

대장암 선별검사 권고안

성균관대학교 의과대학 내과학교실

박 동 일

The Guideline for Colorectal Cancer Screening

Dong Il Park

Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Colorectal cancer is the 2nd most common cancer in men, and the 3rd most common cancer in women in Korea. This incidence has been increasing steadily since the data analysis began in 1999. Guidelines from many countries including Korea recommend annual or biennial fecal occult blood test as a national colorectal cancer screening program, however, colonoscopy, stool DNA test, double contrast barium enema, and sigmoidoscopy are recommended in some countries. I will summarize the Korean National Screening Guideline for colorectal cancer revised by multi-society expert committee in Korea last year. They recommend annual or biennial fecal immunochemical test between 45 and 80 year-old asymptomatic average risk people. Selective use of colonoscopy is recommended, taking into consideration of individual preference and the risk of colorectal cancer. There is no evidence for the risks or benefits of double contrast barium enema or computed tomographic colonography for colorectal cancer screening.

Key Words: Colorectal neoplasms, Screening, Guideline, Occult blood, Colonoscopy

서 론

2014년에 발표된 중앙암등록본부 암등록자료에 의하면 2012년에 대장암은 전체 암 중 남자에서는 두 번째, 여자에서는 세 번째로 호발하며, 자료 분석이 시작된 1999년 이후 지속적으로 발생률이 증가하고 있다.¹ 미국을 비롯한 많은 나라에서 분변잠혈검사, 대변DNA검사, 이중조영바륨관장술(double contrast barium enema), S결장경검사, 대장내시경검사 등 다양한 검사법을 대장암 선별검사로 권고하고 있지만, 실제 국가단위로 시행하는 선별검사에서는 50세 이상에서 매년 혹은 2년마다 하는 분변잠혈검사를 채택하고 있고, 국내에서는 2002년에 50세 이상에서 대장내시경 검사를 시행하라

는 대장암 검진 권고안이 국립암센터를 중심으로 처음 발표되었지만, 실제 대장암 검진사업은 2004년부터 국가암검진 프로그램의 일환으로 만 50세 이상 남녀에게 매년 분변잠혈 검사를 시행하는 것으로 시작되어 현재까지 그 프로그램이 지속되고 있다.

본 원고에서는 2015년 국내의 다학제 전문가들로 구성된 대장암 검진 권고안 개정 위원회에서 개정된 근거중심의 대장암 검진 권고안²을 간략히 소개하고, 개정과정에서 쟁점이 되었던 문제점과 향후 보완해야 할 사항을 점검해 보겠다.

본 론

1. 개발 방법

2002년 국립암센터를 중심으로 개발된 대장암 검진 권고안은 근거중심의 권고안은 아니었고, 그 후 대장암 검진 효과에 대한 새로운 연구 결과들이 국내외에서 발표되어, 이를 반영한 근거 중심의 대장암 검진 권고안 개정 작업의 필요성이

Received: May 27, 2016, Accepted: June 7, 2016
Corresponding author: **Dong Il Park**, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel: +82-2-2001-2059, Fax: +82-2-2001-2049
E-mail: diksmc.park@samsung.com

대두되었다. 따라서 2015년에 근거중심의 대장암 검진 권고안을 개발하기 위하여 대한소화기학회, 대한대장항문학회, 대한소화기내시경학회, 대한영상의학학회, 대한병리학학회, 대한진단검사의학회, 대한예방의학학회, 대한가정의학과학회와 국립암센터가 추천한 전문가들로 구성된 ‘대장암 검진 권고안 개정 위원회(이하 위원회)’가 구성되어 대장암 권고안 개발의 핵심질문과 범위를 도출하였는데, 대상은 무증상성인으로, 검사법은 분변잠혈검사, 대장내시경검사, 컴퓨터단층촬영 대장조영술(computed tomography colonography, CT colonography)과 이중조영바륨관장술로 제한하였으며, 근거수준 평가와 검사의 이득과 위해 비교를 바탕으로 권고 여부를 결정하였다. 각 검사방법에 따른 이득과 위해, 검사주기, 대상 연령을 핵심질문으로 선정한 후 핵심질문별로 기존의 대장암 검진 가이드라인을 검색한 후 임상진료지침 질평가 도구인 AGREE II로 평가하여 근거에 기반하여 개발한 총 5개의 우수 가이드라인을 최종 선정 후 그 근거를 수용하였고, 가이드라인 개발 이후에 발표된 최신 문헌을 추가로 검토하여 근거수준을 GRADE로 재평가 후 권고안 개발에 이용하였다. 대장암 검진의 효과 및 위해 평가와 관련된 기존 지침과 문헌에 포함된 결과변수 중 11가지를 선택하고 각 변수의 중요도를 1-9점으로 결정하였다(Table 1). 대장암 검진의 최종 근거등급은 GRADE로 평가된 권고수준, 위원회가 평가한 검진으로 인한 이득의 크기 평가 결과를 참고하여 국가암검진 권고안 재개정 실무위원회에서 결정하였다.

2. 대장암 검진 권고안과 권고등급

GRADE 평가 결과 대장내시경 선별검사의 이득에 관한

Table 1. Assessment of the relative importance of outcomes of colorectal cancer screening

Outcomes	Rating scale	Level of importance
Benefits		
Mortality reduction of CRC	9	Critical
All-cause mortality reduction	7	Critical
Early detection of CRC	8	Critical
Harms		
False positive rate	4	Important
False negative rate	7	Critical
Interval cancer rate	6	Important
Major complications	8	Critical
Minor complications	3	Not important
Procedure related death	9	Critical
Radiation exposure	3	Not important

CRC, colorectal cancer

근거수준은 대장암사망을 감소 “중등도(moderate)”, 대장암 발생률 감소 “중등도”, 대장암 조기 발견을 증가 “매우 낮음(very low)”으로 각각 확인되었으며, 무증상 성인에서 대장내시경선별검사로 대장암 특이 사망률을 낮춤을 보고한 4개의 연구³⁶와 대장암 발생률을 낮춤을 보고한 8개의 연구⁴¹¹에 대한 GRADE 평가 결과와 메타분석 결과에 따라 대장내시경 선별검사의 이득의 근거수준은 “중등도”로 결정되었다. 대장내시경 선별검사에서 발생할 수 있는 중대한 합병증의 발생률은 0-0.47%였으며, 이 중 천공은 0-0.04%, 출혈은 0-0.27%, 심혈관계 이상은 0-0.1%, 검사와 관련된 사망률은 0-0.06%, 중간암은 4.6-5.4%로 보고되어 모두 “낮음”으로 평가되었다.^{12,22} 따라서 대장내시경 선별검사의 이득의 근거수준은 중등도, 위해의 근거수준은 낮음, 검사로 인한 이득의 크기는 작음(small)으로 평가되어 ‘무증상 성인에 대한 선별검사로써 대장내시경 검사는 개인별 위험도에 대한 임상적 판단과 수검자의 선호도를 고려하여 선택적으로 시행할 것을 권고한다(권고등급 C)’로 결정하였다.

대장암 선별검사로써 분변잠혈검사의 이득에 관한 근거수준은 각각 대장암사망률과 전체사망률 감소는 “높음”, 대장암 조기 발견을 증가는 “높음”, 대장암 발생률 감소는 “낮음”으로 결정하였고, 이들 변수 중에서 대장암사망률과 전체사망률을 근거평가의 중요한 결과변수로 선정 후 두 항목의 근거수준을 고려하여 위원회 전원찬성으로 근거수준을 “높음”으로 결정하였다.^{23,30} 대상연령 결정은 최종 선택된 5개의 임상진료지침 중 2개에서 선택한 50세 이상인 안과 5개의 무작위 대조시험에서 연구 대상으로 하였던 연령의 최소/최대값인 45-80세의 두 가지 안을 대상으로 논의를 진행하였고, 국내 연령대별 대장암 발생률을 고려하여 위원회 전원찬성으로 45-80세로 결정하였다. 국내에서는 분변잠혈검사 중 면역화학 검사법만을 사용하기 때문에 면역화학 분변잠혈검사법으로 시행된 2개의 전향적 코호트연구와 3개의 관찰연구에 근거한 분변잠혈검사의 대장암 선별에 대한 위양성률은 2.2-12.8%, 위음성률은 21.4-50%로 다양하였고, 무작위대조시험이 없어 근거수준을 “매우 낮음”으로 결정하였다.³¹⁻³⁵ 면역화학 분변잠혈검사는 대장암 사망률을 유의하게 감소시켰지만 전체사망률을 감소시키진 못했고, 결과변수 중 중요도가 높은 위음성률이 21.4-50%로 높아 대장암을 놓칠 가능성이 있어 선별검사로써의 이득과 위해의 비교 결과 이득의 크기를 “중등도”로 결정하였다. 대장암 선별검사로써 분변잠혈검사의 근거수준 평가와 이득과 위해의 비교를 바탕으로 ‘45-80세 무증상 성인을 대상으로 1-2년마다 분변잠혈검사를 기본적인 대장

암 선별검사로 시행하는 것을 권고한다(권고등급 B)로 결정하였다.

이중조영바륨관장술은 합병증과 사망률은 각각 0.01%와 0.018%로 매우 낮았지만,³⁶ 대장암 선별검사에서 대장암특이 사망률 또는 전체사망률을 낮춘다는 결과는 확인할 수 없어 ‘무증상 성인에 대한 이중조영바륨관장술의 이득과 위해의 크기를 비교 평가할만한 근거가 불충분함(권고등급 I)’으로 결정하였다. CT 대장조영술도 천공 등의 합병증은 매우 낮았으나,³⁷ 선별검사로 대장암특이사망률 또는 전체사망률을 낮춘다는 연구 결과는 확인할 수 없어 ‘무증상 성인에 대한 CT 대장조영술의 이득과 위해의 크기를 비교 평가할 만한 근거가 불충분함(권고 등급 I)’으로 결정하였다.

3. 현 개정안의 문제점과 보완해야 할 사항

국가 대장암검진 프로그램에서 사용하는 면역화학 분변잠혈검사법은 정성법과 정량법이 있는데, 정량법이 정성법에 비해 기능이 우수하고, cut-off치를 검진의 목적이나 대상집단의 특성에 맞게 자유롭게 조절할 수 있어 우선적으로 권고되어야 한다. 또한 검체 채취방법 및 보관, 운송 과정 등에 따라 결과에 차이를 보일 수 있고, 일부 검진기관에서 100%에 가까운 양성률을 보고하는 경우도 있어 검사의 질관리를 위해 수검자, 검사자, 제조회사 및 국가기관 모두의 지속적인 질 향상 노력이 필요하다.

이번 개정 작업 중 가장 많은 고민과 토의가 이루어진 부분은 선별대장 내시경 검사를 허용할 것이냐에 대한 것이었다. 대장내시경검사는 이미 기존 국내외 많은 지침에서 대장암 검진을 위한 우선적인 선별검사로 추천되고 있고, 실제 임상 의사 및 수검자의 선호도가 높은 검사로 선별대장 내시경검사를 통해 대장암 발생률과 사망률을 감소시키는 큰 이득에 대해선 이견이 없었으나 천공, 출혈, 심혈관계 합병증, 사망 등의 중대한 합병증 발생할 수 있는 침습적인 검사이고, 대장내시경 검사 중 병변을 간과하여 발생하는 중간암의 위험성 또한 중대한 위해로 판단되어 이득과 위해를 비교할 수 있는 정량화된 자료를 마련하는 과정이 우선되어야 하며, 이러한 자료를 바탕으로 보다 객관적이고 합리적인 결론을 도출해야 한다는 의견이 좀 더 강했다. 이를 위해 안전하고 편리한 검사 전 장정결법, 맹장삽입률, 충분한 관찰시간, 선종발견을 등 적절한 질관리를 위한 검사 전, 검사 중, 검사 후 관리지침의 마련 등을 포함한 국내 실정에 맞는 질관리 지표의 개발 필요성도 제기되었으며, 이와 함께 국가에서 시행하는 검진과 관련되어 중대한 합병증이 발생한 경우 누가 주도적으로

책임을 지고, 어떻게 대처할 것인가에 대한 고민과 사회적인 합의도 필요할 것으로 생각된다.

단지 연령에만 근거한 현재의 권고안은 너무 단순하여 효율성이 낮을 수 있기 때문에 대장암 가족력, 성별, 흡연, 비만, 대사증후군 등 좀 더 다양한 위험인자를 고려하는 개별적인 접근법이 대장암 검진의 효율을 더욱 높일 수 있어 이러한 접근법에 대한 고려가 필요하고, 최근 급격히 증가하고 있는 50세 미만 연령에서 발생하는 대장암에 대한 대책 또한 필요하다.

결론

대장암 검진 권고안 개정위원회는 지금까지 발표된 대장암검진 관련 국내외 임상지침 및 최신 문헌 검색을 통한 체계적 근거 평가를 통해 근거중심의 대장암 검진 개정 권고안을 제시하였다. 또한 우선 권고되는 면역화학 분변잠혈검사의 질관리 필요성과 대장내시경검사의 이득과 위해를 평가할 수 있는 정량화된 자료의 필요성, 국내 실정에 맞는 질관리 지표의 개발, 좀 더 다양한 위험인자를 고려하는 개별적인 접근법의 필요성 등을 지적하였다.

색인단어: 대장암, 선별검사, 가이드라인, 분변잠혈검사, 대장내시경

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat* 2015;47:127-141.
2. Sohn DK, Kim MJ, Park Y, et al. The Korean guideline for colorectal cancer screening. *J Korean Med Assoc* 2015;58:420-432.
3. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.
4. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:770-775.
5. Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, Hunold F, Bauerfeind P, Marbet UA. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. *Gastrointest Endosc* 2012;76:110-117.
6. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369:1095-1105.
7. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T, Hoffmeister M. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 2006;55:1145-1150.

8. Cotterchio M, Manno M, Klar N, McLaughlin J, Gallinger S. Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry. *Cancer Causes Control* 2005;16:865-875.
9. Singh H, Nugent Z, Mahmud SM, Demers AA, Bernstein CN. Predictors of colorectal cancer after negative colonoscopy: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:663-673.
10. 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.
11. 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.
12. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006;355:1863-1872.
13. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeier A, Von Stillfried D, Schmiegel W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012;142:1460-1467.
14. Senore C, Ederle A, Fantin A, et al. Acceptability and side-effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting. *J Med Screen* 2011;18:128-134.
15. Rutter CM, Johnson E, Miglioretti DL, Mandelson MT, Inadomi J, Buist DS. Adverse events after screening and follow-up colonoscopy. *Cancer Causes Control* 2012;23:289-296.
16. Khalid-de Bakker CA, Jonkers DM, Hameeteman W, de Ridder RJ, Masclee AA, Stockbrugger RW. Cardiopulmonary events during primary colonoscopy screening in an average risk population. *Neth J Med* 2011;69:186-191.
17. Levin TR, Zhao W, Conell C, et al. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med* 2006;145:880-886.
18. Lee YC, Wang HP, Chiu HM, et al. Factors determining post-colonoscopy abdominal pain: prospective study of screening colonoscopy in 1000 subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1575-1580.
19. Nelson DB, McQuaid KR, Bond JH, Lieberman DA, Weiss DG, Johnston TK. Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;55:307-314.
20. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study. *Gut* 2012;61:1576-1582.
21. Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1259-1264.
22. 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.
23. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Minnesota Colon Cancer Control Study. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365-1371.
24. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-1471.
25. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-437.
26. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29-32.
27. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002;50:840-844.
28. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:846-851.
29. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 2008;95:1029-1036.
30. Whynes DK, Mangham CM, Balfour TW, Scholefield JH. Analysis of deaths occurring within the Nottingham trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* 2010;59:1088-1093.
31. Nakama H, Kamijo N, Abdul Fattah AS, Zhang B. Validity of immunological faecal occult blood screening for colorectal cancer: a follow up study. *J Med Screen* 1996;3:63-65.
32. Liu HH, Huang TW, Chen HL, Wang TH, Lin JT. Clinicopathologic significance of immunohistochemical fecal occult blood test in subjects receiving bidirectional endoscopy. *Hepatology* 2003;37:1390-1392.
33. Nakazato M, Yamano H, Matsushita H, et al. Immunologic fecal occult blood test for colorectal cancer screening. *Japan Med Assoc J* 2006;49:203-207.
34. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. Sensitivity of immunohistochemical fecal occult blood test to small colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2259-2264.
35. Chiu HM, Lee YC, Tu CH, et al. Association between early stage colon neoplasms and false-negative results from the fecal immunochemical test. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:832-838.
36. Blakeborough A, Sheridan MB, Chapman AH. Complications of barium enema examinations: a survey of UK Consultant Radiologists 1992 to 1994. *Clin Radiol* 1997;52:142-148.
37. Sosna J, Blachar A, Amitai M, et al. Colonic perforation at CT colonography: assessment of risk in a multicenter large cohort. *Radiology* 2006;239:457-463.