등 중간 대장암과의 관련성이 높은 것으로 알려져 있다.^{7,8} 전통 톱니샘종은 톱니폴립 중에서 1% 정도를 차지하는 가장 드문 유형으로, 주로 원위부 대장에서 발견되고 용기된 형태를 보이므로 대장내시경을 통한 진단이 어렵지 않지만, 대장암의 위험도가 높은 것으로 알려져 있다. 톱니폴립에 대한 종적 연구가 몇 개 있었지만, 대장암 증례가 적게 포함되거나 단기간의 추적기간으로 인해 제한적인 결과만 제시되었으며, 장기간의 임상 경과에 대한 근거는 부족하다.^{9,10}

저자들은 1977년부터 2009년까지 대장내시경 검사를 받은 사람들에게 대한 국가 데이터베이스를 이용해서 환자대조군 연구를 수행했는데, 모든 검사조직이 파라핀 블록으로 보관되어 있어 이들 중 증식폴립으로 진단된 증례들을 병리의사들이 다시 판독해서 새로운 톱니폴립 진단기준에 따라 다시 분류한 후 톱니폴립과 대장암 발생과의 관계를 분석했다.¹ 대장내시경 검사를 받은 경력이 있고 대장암으로 진단받은 2,060명을 환자군으로, 그리고 대장암이 없는 8,237명을 대조군으로 설정했다. 이들 중에서 폴립이 발견된 첫 대장내시경 검사 때 증식폴립이 진단되었던 경우는 총 927명이었다. 조직 생검 또는 폴립 절제를 시행한 조직의 파라핀 블록 확보가 불가능했거나 조직표본의 상태가 불량한 경우는 연구에서 제외되어, 2,045명의 대장암 환자와 8,105명의 대조군이 최종 분석에

포함되었다. 병리소견 판독을 통한 재분류 결과, 증식폴립으로 진단되었던 876명 중에서 252명(28.8%)은 무경성 톱니샘종/폴립 또는 전통 톱니샘종으로 진단되었고 218명(24.9%)은 분류가 불가능했다. 2,045명의 대장암 환자군 중에서 79명(3.9%), 그리고 8,105명의 대조군 중에서 142명(1.8%)이 조직 생검 또는 폴립 절제의 표본이 있는 첫 대장내시경에서 무경성 톱니샘종/폴립을 갖고 있었음이 확인되었다(OR, 3.07; 95% CI, 2.30-4.10). 이형성을 동반한 무경성 톱니샘종/폴립(OR, 4.76; 95% CI, 2.59-8.73)은 이형성을 동반하지 않은 무경성 톱니샘종/폴립(OR, 2.75; 95% CI, 1.99-3.80)보다 OR이 더 높았다. 특히 일반 샘종을 동반하지 않았을 때, 무경성 톱니샘종/폴립을 가진 여성(OR, 5.05; 95% CI, 3.05-8.37)은 남성(OR, 2.18; 95% CI, 1.24-3.82)에 비해 대장암의 위험도가 더 높았다($p=0.02$). 하지만, 일반 샘종이나 증식폴립의 경우에는 성별에 따른 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다. 폴립의 위치에 따라 분석했을 때, 근위부 대장에 무경성 톱니샘종/폴립이 있었을 경우 대장암의 위험도가 현저히 높았다(OR, 12.42; 95% CI, 4.88-31.58). 대장암의 위치에 따라 분석했을 때 근위부 대장암이 무경성 톱니샘종/폴립과 밀접한 관련성을 보였는데(OR, 4.78; 95% CI, 3.12-7.32), 이형성을 동반한 무경성 톱니샘종/폴립의 경우에는 더욱 밀접한 관련성이 확인되었다(OR, 8.90; 95% CI, 4.75-16.65). 전통 톱니샘종의 대장암 위험도 OR은 4.84 (95% CI, 2.36-9.93)였고, 일반 샘종의 대장암 위험도 OR은 2.51 (95% CI, 2.25-2.80)이었으며, 증식폴립의 대장암 위험도 OR은 1.30 (95% CI, 0.96-1.77)이었다. 10년 대장암 위험도 추정치는 이형성을 동반하지 않은 무경성 톱니샘종/폴립 2.6%, 이형성을 동반한 무경성 톱니샘종/폴립 4.4%, 전통 톱니샘종 4.5%, 일반 샘종 2.3%로 계산되었다.

Erichsen 등¹에 의해 시행된 이 연구는 톱니폴립의 유형에 따른 대장암의 위험도를 정량화해서 제시한 첫 연구이며, 톱니폴립에 대해서 인구 기반으로 종적인 연구를 통해 근거를 제시했다는 점에서 의의가 있다. 무경성 톱니샘종/폴립은 대장암의 전구 병변으로 간주되었지만 그 위험도의 크기는 잘 정량화되지 않았고, 무경성 톱니샘종/폴립에 이형성이 동반되었을 경우에 위험도가 얼마나 더 높아지는지에 대해서도 제대로 된 연구가 이제껏 없는 실정이었다. 우리나라에서 2012년 발표된 폴립 절제 후 추적 대장내시경검사 가이드라인에서는 기존 대장내시경 검사에서 10 mm 이상의 톱니폴립이 발견되어 절제한 환자는 추적 대장내시경 검사에서 진행 신생물의 발생 위험이 증가하므로 폴립 절제 후 3년에 추적 대장내시경 검사를 시행할 것을 권고했지만, 이형성을 동반한 무경성 톱니샘종/폴립에 대한 내용은 제시되지 않았다.¹¹ 이 논문¹은 톱니폴립 진단 후 감시 대장내시경 검사의 간격을 정하는 데

도움이 되는 중요한 결과를 제시했다는 의의가 있다. 무경성 톱니샘종/폴립 환자의 대장암 위험도가 일반 샘종만큼 높다는 것을 보여주었고, 추적 대장내시경 검사에 대한 권고안이 일반 샘종과 유사한 수준이어야 함을 시사했다. 또한, 이형성을 동반한 무경성 톱니샘종/폴립이나 전통 톱니샘종에 대해서는 더 빠른 시간 내에 추적 대장내시경 검사가 필요할 수 있음을 시사했다.

이 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 폴립의 개수, 크기에 대한 정보가 없고, 조직 생검을 했는지 폴립 절제를 했는지 여부가 구별되지 않았으며, 폴립 절제술을 시행한 경우에도 완전 절제 여부에 대한 정보가 부족하였다. 톱니폴립의 조직학적 진단을 슬라이드 1개로만 시행했으므로 톱니폴립 유형에 대한 재판독에서 착오가 발생했을 가능성도 배제할 수 없고, microsatellite instability, CIMP, BRAF 변이와 같은 분자생물학적 분석도 시행되지 않았다. 대장내시경 검사를 시행한 이유, 대장암의 가족력과 흡연력, 그리고 폴립 발견과 밀접한 관련이 있는 장 정결도에 대한 정보도 없었다.

결론으로 이 연구는 연구 기반으로 시행된 대규모 연구결과를 통해서, (특히 이형성을 동반한) 무경성 톱니샘종/폴립, 전통 톱니샘종이 일반 샘종과 동등하거나 더 높은 수준의 대장암 위험도와 관련이 있으며, 이들 병변을 가진 환자들에 대해서 병변의 완전한 절제와 철저한 추적 검사를 하도록 권고한 기존의 추적 검사 가이드라인들을 뒷받침하는 결과들을 보여주고 있다. 향후 폴립의 크기, 개수, 완전절제 여부 등에 대한 추가적인 정보를 포함한 대규모 연구가 수행된다면, 톱니폴립과 관련된 대장암의 위험도 및 이에 따른 추적 검사 간격에 대해 더욱 상세한 기준을 제시할 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, et al. Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps. *Gastroenterology* 2015. doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.046. [Epub ahead of print]
2. Cha JM. Colonoscopy quality is the answer for the emerging issue of interval cancer. *Intest Res* 2014;12:110-116.
3. Park SH, Song CW, Kim YB, et al. Clinicopathological characteristics of colon cancer diagnosed at primary health care institutions. *Intest Res* 2014;12:131-138.
4. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011;42:1-10.
5. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR; United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844-857.
6. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012 107:1315-1329; quiz 1314, 1330.
7. Pohl H, Robertson DJ. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:858-864.
8. 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.
9. Lu FI, van Niekerk de W, Owen D, Tha SP, Turbin DA, Webber DL. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:927-934.
10. Holme Ø, Bretthauer M, Eide TJ, et al. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut* 2015;64:929-936.
11. Yang DH, Hong SN, Kim YH, et al; Multi-Society Task Force for Development of Guidelines for Colorectal Polyp Screening, Surveillance and Management. Korean guidelines for post-polypectomy colonoscopic surveillance. *Intest Res* 2012;10:89-109.