Korean J Gastroenterol Vol. 59 No. 2, 99-117
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2012.59.2.99

SPECIAL REVIEW

KJG

폴립절제 후 추적대장내시경검사 가이드라인

홍성노[1], 양동훈[2], 김영호[3], 홍성필[4], 신성재[5], 김성은[6], 이보인[7], 이석호[8], 박동일[3], 김현수[9], 양석균[2], 김효종[10], 김세형[11], 김현정[12]; 다학회기반 대장폴립 진료 가이드라인 개발 실무위원회

건국대학교 의학전문대학원[1], 울산대학교 의과대학[2], 성균관대학교 의과대학[3], 연세대학교 의과대학[4], 아주대학교 의과대학[5], 이화여자대학교 의학전문대학원[6], 가톨릭대학교 의과대학[7], 순천향대학교 의과대학[8], 연세대학교 원주의과대학[9], 경희대학교 의과대학[10] 내과학교실, 서울대학교 의과대학 영상의학교실[11], 고려대학교 의과대학 예방의학교실[12]

Korean Guidelines for Post-polypectomy Colonoscopic Surveillance

Sung Noh Hong[1], Dong-Hoon Yang[2], Young-Ho Kim[3], Sung Pil Hong[4], Sung Jae Shin[5], Seong-Eun Kim[6], Bo In Lee[7], Suck-Ho Lee[8], Dong Il Park[3], Hyun-Soo Kim[9], Suk-Kyun Yang[2], Hyo Jong Kim[10], Se Hyung Kim[11], Hyun Jung Kim[12]; Multi-Society Task Force for Development of Guidelines for Colorectal Polyp Screening, Surveillance and Management

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine[1], Seoul, University of Ulsan College of Medicine[2], Seoul, Sungkyunkwan University School of Medicine[3], Seoul, Yonsei University College of Medicine[4], Seoul, Ajou University School of Medicine[5], Suwon, Ewha Womans University School of Medicine[6], Seoul, The Catholic University of Korea College of Medicine[7], Seoul, Soonchunhyang University College of Medicine[8], Cheonan, Yonsei University, Wonju College of Medicine[9], Wonju, Kyunghee University College of Medicine[10], Seoul, Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine[11], Seoul, Department of Preventive Medicine, Korea University College of Medicine[12], Seoul, Korea

Post-polypectomy surveillance has become a major indication for colonoscopy as a result of increased use of screening colonoscopy in Korea. However, because the medical resource is limited, and the first screening colonoscopy produces the greatest effect on reducing the incidence and mortality of colorectal cancer, there is a need to increase the efficiency of postpolypectomy surveillance. In the present report, a careful analytic approach was used to address all available evidences to delineate the predictors for advanced neoplasia at surveillance colonoscopy. Based on the results of review of the evidences, we elucidated the high risk findings of the index colonoscopy as follows: 1) 3 or more adenomas, 2) any adenoma larger than 10 mm, 3) any tubulovillous or villous adenoma, 4) any adenoma with high-grade dysplasia, and 5) any serrated polyps larger than 10 mm. In patients without any high-risk findings at the index colonoscopy, surveillance colonoscopy should be performed five years after index colonoscopy. In patients with one or more high risk findings, surveillance colonoscopy should be performed three years after polypectomy. However, the surveillance interval can be shortened considering the quality of the index colonoscopy, the completeness of polyp removal, the patient's general condition, and family and medical history. This practical guideline cannot totally take the place of clinical judgments made by practitioners and should be revised and supplemented in the future as new evidence becomes available. **(Korean J Gastroenterol 2012;59:99-117)**

Key Words: Colorectal polyp; Colonoscopy; Polypectomy; Surveillance; Guideline

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김영호, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50번지, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실 소화기내과
Correspondence to: Young-Ho Kim, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea. Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-6983, E-mail: younghokim@skku.edu

Financial support: This study was initiated with the support of the Korean Society of Gastroenterology, the Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy, and the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. This study was supported by a grant from the Korean Health Technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, Republic of Korea (A102065-23). Conflict of interest: None.

이 가이드라인은 원활한 보급을 위하여 대한소화기학회지, 대한장연구학회지 및 Clinical Endoscopy에 공동 게재됨.
These guidelines are being co-published in the Korean Journal of Gastroenterology, the Intestinal Research, and the Clinical Endoscopy for the faciliated distribution.

서 론

대장내시경을 이용하여 전암 병변인 대장폴립을 제거하는 것은 대장암의 발생과 대장암 관련 사망을 줄이는 가장 효과적인 방법이다.[1-5] 대장폴립을 절제한 환자는 향후 대장폴립과 대장암이 발생할 위험성이 증가하기 때문에 대장내시경을 이용한 추적검사(surveillance)가 필요하다.[2,3,6-11] 최근 대장암 선별검사로 대장내시경검사가 보편화되면서 대장폴립의 진단과 절제가 급격히 증가하고 있으며,[12,13] 이에 따라 폴립절제 후 추적검사에 대한 수요도 가파르게 증가하고 있다. 폴립절제 후 추적검사로 대장암 발생률과 사망률 감소를 기대할 수 있지만, 선별대장내시경검사보다는 예방효과가 작아서, 제한된 의료자원을 효율적으로 사용하고 불필요한 추적검사로 인한 의료비용과 합병증을 줄이기 위해서는 폴립절제 후 적절한 간격의 대장내시경 추적검사 전략이 필요하다.[6,9,14]

이러한 목적으로 대장폴립과 대장암의 발생이 높은 서구에서는 대장폴립절제 후 추적검사 가이드라인을 제정하고 새로이 도출되는 근거에 따라 개정을 거듭해 왔다.[15-21] 우리나라에서도 생활습관이 서구화됨에 따라 대장폴립의 발생이 서구에 필적할 정도로 증가하였지만,[22,23] 아직 국내 실정에 적합한 폴립절제 후 추적대장내시경검사 가이드라인은 없는 실정으로 적정한 진료를 위한 통일된 가이드라인의 필요성이 제기되어 왔다. 이러한 공감대를 토대로 대한소화기학회, 대한소화기내시경학회, 대한장연구학회, 대한복부영상의학회는 다학회 기반의 대장폴립 진료 가이드라인 개발 실무위원회를 구성하여 현재까지 국내외에서 발표된 연구자료들을 검토하고 정리하여, 임상에서 대장폴립 진료를 담당하는 의사가 양질의 기준대장내시경검사(index colonoscopy)가 시행되었을 경우를 전제로 추적검사 시기를 결정하는 데 참고할 수 있는 근거중심의 가이드라인을 제시하고자 한다.

하지만, 이 진료 가이드라인은 실제 임상에서 의료진이 환자를 진료하고 다양한 임상적 요인을 고려하여 결정하는 추적검사에 대한 임상적 판단을 대신할 수 없으며, 더욱이 우선시될 수는 없다. 폴립절제 후 추적대장내시경검사 가이드라인은 국내에서 처음으로 제정되는 것이므로, 앞으로 새로운 국내외 연구결과에 따라 수정, 보완되어야 할 것이다.

1. 목적

이 가이드라인은 일선에서 대장폴립 진료를 담당하고 대장내시경검사를 수행하는 의료진이 대장폴립 환자에게 양질의 진료를 제공하는 데 도움이 될 수 있도록 현재까지 알려진 국내외 문헌을 체계적으로 고찰하고 메타분석을 통해 기준대장내시경검사에서 발견된 폴립의 특징과 환자의 특성에 따라 대장암과 대장암의 대리표지자(surrogate marker)인 진행샘종(advanced adenoma)의 발생 위험도를 구분(risk stratification)하여 추적대장내시경검사 시기를 제안하였다. 그러나 아쉽게도 국내 연구는 충분치 않아 한국인의 특성과 국내 의료현실을 반영하기 위해 국내 전문가의 의견을 수렴하여 동의수준을 제시하였다.

2. 가이드라인의 필요성

대장암의 발생이 급격히 증가하는 50세 이상의 성인에서는 대장내시경을 이용한 선별검사가 권장되며, 선별검사에서 폴립이 진단되어 제거한 환자는 대장암 발생위험이 증가하므로 주기적인 추적검사를 받도록 권고하고 있다.[15,16,18-20,24] 국내의 인구 고령화는 계속 심해져서 통계청 장래인구 추계결과에 따르면 선별대장내시경검사가 필요한 50세 이상 인구가 전체 인구에서 차지하는 비율이 2010년 29%에서 2020년 40%, 2050년 60%로 급격히 증가할 것으로 예상되지만,[25] 대장내시경검사를 수행할 수 있는 전문인력과 시설의 확충은 제한적일 수 밖에 없다. 따라서, 한정된 의료자원을 효율적으로 사용하기 위해서는 대장암 예방효과가 큰 선별검사에 자원이 집중될 수 있도록 추적검사 간격을 합리적으로 유지하는 것이 필요하다. 또한, 이러한 노력은 추적검사로 인한 의료비용 상승과 합병증 발생위험을 예방할 수 있다.

3. 대장폴립절제 후 추적대장내시경검사 가이드라인의 한계

체계적인 문헌검색을 통해 근거로 사용된 문헌 대부분이 서구의 자료로 국내 자료는 매우 제한적이었다. 따라서, 국내 의료환경을 반영하기 위해 인터넷 기반의 설문조사를 통해 실제 임상에서 대장폴립을 진료하는 의료진의 진료행태를 파악하였고, 델파이 방법을 이용하여 국내 임상전문가들의 합의도출 과정을 거쳤다. 또한, 근거로 사용된 서구의 연구들도 무작위대조연구(randomized controlled trial)보다는 대부분 관찰연구(observational study)였기에 도출된 권고안의 근거의 질(quality of evidence)이 낮게 평가되었다.

4. 가이드라인의 제작진과 제작과정

가이드라인의 제작을 위해 대한소화기학회, 대한소화기내시경학회, 대한장연구학회, 대한복부영상의학회에서 추천한 전문가와 임상진료지침 개발 전문가로 구성된 다학회 기반 대장폴립 진료 가이드라인 개발 실무위원회를 2010년 6월 발족하였다. 대장폴립 진료 가이드라인은 선별검사, 추적검사 및 치료로 구분하여 개발되었으며, 각각의 운용팀이 구성되어 가이드라인 개발을 수행하였다. 진료 가이드라인 개발과정에 참여한 모든 구성원은 이해상충의 문제가 없었다.

5. 가이드라인의 보급 및 실행

발표된 가이드라인은 참여 학회의 학술지와 홈페이지에 게재하고, 주요 권고안을 담은 요약본을 작성하여 무료로 일선의 의료진에게 보급할 예정이다.

본 론

1. 방법

1) 정의

이 가이드라인에서는 국내외의 연구들을 참고하여 가장 보편적으로 사용되는 다음의 정의를 사용하였다.

(1) **폴립절제 후 추적검사(postpolypectomy surveillance):** 폴립절제 당시에 미처 발견되지 못했던 폴립(synchronous polyp)을 찾아 제거하고 새로이 발생한 폴립(metachronous polyp)이 악성화되기 전 발견하여 제거하기 위해서 대장을 검사하는 것으로 대장암 치료 후 재발을 평가하기 위한 검사는 제외함.

(2) **진행샘종(advanced adenoma):** 샘종의 크기가 1 cm 이상이거나 고도이형성 또는 25% 이상의 융모조직을 포함하는 샘종.

(3) **진행신생물(advanced neoplasia):** 진행샘종과 샘암종을 통칭함.

(4) **기준대장내시경검사(index colonoscopy):** 추적대장내시경검사를 시행하기 전 가장 최근에 시행된 검사로 대장암 검진 질 지침에 따라 대한의학회 회원학회 중 대장내시경 연관 전문학회에서 인정하는 전문의로 수련병원에서 지도 하에 일정 수준 이상의 대장내시경검사(supervised endoscopy) 수련을 받은 대장내시경의사가 양호한 대장정결 상태에서 시행한 양질의 대장내시경검사.[26]

(5) **기준샘종(index adenoma):** 기준대장내시경검사에서 발견된 샘종 중 크기가 큰 샘종을 기준으로 하되 모든 샘종의 크기가 1 cm 미만이면 고도이형성 또는 25% 이상의 융모조직을 포함하는 샘종을 기준으로 삼음.

폴립절제 후 추적검사의 효과 평가를 위한 결과지표(outcome measure)로 대장암 발생 및 이로 인한 사망률을 평가하는 것이 이상적이다. 하지만, 대장암을 결과지표로 채택할 경우, 매우 오랜 기간 동안 추적해야 추적검사의 효과 평가가 가능하다는 현실적인 제약이 있기 때문에 대장암의 생물학적 대리표지자인 진행샘종을 포함하는 진행신생물을 초기 결과지표(early outcome measure)로 삼았다.[1,21]

2) 핵심질문(key question)의 선정

폴립절제 후 추적대장내시경검사 가이드라인을 도출하기 위해서 첫째, 폴립절제 후 추적검사 시기를 결정하는데 반영되어야 할 진행신생물의 발생 위험인자로는 어떤 것이 있는지, 둘째, 분석된 위험인자에 근거하여 폴립절제 후 진행신생물의 발생 고위험군을 어떻게 분류할 수 있는지, 셋째, 폴립절제 후 고위험군에 해당하는 소견이 없는 경우 적절한 추적검사 시기가 언제인지, 넷째, 폴립절제 후 진행신생물의 위험이 증가하는 고위험군에서의 적절한 추적검사 시기가 언제인지를 핵심질문으로 선정하였다.

3) 문헌 검색

이 가이드라인 개발 전 발표된 대장폴립절제 후 감시 가이드라인은 MEDLINE, Cochrane Library 및 National Guideline Clearinghouse를 이용하여 2000년 이후 발표된 가이드라인을 검색하였다. 2006년 US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer와 American Cancer Society (USMSTF-ACS)의 폴립절제 후 추적대장내시경검사 가이드라인과[21] 2009년 European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy (EPAGE II)의 대장폴립과 대장암 절제 후 감시 가이드라인은[15] 권고안 도출을 위해 마련된 근거표(evidence table)가 제시되어 있으며 이들 근거표에 포함된 문헌은 전문을 검토하였다.

체계적인 문헌고찰을 위해 국외 문헌검색은 MEDLINE 및 Cochrane Library를 이용하여 2000년 1월부터 2010년 9월까지 영문으로 발표된 임상연구(clinical trial)와 무작위대조연구(randomized controlled trials)를 검색하였다. 영문검색에 사용한 주제어는 "colonoscopy" AND "colon OR colonic OR colorectal" AND "polyp OR neoplasm OR neoplasia"였다. 한글로 발표된 모든 국내 문헌에 대해서는 Korean Studies Information Service System (http://kiss.kstudy.com) 및 한국의학논문데이터베이스(Korean Medical Database; http://kmbase.medric.or.kr)를 이용하여 검색하였다. 국내 문헌검색에서 사용한 주제어는 "대장내시경" AND "대장폴립"과 "대장내시경" AND "대장용종"이었다.

문헌 선정기준은 (1) 사용 언어: 한글 또는 영어, (2) 전문 발간, (3) 발행연도: 1991년부터 2010년, (4) 연구설계(study design): 코호트 연구, 무작위대조연구 및 분석연구(pooled analysis), (5) 연구대상: 한 개 이상의 대장폴립이 있는 18세 이상의 성인, (6) 중재(intervention): 기준대장내시경검사와 6개월 이상의 간격을 두고 추적대장내시경검사를 시행한 연구, (7) 결과: 폴립절제 후 진행신생물의 발생률 또는 발생 위험요인을 제시하였거나, 추적대장내시경검사 시기를 근거를 바탕으로 제안한 연구로 하였으며, 린치신드롬(Lynch Syndrome, 유전성비폴립대장암), 가족성 폴립증, 염증성 장질환 및 대장암을 절제한 환자를 대상으로 한 연구는 제외하였다.

검색된 문헌은 국외 문헌 884건, 국내 문헌 391건이었다. 논문 제목과 초록을 통해 선정기준에 맞지 않는 문헌을 배제

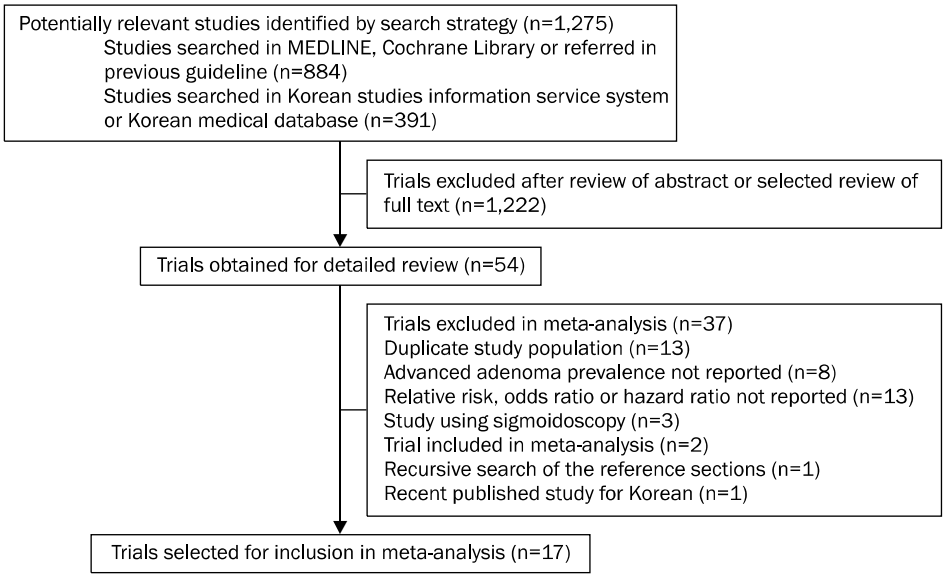


Fig. 1. Flow chart outlining search process used to identify articles for inclusion in systematic review and meta-analysis.

하였으며 필요 시 논문 전문을 검토하였다. 국외 문헌 833건, 국내 389건을 배제하고, 국외 51건, 국내 3건을 선택하여 논문 전문을 자세히 검토하여 핵심질문에 해당하는 자료를 추출하기 위해 표준화된 근거표를 작성하였다. 논문 전문을 검토하던 중 인용된 참고문헌에서 문헌 선정기준에 해당하는 논문 1편이 추가로 발견되어 전문을 검토하여 문헌 선정에 포함하였고, 검색기간 이후이지만 한국인을 대상으로 한 대규모의 전향적 코호트 연구가 발표되어 문헌 선정에 포함하였다(Fig. 1).

4) 메타분석

전문을 검토한 문헌 중 폴립절제 후 추적대장내시경검사에서 진행신생물 발생의 위험요인에 대한 교정교차비(adjusted OR), 교정상대위험도(adjusted RR) 또는 교정위험비(adjusted hazard ratio, HR)와 95% 신뢰구간(95% CI)을 제시한 17개 문헌을 대상으로 폴립절제 후 추적대장내시경검사 시기를 결정하는데 반영되어야 할 진행신생물의 발생 위험인자에 대한 메타분석을 수행하였다(Supplementary Table 1). 통합분석(pooled analysis)은 포함된 개별연구의 가공되지 않은 자료를 제공받아 개별 위험인자의 독립적인 영향을 분석한 연구이므로 개별연구에 우선하여 메타분석을 위한 자료를 추출하였고, 이러한 경우 통합분석에 포함된 개별연구에서 추출된 자료는 메타분석에서 배제하였다. 연구설계는 무작위대조연구이지만, 치료군과 대조군 모두를 종합하여 단일 코호트로 간주하고 자료 추출이 시행되어 무작위 할당의 의미가 소실된 경우 관찰연구로 평가하였다. 메타분석을 위해 선정된 연구 사이에는 대상 환자군, 연구설계, 추적대장내시경검사 기간, 목표점의 정의 등에 대한 임상적 이질성(heterogeneity)이 존재하므로 통계적 모형으로는 변량효과모형(random-effects model)을 적용하였고, 효과성 측정은 역분산가중 추정법(inverse variance weighted estimation method)을 사용하여 효과추정치(pooled estimates)를 산출하였다. 효과 추정치의 결과는 상대위험도는 교차비보다 위험도가 보수적으로 평가되고 질병의 유병률이 낮은 경우 교차비에 근접하기 때문에 교정교차비와 교정상대위험도를 제시한 연구들에 대해서는 추정된 결합교차비(pooled estimated OR)로 결과를 제시하였고,[27] 사건의 발생 시까지의 시간이 관련된 통계적 분석인 위험비로 결과를 제시한 연구들에 대해서는 추정된 결합위험비(pooled estimated HR)를 제시하였다. Cochran의 Q-검정 결과 $p<0.1$인 경우 통계적 이질성(statistical heterogeneity)이 존재하는 것으로 평가하였다. 메타분석은 Review Manager (version 5.1; Cochrane Collaboration, Oxford, UK)을 이용하여 실시하였다.

5) 근거의 질 및 권고의 강도

최종 선정된 문헌을 체계적으로 검토하고 메타분석 등을 통해 종합한 근거를 바탕으로 권고안을 제시하였다. 권고안이 어느 정도의 과학적 근거를 가지고 있는지를 나타내는 근거의 질(quality of evidence)과 권고안을 어느 정도의 강도로 권고할 것인가를 나타내는 권고의 강도(strength of a recommendation)는 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group에서 제안한 방법론을 따랐다(Table 1).[28,29]

근거의 질은 근거가 무작위대조연구로 구성된 경우 "높음(high quality)"으로 평가하였고, 근거에 관찰연구가 포함된 경우 "낮음(low quality)"으로 평가하였다. 하지만, 근거로 사용된 연구들에 설계 또는 수행의 제약(limitation in study design or execution), 결과의 불일치(inconsistency of results), 중재 효과 비교의 간접성(indirectness of evidence),

Table 1. Quality of Evidence and Strength of a Recommendation

Quality of evidence	
High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low quality	Any estimate of effect is very uncertain
Strength of a recommendation	
Strong recommendation	Most or all individuals will be best served by the recommended course of action
Weak recommendation	Not all individuals will be best served by the recommended course of action. There is a need to consider more carefully than usual individual patient's circumstances, preferences, and values.

결과의 부정확성(imprecision of results), 또는 출판 오류(publication bias)가 존재하는 경우에는 근거의 질을 하향 조정하였다. 근거의 질 평가에서 근거의 질이 하향 조정되지 않은 관찰연구에서 효과의 크기가 크거나(large effect), 가능한 교란변수(plausible confounding)에 의해 보고된 효과가 감소되었을 가능성이 있거나, 용량-반응 관계(dose-response gradient)가 존재하는 경우에는 근거의 질을 상향 조정하였다.

권고의 강도는 바람직한 효과와 바람직하지 못한 효과의 균형(balance of desirable and undesirable consequences), 근거의 질, 가치와 선호에 대한 확신(confidence in values and references), 의료비용 및 자원의 효과적인 배분을 고려하여 "강력히 권고함(strong recommendation)"으로 또는 "권고함(Weak recommendation)"으로 평가하였다. 즉, 대부분의 환자에게 권고를 따랐을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있음이 확실하다고 판단되는 경우 "강력히 권고함"으로 하였고, 권고를 따랐을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있을 것으로 판단되나 환자에 따라 차이가 존재하여 환자 개개인의 환경과 선호, 가치에 대한 고려가 필요한 경우 "권고함"으로 하였다.

2. 폴립절제 후 추적대장내시경검사 가이드라인

폴립절제 후 추적대장내시경검사 가이드라인은 기준내시경검사에서 발견된 폴립의 특징과 환자의 특성 중 폴립절제 후 추적검사 시기를 결정하는 데 반영되어야 할 진행신생물 발생 위험요인들을 결정하고, 이들 위험요인에 근거한 진행신생물 발생위험 정도에 따라 적절한 폴립절제 후 추적대장내시경검사 시기를 제시하였다.

1) 폴립절제 후 추적검사 시기 결정에 반영되어야 할 위험인자

(1) 기준대장내시경검사에서 제거된 샘종의 개수에 따라 추적검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가하는가?

기준대장내시경검사에서 3개 이상의 샘종을 제거한 환자는 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가한다.

- **근거의 질**: 높음(high quality)
- **동의 수준**: 전적으로 동의함(74%), 대체로 동의함(24%), 일부 동의함(3%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의 하지 않음(0%)

기준대장내시경검사에서 발견된 샘종의 개수에 따라 추적검사에서 진행신생물 발생위험을 평가한 연구는 한 개의 통합분석과[30] 2개의 국내 연구를 포함한 9개의 관찰연구가 있었다(Supplementary Table 2).[9,10,30-36] 연구 사이에 통계적 이질성이 존재하였지만, 샘종의 개수가 증가할수록 진행신생물이 발생할 위험은 통합교차비 1.93 (95% CI, 1.51-2.45)과 통합위험비 2.20 (95% CI, 1.49-2.90)으로 증가하였다(Fig. 2.1.1, 2.2.1). 부집단 분석(subgroup analysis)에서 샘종이 한 개 진단된 환자에 비해 2개 이상 진단된 환자의 통합교차비는 2.18 (95% CI, 0.86-5.54)로 통계학적 유의성을 보이지 못한 반면(Fig. 2.1.2),[32,33] 3개 이상의 샘종이 진단된 환자에서 폴립절제 후 진행신생물이 발생할 위험은 통합교차비 2.84 (95% CI, 1.26-6.39)와 통합위험비 2.20 (95% CI, 1.40-3.46)으로 의미있게 증가하였다(Fig. 2.1.3, 2.2.2).

국내에서 시행된 전향적 코호트 연구에서도 3개 이상의 샘종이 진단된 환자는 진행신생물의 발생위험이 1개 또는 2개의 샘종이 발견된 환자에 비해 위험비 3.06 (95% CI, 1.51-6.57)으로 메타분석의 결과와 유사한 결과를 보였다.[36] 북미에서 시행된 8개의 대규모 무작위대조연구 및 전향적 코호트 연구를 대상으로 한 통합분석에서도 기준대장내시경검사에서 발견된 샘종의 개수는 환자의 나이와 더불어 진행신생물의 발생위험을 예측할 수 있는 가장 강력한 위험인자로, 샘종의 개수가 증가함에 따라 진행신생물의 발생위험은 비례하여 증가하는 용량-반응관계를 보였고($P_{trend} < 0.0001$), 기준대장내시경검사에서 진단된 샘종이 5개 이상이면 진행신생물 발생위험의 교차비는 3.87 (95% CI, 2.76-5.42)까지 증가하였다.[30] 또한, 3년 후 추적대장내시경검사를 시행한 4개의 무작위대조연구를 분석한 메타분석에서도 기준내시경에서 3개 이

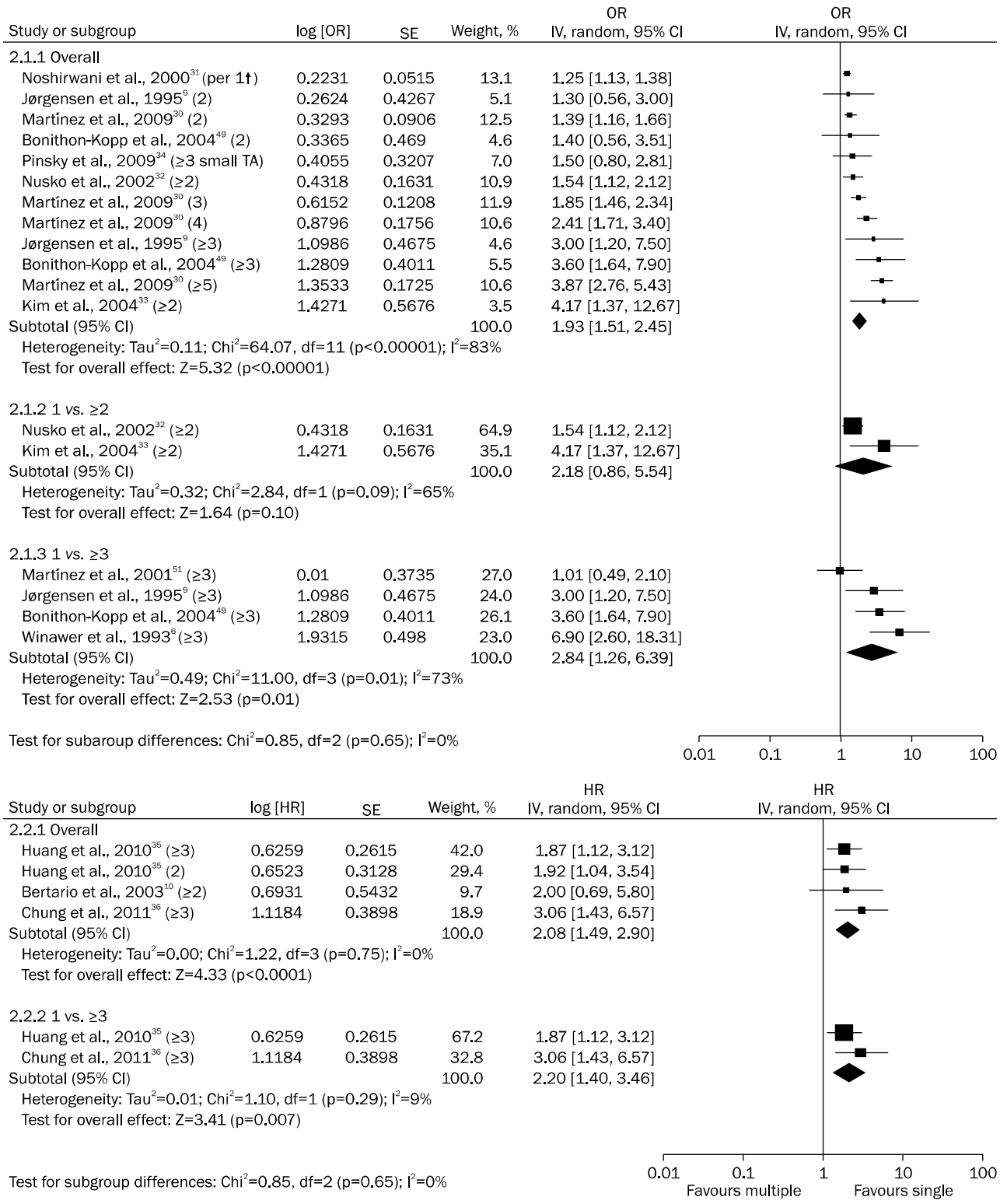


Fig. 2. Forest plot for the number of colorectal adenomas as a risk factor for advanced neoplasia.
SE, standard error; IV, inverse variance; df, degrees of freedom; HR, hazard ratio.

상의 샘종이 발견된 경우 1-2개의 샘종이 발견된 경우에 비해 3년 후 진행신생물 재발위험의 통합상대위험도는 2.52 (95% CI, 1.07-5.97)로 이번 분석결과와 유사하였다.[37]

한편, 기준대장내시경검사에서 발견되는 폴립의 개수가 증가할수록 폴립 간과율(polyp miss rate)이 의미있게 증가하는 것이 여러 국내외 연구에서 보고되고 있다.[38-42] Kim 등[41]은

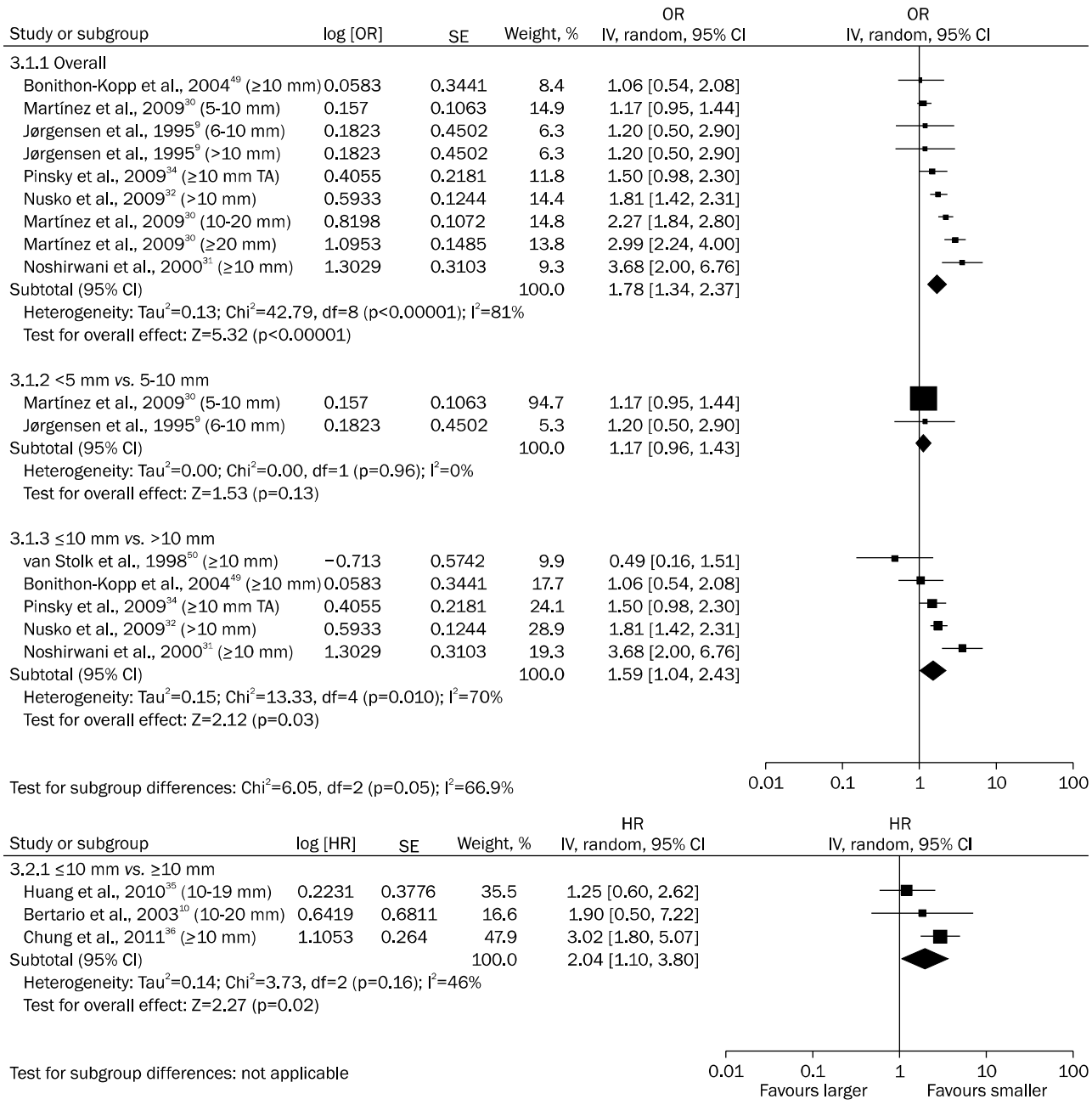


Fig. 3. Forest plot for the size of colorectal adenomas as a risk factor for advanced neoplasia.
SE, standard error; IV, inverse variance; df, degrees of freedom; HR, hazard ratio.

5개 이상의 폴립이 발견된 경우에는 폴립을 간과할 위험이 교차비 4.48 (95% CI, 1.91-10.5)로 의미있게 증가한다고 보고하였다. 하지만, 간과된 폴립 대부분은 비진행샘종(non-advanced adenoma)이거나 비종양성 폴립(non-neoplastic polyp)으로[39,42-45] 양질의 대장내시경검사가 시행되었다면 간과되는 대부분의 폴립이 악성화되기에는 오랜 시간이 필요하다.[46-48]

이러한 요인 등을 반영하여 기존의 각국의 가이드라인에서는 3개 이상의 샘종이 기준대장내시경검사에서 발견된 경우 3년 후 추적검사를 시행할 것을 권고하고 있다. 또한, 다수의 샘종이 발견된 경우에는 일부 가이드라인에서는 조기에 추적검사를 시작할 것을 권고하여 British Society of Gastroenterology (BSG)-Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland (ACPGBI)는 5개 이상의 샘종 또는 1 cm 이상의 샘종이 있으면서 3개 이상의 샘종이 발견된 경우 고위험군으로 1년 후 추적검사를 시행할 것을 권고하고 있고,[17] USMSTF-ACS는 10개 이상의 샘종이 발견된 경우 3년 이내에 추적검사를 시행하고 가족성 폴립증의 가능성도 고려

할 것을 권고하고 있다.[21]

(2) 기준대장내시경검사에서 제거된 샘종의 크기에 따라 추적검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가하는가?

기준대장내시경검사에서 1 cm 이상 크기의 샘종을 제거한 환자는 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가한다.

- **근거의 질**: 보통(moderate quality)
- **동의 수준**: 전적으로 동의함(59%), 대체로 동의함(35%), 일부 동의함(5%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

기준샘종의 크기에 따라 폴립절제 후 진행신생물의 발생위험을 평가한 연구는 1개의 통합분석과[30] 1개의 국내 연구가 포함된 8개의 관찰연구가 있었다(Supplementary Table 3).[9,10,31,32,34-36,49] 대부분의 연구는 생검 겸자 등을 이용하여 대장내시경 검사 도중 평가된 크기를 기준으로 하였다.[6,31,49-53] 연구 사이에 통계적 이질성이 존재하였지만, 기준샘종의 크기가 증가하면 진행신생물의 발생위험에 대한 통합교차비는 1.78 (95% CI, 1.34-2.37)로 증가하였다(Fig. 3.1.1). 부집단 분석에서 기준샘종의 크기가 5-10 mm인 경우는 5 mm 이하인 경우보다 진행신생물의 발생위험이 의미있게 증가하지 않았지만(통합교차비, 1.17; 95% CI, 0.96-1.43; Fig. 3.1.2),[9,30] 기준샘종의 크기가 10 mm 이상이면 10 mm 이하인 경우에 비해 통합교차비 1.59 (95% CI, 1.04-2.43)와 통합위험비 2.04 (95% CI, 1.10-3.80)로 진행신생물의 발생위험이 의미있게 증가하였다(Fig. 3.1.3, 3.2.1).

이러한 결과는 국내에서 시행된 전향적 코호트 연구에서도 유사한 결과를 보여 10 mm 이상의 샘종이 진단된 환자에서 진행신생물이 발생할 위험비는 3.02 (95% CI, 1.80-5.06)였다.[36] 또한, Martínez 등[30]의 통합분석에서는 폴립절제 후 진행신생물의 발생위험은 샘종의 크기가 증가할수록 비례하여 증가하는 용량-반응관계를 보이기도 하였다(P_{trend} < 0.0001).

샘종은 크기가 클수록 많은 융모조직을 포함하고 진행된 조직형을 보일 가능성이 커져 20 mm 이상의 폴립은 악성화된 부위가 포함된 경우가 많게는 32%까지 보고되고 있다.[54,55] 따라서, 크기가 큰 목 없는 폴립을 제거할 때 병리학적인 완전절제 여부의 평가는 중요하다. 하지만, 일반적으로 20 mm 이상의 목 없는 폴립은 전통적인 올가미 폴립절제술로 한번에 제거하기 어려워 분할 절제(piecemeal resection)로 제거되는 경우가 많다.[56,57] 점막하박리술(endoscopic submucosal dissection)을 이용하면 큰 목 없는 폴립도 일괄절제가 가능하지만, 숙련된 기술이 필요하고 천공과 같은 심각한 합병증이 6.2-10%로 높게 보고되고 있어,[55-57] 실제 임상에서는 분할

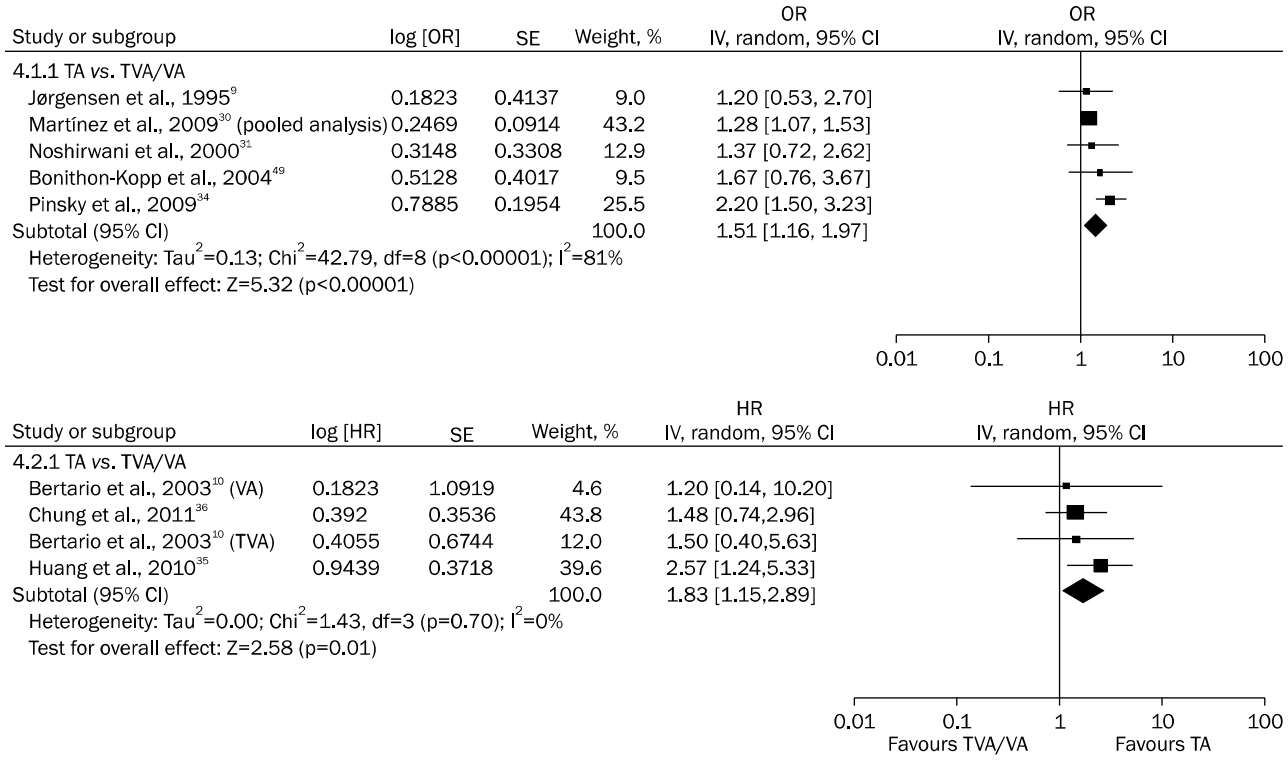


Fig. 4. Forest plot for villous/tubulovillous adenomas as a risk factor for advanced neoplasia.
SE, standard error; IV, inverse variance; df, degrees of freedom; HR, hazard ratio; TA, tubular adenoma; TVA, tubulovillous adenoma; VA, villous adenoma.

절제가 광범위하게 시행되고 있다.[56,57] 하지만, 분할절제를 시행한 경우에는 병리학적으로 완전절제 여부를 평가하는 것이 불가능하며, 폴립을 절제한 부위에서 국소재발이 12-55%로 높게 보고된다.[55,58-61] 이러한 요인 등을 반영하여 기존의 가이드라인에서는 큰 목 없는 폴립을 분할절제로 제거한 경우 2-6개월 후 추적대장내시경검사로 폴립절제 부위에 종양조직이 남아 있는지를 확인할 것을 권고하고 있다.[15-18,21]

(3) 기준대장내시경검사에서 관융모 또는 융모샘종을 제거한 환자는 관샘종만을 제거한 환자에 비해 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가하는가?

기준대장내시경검사에서 관융모 또는 융모샘종을 제거한 환자는 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가한다.

- **근거의 질**: 낮음(low quality)
- **동의 수준**: 전적으로 동의함(26%), 대체로 동의함(53%), 일부 동의함(16%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

관융모 혹은 융모샘종 절제 후 진행신생물 발생위험을 평가한 연구는 1개의 통합분석과[30] 1개의 국내 연구가 포함된 7개의 관찰연구가 있었다(Supplementary Table 4).[9,10,31,34,36,49,62] 대부분의 연구에서 기준샘종의 융모조직이 20-25%를 초과하는 경우를 관융모 또는 융모샘종으로 정의하였다. 이 연구들을 대상으로 메타분석을 시행한 결과 관융모 또는 융모샘종이 발견된 환자는 추적대장내시경검사에서 진행신생물의 발생위험이 관샘종만 발견된 환자에 비해 통합교차비 1.51 (95% CI, 1.16-1.97), 통합위험비 1.83 (95% CI, 1.15-2.89)로 의미있게 증가하였다(Fig. 4).

국내의 전향적 코호트 연구에서는 기준샘종에 융모샘종조직이 존재하여도 진행샘종의 발생위험이 증가하지는 않았지만(위험비, 1.48; 95% CI, 0.74-2.95),[36] Yang 등[63]은 구불창자내시경검사(sigmoidoscopy)를 이용하여 지역사회기반 선별검사(population based screening program)를 실시하여 샘종을 제거한 후 16년 동안 추적관찰 결과 기준샘종이 관융모 또는 융모샘종인 경우 진행신생물의 발생위험이 유의하게 증가하여(교차비, 8.1; 95% CI, 4.2-15.6) 고도이형성과 함께 관융모 또는 융모샘종을 폴립절제 후 진행신행물 발생위험을 예측하는 가장 중요한 인자로 제시하였다. 한편, Bertario 등[10]과 Martínez 등[51]은 관융모샘종과 융모샘종을 구분하여 관샘종과 비교하여 평가하였으나 진행신생물 발생위험에는 차이가 없었다.

(4) 기준대장내시경검사에서 고도이형성을 동반한 샘종이 제거된 환자는 저도이형성을 동반한 샘종만을 제거한 환자에 비해 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가하는가?

기준대장내시경검사에서 고도이형성을 동반한 샘종을 제거한 환자는 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가한다.

- **근거의 질**: 낮음(low quality)

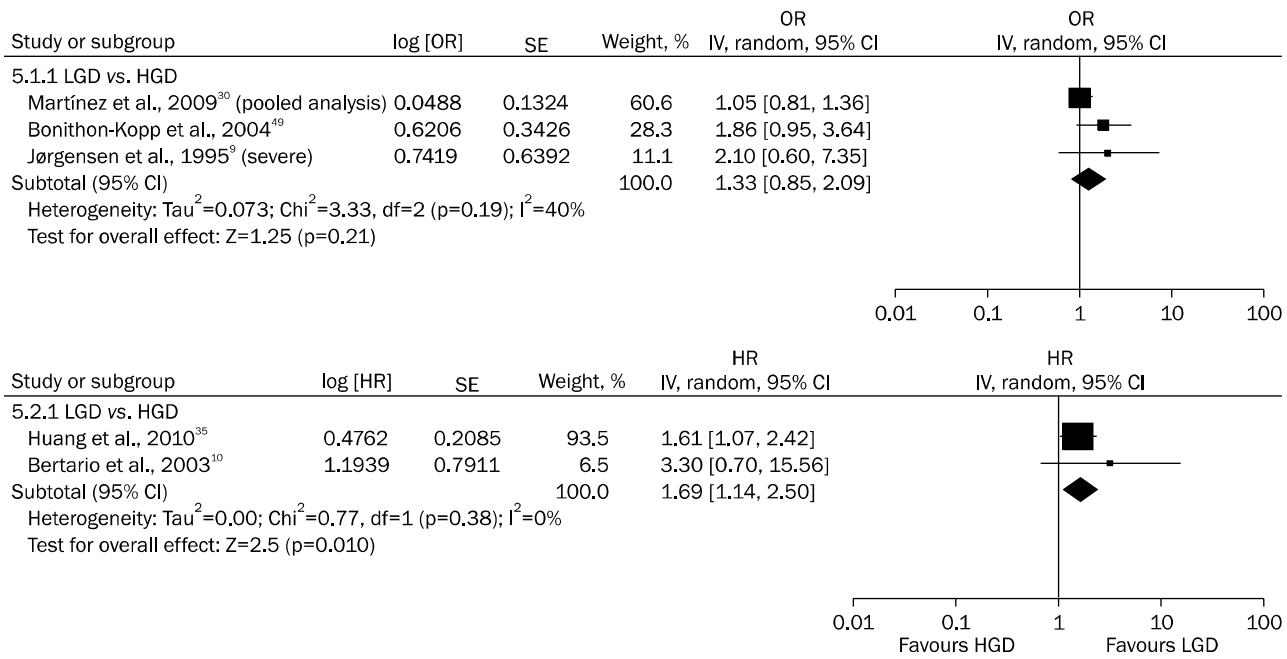


Fig. 5. Forest plot for adenomas with high grade dysplasia as a risk factor for advanced neoplasia.
SE, standard error; IV, inverse variance; df, degrees of freedom; HR, hazard ratio; LGD, low grade dysplasia; HGD, High grade dysplasia.

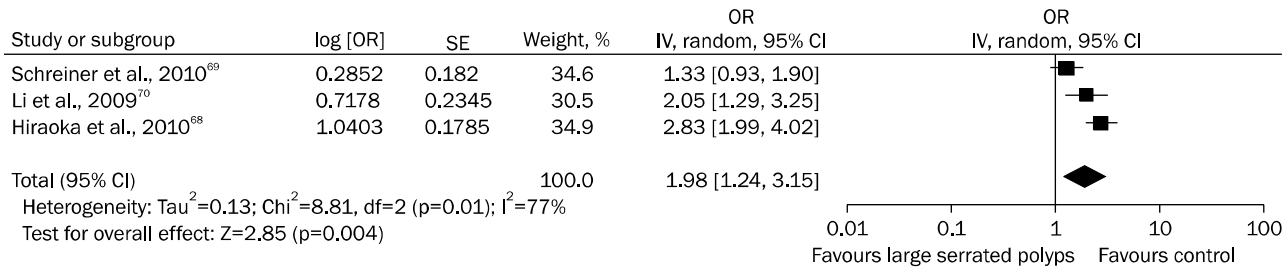


Fig. 6. Forest plot of the large (≥10 mm) serrated polyps at index colonoscopy as a risk factor for advanced neoplasia.
SE, standard error; IV, inverse variance; df, degrees of freedom.

- **동의 수준**: 전적으로 동의함(34%), 대체로 동의함(55%), 일부 동의함(11%), 대체로 동의하지 않음(0%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

1992년 Atkin 등[11]이 경성 구불창자내시경검사를 통해 제거한 샘종의 이형성 정도가 심할수록 결장암 및 직장암의 위험이 증가한다는 사실을 보고한 이후, 1개의 통합분석과 4개의 관찰연구에서[9,10,35,49] 기준대장내시경검사에서 고도이형성 동반 샘종 여부와 추적대장내시경검사에서 진행신생물의 발생위험과의 관련성이 보고되었다(Supplementary Table 5). 이 연구들을 대상으로 메타분석을 시행한 결과 기준대장내시경에서 저도이형성을 동반한 경우에 비해 고도이형성을 동반한 경우 추적대장내시경검사에서 진행신생물의 발생위험은 통합교차비 1.33 (95% CI, 0.85-2.09)으로 증가 추세가 관찰되었고(Fig. 5.1.1), 통합위험비 1.69 (95% CI, 1.14-2.50)로 의미있게 증가하였다(Fig. 5.2.1).

Martínez 등[51]의 통합분석에서는 기준샘종이 고도이형성이면 저도이형성인 경우보다 진행신생물의 발생위험이 증가하지 않는다고(통합교차비, 1.05; 95% CI, 0.81-1.35) 하였지만, Saini 등[37]의 메타분석에서는 샘종의 개수와 더불어 고도이형성만이 기준대장내시경검사 3년 후에 시행한 추적대장내시경검사에서 진행샘종의 발생위험 증가를 예측할 수 있는 의미있는 위험인자였다(통합상대위험도, 1.84; 95% CI, 0.53-8.93).

(5) 기준대장내시경검사에서 톱니모양폴립(serrated polyp)이 발견된 환자는 추적대장내시경검사에서 진행신생물의 발생위험이 증가하는가?

기준대장내시경검사에서 10 mm 이상의 톱니모양폴립이 발견된 환자는 추적대장내시경검사에서 진행신생물의 발생위험이 증가한다.

- **근거의 질**: 매우 낮음(very low quality)
- **동의 수준**: 전적으로 동의함(3%), 대체로 동의함(61%), 일부 동의함(34%), 대체로 동의하지 않음(3%), 전적으로 동의하지 않음(0%)

최근에는 증식폴립을 포함하여 목 없는 톱니샘종(sessile serrated adenoma), 전통 톱니샘종(traditional serrated adenoma), 증식폴립과 샘종의 혼합 폴립(mixed adenomatous and hyperplastic polyp) 등 병리학적으로 톱니모양의 구조(serrated architecture)를 가지는 경우 톱니모양폴립으로 분류한다.[64] 톱니모양폴립의 임상적인 중요성은 기존의 샘종암종연쇄(adenoma-carcinoma sequence)와는 다른 톱니모양경로(serrated pathway)를 통해 대장암으로 진행한다는 것이 분자생물학적인 연구를 통해 증명되었다.[65] 톱니모양경로를 통해 발생하는 대장암은 우측결장에 잘 발생하며, *BRAF* 돌연변이가 많고 현미위성체불안정(microsatellite instability, MSI-high)과 CpG island methylator phenotype과 연관된 대장암이 많아 비교적 빠르게 악성화가 진행될 수 있을 것으로 생각되며, 이러한 임상적 특징은 대장내시경검사로 예방에 실패한 중간암(interval cancer)의 임상적 특성과도 유사하여 많은 주목을 받고 있다.[66,67]

체계적인 문헌 고찰을 위해 MEDLINE 및 Cochrane Library에서 2000년 1월부터 2010년 12월까지 "serrated" AND "polyp OR adenoma"를 주제어로 발표된 임상연구와 무작위대조연구를 검색하였으며, 검색된 52편의 문헌에서 기준대장내시경검사에서 톱니모양폴립이 발견된 환자에서 진행신생물의 발생위험을 평가한 연구를 검토하였다. 10 mm 이상의 톱니모양폴립이 발견된 경우 진행신생물 위험을 평가한 3개의 관찰연구가 있었으며(Supplementary Table 6),[68-70] 이들 연구 결과를 메타분석한 결과 통합교차비는 1.98 (95% CI, 1.24-3.15)로 10 mm 이상의 톱니모양폴립이 발견된 경우는 진행신생물의 발생위험이 증가하였다(Fig. 6).

기존에는 화학예방(chemoprevention)의 효과를 규명하기 위한 2개의 무작위연구를 통합 분석한 결과에서 증식폴립을 제거한 후 3년 후 시행한 추적대장내시경검사에서 전체 샘종의 발생이 증가하지 않았음을 근거로[71] 증식폴립만 진단된 환자에서 대장종양의 발생위험은 폴립이 진단되지 않은 평균 위험군과 동일하게 간주하였다.[15,17,21] 하지만, Schreiner 등[69]은 Veteran's Affairs Cooperative Study Group 380의 자료를 재분석하여 우측결장에서 이형성을 동반하지 않은 폴립, 즉

증식폴립 또는 목 없는 톱니샘종이 발견된 경우 동시성 진행샘종이 존재할 위험(교차비, 1.90; 95% CI, 1.33-2.70)과 추적대장내시경검사에서 샘종이 발생할 위험(교차비, 3.14; 95% CI, 1.59-6.20)이 모두 증가함을 보고하였다. 또한, Lu 등[72]은 과거에 증식폴립으로 진단되었던 환자의 조직소견을 재검토하였을 때 5.8%는 목 없는 톱니샘종이었으며, 이 환자들을 추적한 결과 12.5%에서 대장암이 발생하여 증식폴립이나 샘종을 가진 환자의 1.8%에서 대장암이 발생하는 것에 비하여 유의하게 높은 대장암의 발생률을 보고하였다. 한국인을 대상으로 한 연구에서는 Lim 등[73]이 6 mm 이상의 증식폴립이 발견된 경우 진행샘종의 위험이 증가한다고(교차비, 4.75; 95% CI, 2.30-9.78) 보고했다. 이러한 근거를 종합하면 기준대장내시경검사에서 5 mm 이하의 증식폴립이 좌측결장에 국한되어 발견된 경우는 추적검사에서 진행신생물의 발생 위험이 증가하지 않으나, 기준대장내시경검사에서 10 mm 이상의 톱니모양폴립이 발견된 환자는 추적대장내시경검사에서 진행신생물의 발생위험이 증가한다.

(6) 기준대장내시경검사에서 진단된 샘종의 위치에 따른 진행신생물 발생위험

샘종의 분포에 따라 추적대장내시경검사에서 진행신생물의 발생위험을 평가한 연구는 비교적 최근에 많이 이루어졌으며 1개의 통합분석과[30] 3개의 관찰 연구가 있었다(Supplementary Table 7).[34,35,51] 모든 연구에서 우측결장은 맹장에서 횡행결장 혹은 비만곡부까지로 정의하였고,[30,35,49,51] 이 연구들을 대상으로 시행한 메타분석에서 샘종이 좌측결장에 국한하여 존재했던 경우에 비해 우측결장에서 발견되었던 경우는 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험의 통합교차비가 1.73 (95% CI, 1.48-2.01)으로 증가하였다(Fig. 7). 폴립예방연구의 전향적 자료를 바탕으로 연구한 결과에서도 우측결장의 진행샘종 간과율 및 재발률이 높게 나왔다.[74]

우측결장에 발생하는 대장암은 톱니모양경로를 통해 발생할 수도 있고,[75,76] 굴곡이 심하고 결장팽대가 뚜렷한 우측결장

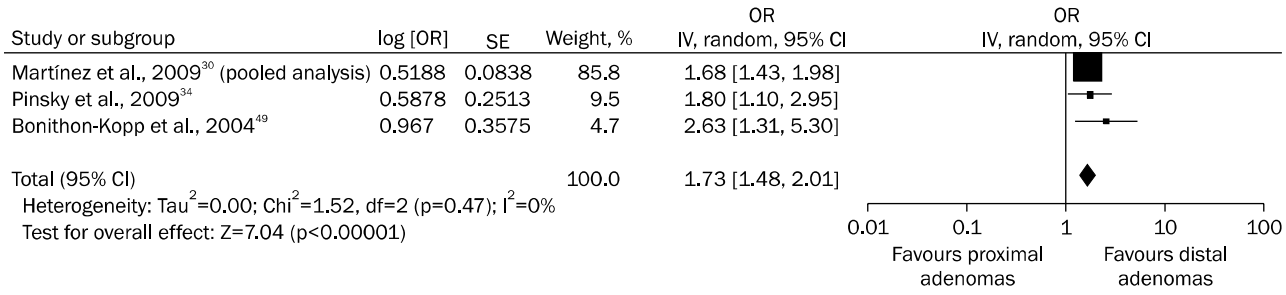


Fig. 7. Forest plot for the location of index polyps as a risk factor for advanced neoplasia.
SE, standard error; IV, inverse variance; df, degrees of freedom.

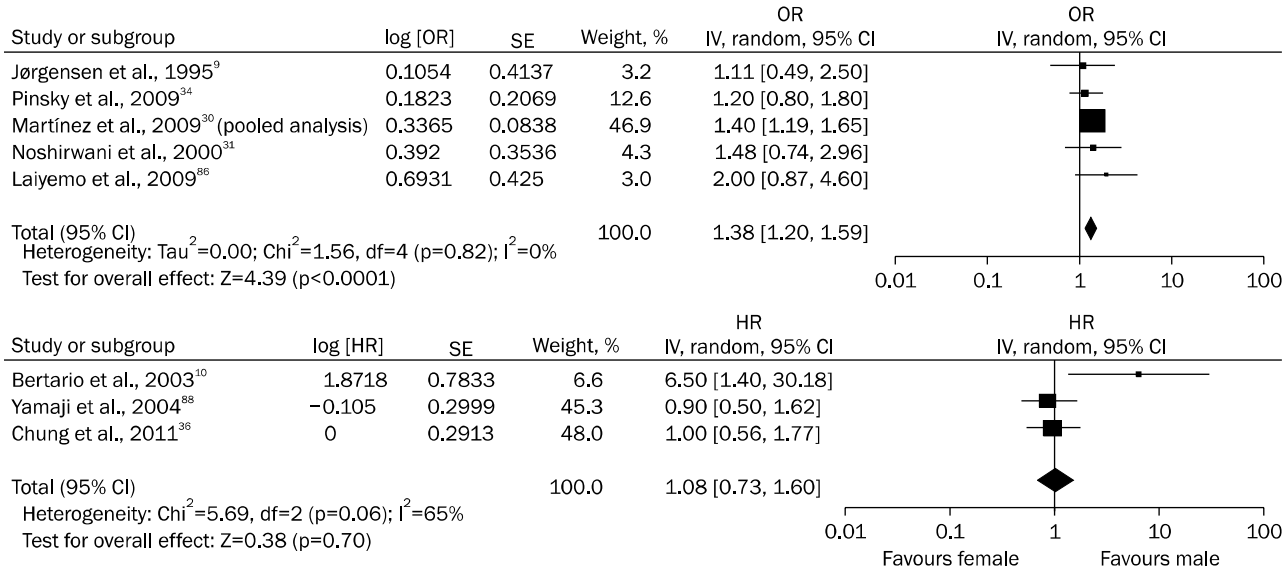


Fig. 8. Forest plot for the gender as a risk factor for advanced neoplasia.
SE, standard error; IV, inverse variance; df, degrees of freedom; HR, hazard ratio.

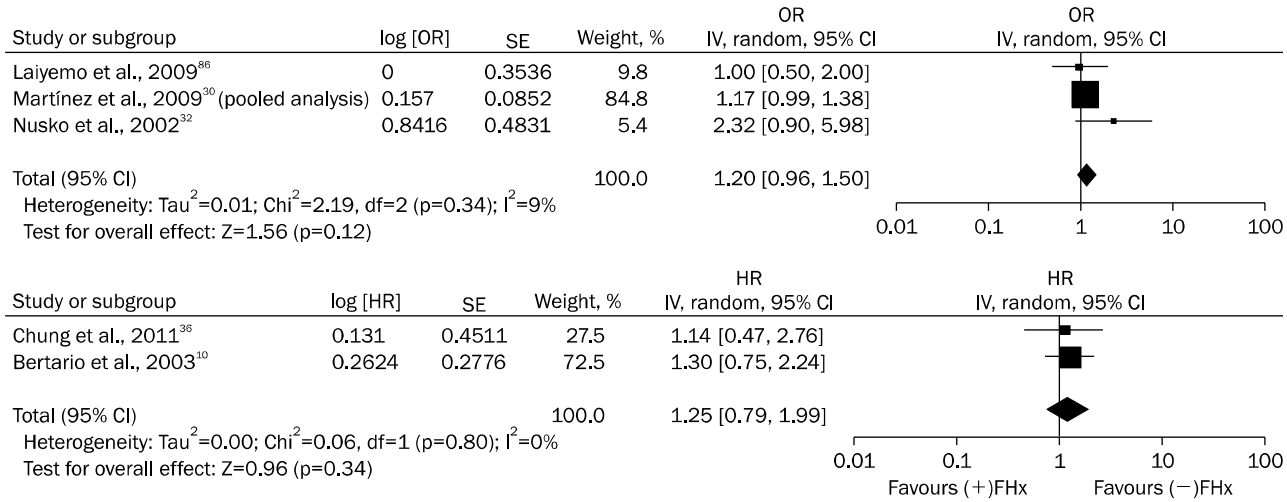


Fig. 9. Forest plot for the family history of colorectal cancers as a risk factor for advanced neoplasia.
SE, standard error; IV, inverse variance; df, degrees of freedom; HR, hazard ratio; FHx, family history.

의 해부학적 특성으로 대장내시경검사에서 종양을 간과할 위험이 높아 대장내시경검사를 이용한 우측결장암의 예방효과는 상대적으로 낮다.[77-79] 하지만, 우측결장의 종양은 연령과 성별 같은 환자의 특징과 다양한 환경적 요인에 많은 영향을 받으며,[80-84] 국내에서 샘종을 진단받는 환자의 2/3 가량에서 우측결장 샘종이 진단될 정도로 흔하다.[85] 델파이 미팅에서도 기준대장내시경검사에서 우측결장 샘종이 진행신생물의 위험요인이라는 데에 대한 동의 수준은 높지 않았다. 따라서, 아직 우측결장 샘종이 진행신생물의 위험요인이라고 결론내리기는 조심스러우며 추가적인 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

(7) 환자의 나이, 성별, 대장암 가족력, 흡연력과 비만 정도에 따른 진행샘종 발생위험

대장폴립을 제거한 환자의 나이에 따라 진행신생물의 발생위험을 평가한 연구는 1개의 통합분석과[30] 6개의 관찰연구가 있었다.[9,10,31,35,81,86] 하지만, 이들 연구에서 나이의 기준과 분류가 각기 달라 근거를 종합하기 어려워 권고를 도출할 수 없었다(Supplementary Table 8). 한편, Martínez 등[30]은 통합분석에서 나이가 증가할수록 진행신생물의 발생 위험이 증가한다고 하였으나, 국내의 전향적 연구에서는 50-59세의 환자군에 비해 60-69세의 환자군에서 진행신생물의 발생위험은 크지 않았다(위험비, 1.51; 95% CI, 0.86-2.65).[36]

성별과 진행신생물의 발생 위험성에 대해서는 다양한 연구가 있다(Supplementary Table 9).[9,30,31,34,36,86] Martínez 등[30]은 통합분석에서 남자에서 진행신생물의 발생위험이 증가하였지만, 국내의 전향적 코호트 연구에서는 성별에 따라 진행신생물의 발생위험은 차이를 보이지 않는 등[36] 연구와 분석방법에 따라 일치되지 않는 결과를 보여, 성별에 따라 폴립절제 후 추적검사 시기를 다르게 제시할 수 있는 근거는 부족하다(Fig. 8). 국내의 전향적 코호트 연구에서는 성별에 따라 진행신생물의 발생위험은 차이를 보이지 않았다(교정위험비, 1.00; 95% CI, 0.57-1.77).[36]

대장암의 가족력은 일부 연구에서는 진행신생물의 위험 증가와 연관이 있었지만,[32] 대부분의 연구에서는 연관이 없었다고 보고하였다(Supplementary Table 10).[10,30,36,86] 이들 연구의 메타분석에서도 통합교차비 1.20 (95% CI, 0.96- 1.50)으로 증가하는 추세는 보였지만 통계학적 의미는 없었고(Fig. 9), 국내의 전향적 코호트 연구에서는 대장암 가족력에 따라 진행신생물의 발생 위험은 차이를 보이지 않았다(교정위험비, 1.14; 95% CI, 0.48-2.76).[36]

최근 대장암의 위험요인으로 인정되는 흡연과 비만이 추적대장내시경검사에서 진행신생물의 발생위험에 어떠한 영향을 미치는지를 평가한 연구는 많지 않았다. 하지만, Martínez 등[30]의 통합분석과 국내의 전향적 코호트 연구[36]에서 흡연력(Supplementary Table 11)과 체질량지수(Supplementary Table 12)로 평가한 비만 정도에 따라 진행신생물의 발생위험은 증가하지 않았다.

2) 폴립절제 후 추적검사에서 진행신생물 발생 고위험군

폴립을 제거한 환자는 대장샘종과 진행신생물의 발생위험이 폴립이 없는 환자에 비해 증가함은 잘 알려져 있다.[2,3,6-11] 폴립을 제거한 환자 중에서 진행신생물의 발생위험이 높은 경우를 구분하는 것은 효과적인 추적검사 전략을 수립하고 추적검사 순응도를 향상시키는데 효과적이다.[15,21]

체계적인 문헌검색과 메타분석 결과 추적검사에서 진행신생물의 발생위험을 증가시키는 소견으로는 기준대장내시경검사에서 샘종의 개수가 3개 이상, 가장 큰 샘종의 크기가 10

Table 2. Patients with a High Risk of Subsequent Advanced Neoplasia at Post-polypectomy Surveillance Colonoscopy

Index colonoscopy findings related to an increased risk of subsequent neoplasia, any of the followings
1. Three or more adenomas
2. Any adenoma(s) larger than 10 mm
3. Any tubulovillous or villous adenoma(s)
4. Any adenoma(s) with high-grade dysplasia
5. Any serrated polyp(s) larger than 10 mm

mm 이상, 관융모 또는 융모샘종, 고도이형성을 동반한 샘종, 또는 크기 10 mm 이상의 톱니모양폴립이 진단된 경우였다. 따라서, 이 다섯 가지 항목 중 어느 한 가지라도 해당하는 경우 폴립절제 후 추적대장내시경검사를 시행하였을 때 진행신생물의 발생 위험이 증가하는 고위험군으로 분류할 수 있을 것이다(Table 2).

3) 폴립절제 후 추적검사 시기

(1) 폴립절제 후 진행신생물 발생의 고위험 소견이 없는 경우 적절한 추적대장내시경검사 시기는 언제인가?

일정한 자격을 갖춘 대장내시경의사가 양호한 대장정결 상태에서 양질의 기준대장내시경검사를 시행하였음을 전제로 기준대장내시경검사 소견이 폴립절제 후 진행신생물 발생의 고위험군에 해당되지 않는 경우, 추적대장내시경검사를 폴립절제 후 5년에 시행할 것을 권고한다. 그러나, 상기의 전제조건이 만족되지 않거나 기준대장내시경검사 이전의 대장내시경검사에서 고위험군에 해당하는 소견을 보였던 경우에는 기준대장내시경 소견이 고위험군에 해당되지 않더라도 추적검사 기간을 단축할 것을 권고한다.

- **근거의 질**: 낮음(low quality)
- **동의 수준**: 전적으로 동의함(23%), 대체로 동의함(41%), 일부 동의함(31%), 대체로 동의하지 않음(5%), 전적으로 동의하지 않음(0%)
- **권고 수준**: 권고함(weak recommendation)

폴립절제 후 적절한 추적검사 시기에 대한 근거가 없던 1990년대 이전에는 서구에서도 1년마다 폴립절제 후 추적대장내시경검사를 시행하는 것이 일반적이었다. 1993년 발표된 National Polyp Study는 미국 내 7개 기관이 참여한 무작위대조군연구로 1,418명의 폴립절제를 시행받은 환자들을 대상으로 폴립절제 후 1년째 및 3년째 추적검사를 시행받는 군과 3년째 한 차례 추적검사를 시행받는 군으로 나누었을 때, 두 군 모두에서 3.3%라는 낮은 진행샘종 발생률을 보여 이를 토대로 폴립절제 후 적절한 추적검사 시기를 3년으로 제시한 바 있다.[6] 그 결과 1993년 이후 수행된 대부분의 폴립예방 임상연구는 추적검사 간격을 3년 또는 4년으로 설계하였다.

1992년 Atkin 등[11]은 경성구불창자내시경검사를 받은 1,618명의 환자들을 대상으로 평균 13.8년 동안 추적관찰한 결과 10 mm 미만 크기의 관샘종을 제거한 경우는 그 개수와 무관하게 일반 인구와 비교하여 대장암 발생위험이 증가하지 않는다고 보고하였다. 1995년에 발표된 Funen Adenoma Follow-up Study에서는 폴립절제 후 추적검사 시기를 2년 및 4년 후 두 차례 시행받는 군과 4년 후 한 차례 시행받는 군으로 무작위로 나누어 진행신생물의 누적발생률을 평가한 결과 각각 5.2% (2.3-8.1%)와 8.6% (3.8-13.3%)로 의미있는 차이를 보이지 않았다.[9] 이를 근거로 폴립을 절제하였지만 향후 진행신생물의 위험이 상대적으로 낮을 것으로 보이는 1-2개의 10 mm 미만의 관샘종의 경우, 추적검사 시기를 3년 이후로 좀 더 연장해도 될 것으로 생각하게 되었다.

2007년 Lieberman 등[52]은 1-2개의 10 mm 미만의 관샘종을 제거한 후 추적대장내시경검사 간격에 대한 무작위대조연구 결과를 발표했는데, 이 연구에서는 10 mm 미만의 관샘종을 제거했던 환자를 기준대장내시경검사 2년 후 및 5년 후에 두 차례 검사를 시행하는 군(n=300)과 5년 후에 한 차례만 추적검사를 시행하는 군(n=294)에서 진행신생물 누적발생률은 각각 4.9%, 6.4%로 의미있는 차이가 없었다(p=0.55). 또한, 최근 발표된 국내의 전향적 코호트 연구에서 기준대장내시경검사에서 샘종이 발견되지 않은 정상군(n=1,242)과 1-2개의 1 cm 미만의 관샘종만 발견된 환자군(n=671)에서 진행샘종의 5년 누적발생률은 각각 2.4%와 2.0%로 차이가 없었다(교정위험비, 1.14; 95% CI, 0.61-2.17).[36]

한편, 서론에서 언급한 것처럼 기준대장내시경검사를 추적대장내시경검사 시행 전 가장 최근의 검사로 정의할 경우, 실제 임상에서는 기준대장내시경검사 전 시점에 이미 1회 이상 대장내시경검사를 시행받은 경험이 있는 환자, 즉 추적대장내시경검사 시행 전 이미 2회 이상 대장내시경검사를 시행받은 환자를 종종 경험하게 되는데 기존 대부분의 연구에서는 추적대장내시경검사 바로 전 대장내시경검사의 소견에 대한 분석만이 시행되었다. 최근 Robertson 등[87]은 아스피린 및 엽산을 통한 폴립예방연구 참여자를 대상으로 시행된 3번의 연속적인 대장내시경검사 결과를 분석하여 발표하였는데, 흥미롭게도 이 연구에서는 첫 번째 대장내시경검사에서 진행샘종 또는 3개 이상의 샘종이 진단된 경우에는 두 번째 대장내시경검사가 정상 혹은 1-2개의 비진행샘종만 진단되었더라도 각각 평균 44개월 및 51개월 후에 시행한 세 번째 대장내시경검사에서 고위험 소견을 보일 확률이 각각 12.3%, 13.6%로 상당히 높았다. 또한, 첫 번째 대장내시경검사에서 저위험샘종만 진단된 경우라도 두 번째 대장내시경검사에서 고위험샘종이 진단된 경우에는 세 번째 대장내시경검사에서 고위험샘종이 진단될 확률이 20%에 달했다.[87] 한편, 비슷한 시기에 Laiyemo 등[86]은 폴립예방연구 참여자들을 대상으로 시행한 추적연구

에서 첫 번째 대장내시경검사에서 저위험샘종만 진단되고 두 번째 대장내시경검사에서 고위험샘종이 진단된 경우 두 번째 검사로부터 평균 4.7년 경과 후 시행한 세 번째 대장내시경검사에서 진행샘종이 발견될 확률을 13.8%로 보고하였고, 첫 번째 검사에서 고위험샘종이 진단되고 두 번째 검사에서 저위험샘종이 진단된 경우 평균 4.8년 후 시행한 세 번째 검사에서 진행샘종 발견확률이 11.9%로 Robertson 등의 연구 결과와 유사하였다. 반면, 첫 번째 대장내시경검사에서 고위험샘종이 진단되고 두 번째 대장내시경검사가 정상이면 평균 4.7년 후 시행한 세 번째 검사에서 진행샘종 발견확률이 6.8%로 Robertson 등의 연구에 비해 낮았다.[86] 이러한 연구결과는 추적대장내시경검사 시행 바로 전의 대장내시경검사 결과뿐만 아니라 그 이전의 대장내시경검사 결과 역시 추적검사 시기 결정에 고려해야 함을 시사하나, 아직 적절한 세 번째 대장내시경검사의 시기를 제시할 만한 연구결과가 부족하다.

(2) 폴립절제 후 진행신생물 발생위험이 증가하는 고위험군의 적절한 추적대장내시경검사 시기는 언제인가?

일정한 자격을 갖춘 대장내시경의사가 양호한 대장정결 상태에서 양질의 기준대장내시경검사를 시행하였음을 전제로 기준대장내시경검사 소견이 폴립절제 후 진행신생물 발생의 고위험군에 해당하는 경우는 추적대장내시경검사를 폴립절제 후 3년에 시행할 것을 권고한다. 그러나, 상기의 전제조건이 만족되지 않거나 기준대장내시경검사 소견, 샘종의 절제 상태, 환자의 전신 상태, 가족력 및 과거력 등을 고려하여 추적검사 기간을 단축할 수 있다.

- **근거의 질**: 낮음(low quality)
- **권고의 강도**: 권고함(weak recommendation)
- **동의 수준**: 전적으로 동의함(21%), 대체로 동의함(44%), 일부 동의함(23%), 대체로 동의하지 않음(10%), 전적으로 동의하지 않음(3%)

진행신생물 발생 위험인자와 관련한 양질의 연구 대부분은 폴립예방 임상연구의 참여자로 구성된 코호트를 대상으로 수행한 후속 연구들이다. 이들 연구는 National Polyp Study 후 진행되었으며 기준대장내시경검사 시행 후 3년 후 추적검사를 진행하였다.[10,30-32,34-36,49,51,88] 이들 연구에서 3년 후 시행한 추적검사에서 진행샘종의 위험은 고위험군에서 증가하였지만, 실제 대장암의 발생은 드물었기 때문에 이를 근거로 고위험군의 적절한 추적검사 시기를 3년으로 제시할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나, National Polyp Study 및 그 외의 임상연구에 참여한 환자들은 대장내시경 전문가로부터 양질의 대장내시경검사를 받았거나, 연구 포함 전 폴립의 완전절제를 확인하고 간과된 폴립을 제거하기 위해 추가적인 대장내시경검사(clearing colonoscopy)를 받은 경우가 많았으며, 상당수의 연구는 대장암 가족력이 있는 환자를 연구대상에서 제외하였다는 점을 고려할 때, 실제 임상에서 추적검사 시기를 정함에 기준대장내시경검사에서 관찰되었던 샘종의 개수나 크기, 조직학적 특징, 분포 외에도 대장내시경검사의 질과 대장암 가족력 및 병력에 대한 자세한 정보를 참고할 것을 덧붙여 권고하는 바이다.

한편, 폴립절제 후 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가하는 고위험군에 해당하는 소견 중 두 가지 이상의 중복된 소견이 있을 경우 진행신생물 발생위험이 가중되는지에 대한 연구는 많지 않은데, 1992년 경성구불창자내시경검사를 이용한 Atkin 등[11]의 연구에 따르면, 초기 검사에서 융모/관융모샘종 또는 10 mm 이상 크기의 샘종이 있었던 고위험군 내에서 샘종이 1개였던 군의 대장암 표준화 발생비(standardized incidence ratio)가 2.9 (95% CI, 1.8-4.5)인데 비해 샘종이 2개 이상이었던 군은 대장암 표준화 발생비가 6.6 (95% CI, 3.3-11.8)으로 증가하였다. 2000년 Noshirwani 등[31]이 기준대장내시경검사에서 10 mm 미만 크기의 샘종이 3개 있었던 경우 42개월 후 시행한 추적검사에서 진행샘종이 발생할 확률이 8.5%로 추정되는 데 비해 샘종이 3개 이상이면서 그 중 가장 큰 샘종이 10 mm 이상이었던 경우에는 21.3%로 증가하였다. 또한, 10 mm 미만 크기의 샘종이 4개 이상 있었던 경우 추적검사 시 진행샘종 발생확률이 15.3%로 추정되지만, 샘종이 4개 이상이면서 그 중 가장 큰 샘종이 10 mm 이상이었던 경우에는 진행샘종 발생확률이 34.5%까지 증가한다고 제시한 바 있다. 이러한 결과는 고위험군에 해당하는 소견이 중복될 경우 진행샘종 발생위험이 가중됨을 시사한다. 이에 근거하여 고위험군에 해당하는 소견이 두 가지 이상이면 추적검사 시기를 앞당겨야 할 개연성이 있으나, 아직 관련연구가 부족하여 명확한 추적검사 시기를 제시하기에는 어려움이 있다.

고 찰

폴립을 제거한 환자는 대장암과 샘종의 발생위험이 폴립이 없는 환자에 비해 증가하기 때문에 주기적인 추적검사가 필요하다.[2,3,6-11] 이렇게 폴립을 제거한 환자 중에서도 추적검사에서 진행신생물 발생위험이 증가하는 경우는 기준대장내시경검사에서 (1) 샘종의 개수가 3개 이상, (2) 샘종의 크기가 10 mm 이상, (3) 관융모 또는 융모샘종, (4) 고도이형성을 동반한 샘종, (5) 10 mm 이상 크기의 톱니모양폴립이 진단된 경우로, 이 중 한 가지라도 해당하는 경우 폴립절제 후 추적대장내시경검사를 하였을 때 진행신생물 발생위험이 증가하는 고위험군으로 분류하도록 제안한다.

본 위원회에서는 문헌 고찰을 토대로, 한국의 대장폴립 환자에 대한 폴립절제 후 추적대장내시경검사의 추적시기를 기

Table 3. Prerequisite to Determine the Surveillance Colonoscopy Interval Based on the Guideline

1. The index colonoscopy should reach the cecal base with adequate bowel preparation. If the cecal intubation failed or if bowel preparation was inadequate during the index colonoscopy, significant colorectal lesions may be missed, and a repeat colonoscopy is recommended.
2. Because the quality of the index colonoscopy may vary significantly among endoscopists, screening and surveillance colonoscopies should only be conducted by qualified endoscopists.
3. If any polyps, especially adenomas with high-grade dysplasia, may have been incompletely removed, the completeness of the resection should be confirmed by a repeat colonoscopy.
4. The surveillance interval proposed in this guideline is applicable to asymptomatic adults. The necessity of a diagnostic colonoscopy in any symptomatic patients should be assessed by a physician, regardless of the recommended surveillance interval.

준대장내시경 소견에 근거하여 고위험군은 폴립절제 후 3년에 시행할 것을 제안하고, 고위험군에 해당하는 소견이 없는 경우에는 추적대장내시경검사를 폴립절제 후 5년에 시행할 것을 제안한다.

그러나, 추적대장내시경검사 시기를 정하기에 앞서 다음의 사항은 반드시 고려되어야 한다(Table 3). 우선 기준대장내시경검사는 양호한 대장정결 상태에서 맹장까지 완전히 관찰할 것이 요구된다. 폴립절제 후 추적대장내시경검사를 계획하기 전에 대장정결 상태가 불량하거나 맹장까지 완전히 관찰하지 못했다면 의미있는 대장종양을 간과할 수 있어 반복적인 검사를 시행하는 것이 권장된다.[89] 또한, 기준대장내시경검사의 질은 검사를 수행한 내시경의사에 따라 많은 차이가 있기에 선별 및 추적대장내시경검사는 대장암 검진 질관리 지침에 따라 자격을 갖춘 내시경의사에 의해 시행될 것을 권장한다.[90-92] 기준대장내시경검사에서 발견된 폴립의 절제가 내시경적 또는 병리학적으로 불완전하다고 판단되는 경우 추가적인 대장내시경검사로 완전절제 여부를 확인하고 잔존하는 폴립은 제거해야 하며, 특히 고도이형성을 동반한 샘종의 경우에는 더욱 중요하다.[55,58-61] 마지막으로 이 가이드라인에서 제안하는 추적검사 시기는 무증상 성인을 대상으로 적용할 수 있으며, 추적검사 시기 이전이라도 증상 등이 발생하여 임상의가 필요하다고 판단하는 경우에는 대장내시경검사를 시행해야 한다. 따라서, 의사는 기준대장내시경검사의 질, 장정결 상태, 샘종의 절제 상태, 환자의 전신 상태, 가족력 및 과거력 등을 함께 고려하여 개별 환자에서의 추적대장내시경검사 시기를 판단하여야 한다.

한편, 샘종의 개수가 10개를 넘는 경우는 진행신생물의 발생위험의 증가와 높은 폴립 간과율 등을 고려하여 외국의 가이드라인에서는 1년 또는 3년 이내의 짧은 추적검사 간격을 제시하고 있으나, 적절한 추적검사 시기에 대한 권고를 도출하기 위한 연구는 부족한 상태이다.[15,17-21] 또한, 조직학적으로 불완전절제된 경우 또는 분할절제된 경우에도 병변의 재발위험 등을 고려하여 2개월에서 6개월 이내에 추적검사를 시행할 것을 권고하고 있지만,[18-21] 이 가이드라인에서는 구체적인 추적대장내시경검사 시기를 제시할 수 없었으며, 그 검사 시기는 의사의 판단에 맡겨야 할 것으로 생각한다. 과거 여러 차례 대장내시경을 시행받은 환자에서 각각의 검사소견을 추적검사 시기에 어떻게 반영할 것인지에 대해서도 아직은 연구가 부족하여 구체적인 권고안을 제시하기 어려웠다. 고위험군에 해당하는 소견 중 두 가지 이상의 소견이 중복되어 관찰되는 경우에 고위험군 소견이 한 가지만 동반된 경우와 동일한 추적검사 시기를 적용해야 하는지도 잘 알려진 바는 없다.

이 가이드라인은 국내에서 처음으로 제정되는 것이며, 국내의 폴립절제 후 추적대장내시경검사에 대한 자료가 매우 제한적이어서 많은 부분을 우리나라와 의료환경이 다른 서구의 연구자료에 근거하여 제안하였다. 특히, 우리나라의 대장내시경검사는 외국보다 수가가 낮아 서구의 비용-효과 분석을 적용하기에는 적당하지 않으므로 앞으로 국내의 대장폴립 연구결과를 바탕으로 한 비용-효과 분석이 수행되고 이 결과가 가이드라인에 반영되어야 할 것으로 보인다. 끝으로, 이 가이드라인에서는 임상에서 발생하는 다양한 상황을 모두 고려할 수 없기에 실제 임상에서 의료진이 환자를 진료하고 임상적 요인을 고려하여 결정하는 추적검사 방법과 시기에 대한 임상적 판단을 대신할 수는 없음을 강조하는 바이다.

요 약

1. 기준대장내시경검사에서 샘종이 3개 이상 발견된 환자는 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가한다.

2. 기준대장내시경검사에서 10 mm 이상 크기의 샘종이 발견된 환자는 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가한다.

3. 기준대장내시경검사에서 관융모 또는 융모샘종이 발견된 환자는 관샘종이 발견된 환자에 비해 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가한다.

4. 기준대장내시경검사에서 제거한 샘종이 고도이형성을 동반한 경우, 저도이형성을 동반한 경우에 비해 추적대장내시경검사에서 진행신생물이 발견될 위험이 증가한다.

5. 기준대장내시경검사에서 10 mm 이상의 톱니모양폴립이 발견된 환자는 추적대장내시경검사에서 진행신생물의 발생위험이 증가한다.

6. 추적검사에서 진행신생물 발생의 고위험군은 기준대장

내시경검사에서 샘종의 개수가 3개 이상, 가장 큰 샘종의 크기가 10 mm 이상, 관융모 또는 융모샘종, 고도이형성을 동반한 샘종, 또는 크기 10 mm 이상의 톱니모양폴립 중 한 가지 이상의 소견이 진단된 경우이다.

7. 일정한 자격을 갖춘 대장내시경의사가 양호한 대장정결상태에서 양질의 기준대장내시경검사를 시행하였음을 전제로, 기준대장내시경검사 소견이 폴립절제 후 진행신생물의 발생 고위험군에 해당되지 않는 경우 추적대장내시경검사를 폴립절제 후 5년에 시행할 것을 권고한다. 그러나, 상기의 전제조건이 만족되지 않거나 기준대장내시경검사 이전의 대장내시경검사에서 고위험군에 해당하는 소견을 보였던 경우에는 기준대장내시경 소견이 고위험군에 해당되지 않더라도 추적검사 기간을 단축할 것을 권고한다.

8. 일정한 자격을 갖춘 대장내시경의사가 양호한 대장정결상태에서 양질의 기준대장내시경검사를 시행하였음을 전제로, 기준대장내시경검사 소견이 폴립절제 후 진행신생물의 발생 고위험군에 해당하는 경우는 추적대장내시경검사를 폴립절제 후 3년에 시행할 것을 권고한다. 그러나, 상기의 전제조건이 만족되지 않거나 기준대장내시경검사 소견, 샘종의 절제상태, 환자의 전신 상태, 가족력 및 과거력 등을 고려하여 추적검사 기간을 단축할 수 있다.

감사의 글

이번 대장폴립 선별검사 가이드라인 논문에 아낌없는 조언을 주신 가톨릭의대 채현석 교수님, 한양의대 한동수 교수님, 그리고 고려의대 진윤태 교수님께 깊은 감사를 표합니다. 또한 이 가이드라인의 최종안에 동의해 주신 대한내과학회와 대한내과개원의사회에도 감사 드립니다.

REFERENCES

1. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. Scand J Gastroenterol 1999;34:414-420.
2. 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.
3. Loeve F, van Ballegooijen M, Snel P, Habbema JD. Colorectal cancer risk after colonoscopic polypectomy: a population-based study and literature search. Eur J Cancer 2005;41:416-422.
4. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology 1987;93:1009-1013.
5. 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.
6. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993;328:901-906.
7. Meagher AP, Stuart M. Does colonoscopic polypectomy reduce the incidence of colorectal carcinoma? Aust N Z J Surg 1994;64:400-404.
8. Lund JN, Scholefield JH, Grainge MJ, et al. Risks, costs, and compliance limit colorectal adenoma surveillance: lessons from a randomised trial. Gut 2001;49:91-96.
9. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomized surveillance study of patients with pedunculated and small sessile tubular and tubulovillous adenomas. The Funen Adenoma Follow-up Study. Scand J Gastroenterol 1995;30:686-692.
10. Bertario L, Russo A, Sala P, et al. Predictors of metachronous colorectal neoplasms in sporadic adenoma patients. Int J Cancer 2003;105:82-87.
11. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. N Engl J Med 1992;326:658-662.
12. The National Health Insurance Corporation. National Health Insurance Statistical Yearbook for 2009. http://www.nhic.or.kr/portal/site/main/menuitem.e0e5d150f021cfe46e20bbb5b210101c, 2010.
13. Health Insurance Policy Research Institute, The National Health Insurance Corporation. Trend of studies about economic evaluation of the cancer screening programs. http://www.nhic.or.kr/portal/site/main/menuitem.42a779d76d7f8c38b31148b4062310a0/, 2009.
14. Rapuri S, Spencer J, Eckels D. Importance of postpolypectomy surveillance and postpolypectomy compliance to follow-up screening–review of literature. Int J Colorectal Dis 2008;23:453-459.
15. Arditi C, Peytremann-Bridevaux I, Burnand B, et al; EPAGE II Study Group. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Screening for colorectal cancer. Endoscopy 2009;41:200-208.
16. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2000;95:3053-3063.
17. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut 2010;59:666-689.
18. Davila RE, Rajan E, Baron TH, et al; Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. Gastrointest Endosc 2006;63:546-557.
19. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. 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.
20. Schmiegel W, Pox C, Arnold D, Porschen R, Rödel C, Reinacher-Schick A; Association of the Scientific Medical Societies in Germany; German Cancer Aid; German Cancer Society; German Society for Digestive and Metabolic Diseases; German Society for General and Visceral Surgery; German Society for Hematology and Oncology; German Society for Pathology; German Society for Radiooncology; German Roentgen Society; German Joint Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; German Society for Coloproctology; Association of Stoma Patients and Persons with Intestinal Cancer; German Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Association; German Society for Internal Medicine. Colorectal carcinoma: the management of polyps, (neo)adjuvant therapy, and the treatment of metastases. Dtsch Arztebl Int 2009; 106:843-848.
21. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer; American Cancer Society. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. Gastroenterology 2006;130:1872-1885.
22. Jung KW, Park S, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality and survival in 2006-2007. J Korean Med Sci 2010;25:1113-1121.
23. Park DI, Kim YH, Kim HS, et al. Diagnostic yield of advanced colorectal neoplasia at colonoscopy, according to indications: an investigation from the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). Endoscopy 2006;38:449-455.
24. Lee BH, Jeong SY. Korean national recommendation guidelines on screening and surveillance for early detection of colorectal cancers. J Korean Med Assoc 2002;45:981-991.
25. Korea National Statistical Office. Population Projections for Korea: 2005-2050 (Based on the 2005 Census). http://kosis.kr/gen_etl/start.jsp?orgId=101&tblId=DT_1B01001&conn_path=I2&path=인구·가구 - 추계인구·가구 - 장래인구추계 - 연령별(전국) 추계인구, 2006.
26. Ministry for Health, Walfare and Family Affairs. The quality guidelines of colorectal cancer screening . http://www.cancer.go.kr/cms/data/edudata/__icsFiles/afieldfile/2009/07/20/bb.mht, 2008.
27. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. JAMA 1998;280:1690-1691.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.
29. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490.
30. Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. Gastroenterology 2009;136:832-841.
31. Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. Gastrointest Endosc 2000;51:433-437.
32. Nusko G, Mansmann U, Kirchner T, Hahn EG. Risk related surveillance following colorectal polypectomy. Gut 2002;51:424-428.
33. Kim JB, Han DS, Lee HL, et al. The recurrence rate of colon polyp after polypectomy and the interval of surveillance colonoscopy: predictors of early development of advanced polyp. Korean J Gastroenterol 2004;44:77-83.
34. Pinsky PF, Schoen RE, Weissfeld JL, et al. The yield of surveillance colonoscopy by adenoma history and time to examination. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:86-92.
35. Huang Y, Gong W, Su B, et al. Recurrence and surveillance of colorectal adenoma after polypectomy in a southern Chinese population. J Gastroenterol 2010;45:838-845.
36. Chung SJ, Kim YS, Yang SY, et al. Five-year risk for advanced colorectal neoplasia after initial colonoscopy according to the baseline risk stratification: a prospective study in 2452 asymptomatic Koreans. Gut 2011;60:1537-1543.
37. Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. Gastrointest Endosc 2006;64:614-626.
38. Chung CS, Yoon JS, Joh YG, et al. Colonoscopic missing rate of colorectal polyps. Korean J Gastrointest Endosc 2004;28:179-182.
39. Choi KY, Lee BI, Lee SY, et al. Colonoscopic miss-rate of colorectal polyp and adenoma. Korean J Gastrointest Endosc 2003;26:199-204.
40. Park SY, Moon W, Park SJ, et al. The colonoscopic miss rates of colorectal polyps as determined by a polypectomy. Korean J Gastrointest Endosc 2008;36:132-137.
41. Kim JH, Kim YS, Cheon JH, et al. Influence of the insertion time and number of polyps on miss rate in colonoscopy. Scand J Gastroenterol 2011;46:634-639.
42. 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.
43. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS. Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps. Gastrointest Endosc 1991;37:125-127.
44. Ben-Horin S, Bar-Meir S, Avidan B. The impact of colon cleanliness assessment on endoscopists' recommendations for follow-up colonoscopy. Am J Gastroenterol 2007;102:2680-2685.
45. Kang MS, Park DI, Park JH, et al. A survey on the interval of post-polypectomy surveillance colonoscopy. Korean J Gastrointest Endosc 2006;33:339-345.
46. Hisabe T, Tsuda S, Matsui T, Iwashita A. Natural history of small colorectal protuberant adenomas. Dig Endosc 2010;22 Suppl 1:S43-46.
47. Hoff G, Foerster A, Vatn MH, Sauar J, Larsen S. Epidemiology

of polyps in the rectum and colon. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. Scand J Gastroenterol 1986;21:853-862.
48. Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, et al. Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. Gut 1996;39:449-456.
49. Bonithon-Kopp C, Piard F, Fenger C, et al; European Cancer Prevention Organisation Study Group. Colorectal adenoma characteristics as predictors of recurrence. Dis Colon Rectum 2004;47:323-333.
50. van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The Polyp Prevention Study Group. Gastroenterology 1998;115:13-18.
51. Martínez ME, Sampliner R, Marshall JR, Bhattacharyya AK, Reid ME, Alberts DS. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. Gastroenterology 2001;120:1077-1083.
52. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. Gastroenterology 2007;133:1077-1085.
53. Laiyemo AO, Murphy G, Albert PS, et al. Postpolypectomy colonoscopy surveillance guidelines: predictive accuracy for advanced adenoma at 4 years. Ann Intern Med 2008;148: 419-426.
54. Nivatvongs S, Snover DC, Fang DT. Piecemeal snare excision of large sessile colon and rectal polyps: is it adequate? Gastrointest Endosc 1984;30:18-20.
55. Seo GJ, Sohn DK, Han KS, et al. Recurrence after endoscopic piecemeal mucosal resection for large sessile colorectal polyps. World J Gastroenterol 2010;16:2806-2811.
56. Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, et al. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. Surg Endosc 2010;24:343-352.
57. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Soehendra N. Long-term results of endoscopic removal of large colorectal adenomas. Endoscopy 2003;35:S41-44.
58. Walsh RM, Ackroyd FW, Shellito PC. Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps. Gastrointest Endosc 1992;38: 303-309.
59. Zlatanic J, Waye JD, Kim PS, Baiocco PJ, Gleim GW. Large sessile colonic adenomas: use of argon plasma coagulator to supplement piecemeal snare polypectomy. Gastrointest Endosc 1999;49:731-735.
60. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Williams CB. Endoscopic resection of large sessile colonic polyps by specialist and non-specialist endoscopists. Br J Surg 2002;89:1020-1024.
61. Conio M, Repici A, Demarquay JF, Blanchi S, Dumas R, Filiberti R. EMR of large sessile colorectal polyps. Gastrointest Endosc 2004;60:234-241.
62. Hwang ST, Cho YK, Park JH, et al. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:562-567.
63. Yang G, Zheng W, Sun QR, et al. Pathologic features of initial adenomas as predictors for metachronous adenomas of the rectum. J Natl Cancer Inst 1998;90:1661-1665.
64. Terdiman JP, McQuaid KR. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps. Gastroenterology 2010;139:1444-1447.
65. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. Gastroenterology 2010;138: 2088-2100.
66. 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.
67. Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S, et al. Microsatellite instability in interval colon cancers. Gastroenterology 2006; 131:1700-1705.
68. Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. Gastroenterology 2010;139:1503-1510, 1510.e1-3.
69. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. Gastroenterology 2010;139:1497-1502.
70. Li D, Jin C, McCulloch C, et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. Am J Gastroenterol 2009;104:695-702.
71. Bensen SP, Cole BF, Mott LA, Baron JA, Sandler RS, Haile R. Colorectal hyperplastic polyps and risk of recurrence of adenomas and hyperplastic polyps. Polyps Prevention Study. Lancet 1999;354:1873-1874.
72. 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.
73. Lim HM, Kim ER, Kim JY, et al. Association between non-diminutive hyperplastic polyps and synchronous advanced colorectal neoplasms. Digestion 2011;83:54-59.
74. Laiyemo AO, Doubeni C, Sanderson AK 2nd, et al. Likelihood of missed and recurrent adenomas in the proximal versus the distal colon. Gastrointest Endosc 2011;74:253-261.
75. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? Int J Cancer 2002;101:403-408.
76. Urso E, Pucciarelli S, Agostini M, et al. Proximal colon cancer in patients aged 51-60 years of age should be tested for microsatellites instability. A comment on the Revised Bethesda Guidelines. Int J Colorectal Dis 2008;23:801-806.
77. 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.
78. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. Ann Intern Med 2011;154: 22-30.
79. Yoshida D, Kono S, Moore MA, et al. Colorectal polypectomy and risk of colorectal cancer by subsite: the Fukuoka Colorectal Cancer study. Jpn J Clin Oncol 2007;37:597-602.
80. Kim YG, Jang BI, Kim TN. A matched case-control study of a novel Acid-pump antagonist and proton-pump inhibitor for the treatment of iatrogenic ulcers caused by endoscopic sub-

mucosal dissection. Gut Liver 2010;4:25-30.
81. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, et al. Right-side shift of colorectal adenomas with aging. Gastrointest Endosc 2006;63: 453-458.
82. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al; CONCeRN Study Investigators. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. N Engl J Med 2005;352:2061-2068.
83. Ferretti G, Felici A, Cognetti F, Mandala M. Is there a right-sided shift for colorectal cancer in women compared with men? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:1054.
84. Rabeneck L, Davila JA, El-Serag HB. Is there a true "shift" to the right colon in the incidence of colorectal cancer? Am J Gastroenterol 2003;98:1400-1409.
85. Park SY, Kim BC, Shin SJ, Lee SK, Kim TI, Kim WH. Proximal shift in the distribution of adenomatous polyps in Korea over the past ten years. Hepatogastroenterology 2009;56:677-681.
86. Laiyemo AO, Pinsky PF, Marcus PM, et al. Utilization and yield of surveillance colonoscopy in the continued follow-up study of the polyp prevention trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7: 562-567.
87. Robertson DJ, Burke CA, Welch HG, et al. Using the results of a baseline and a surveillance colonoscopy to predict recurrent adenomas with high-risk characteristics. Ann Intern Med 2009;151:103-109.
88. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. Gut 2004;53:568-572.
89. Lebwohl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum AJ, Wang T, Neugut AI. The impact of suboptimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. Gastrointest Endosc 2011;73:1207-1214.
90. 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.
91. Chen SC, Rex DK. Endoscopist can be more powerful than age and male gender in predicting adenoma detection at colonoscopy. Am J Gastroenterol 2007;102:856-861.
92. 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.

APPENDIX

Supplementary Table 1. Study Characteristics

Author (year)	Country	Design	Sample size (n)	Age (yr)	Gender (Male, %)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Colonoscopy follow-up	Endpoint definition of advanced neoplasia	Conclusion
Winawer et al., 1993[6] National Polyp Study	USA	Multi-center, RCT for timing of surveillance	1,418	61.2±10.2[a]	70	First diagnosis of adenoma; complete clearing colonoscopy; no family or personal history of FAP, IBD	CRC or malignant polyps (invading beyond the muscularis mucosa); sessile adenoma with a base >3 cm; non-neoplasitc polyp; no polyps	At 1+3 yrs *vs.* at 3 yrs	Advanced colorectal neoplasia: Adenoma >1 cm, high grade dysplasia, or CRC	After colonoscopy with removal of all polyps, colorectal examination at 4 yrs resulted in a similar risk of new adenomas and significant neoplasia compared with examinations at 2 and 4 yrs
Jørgensen et al., 1995[9] Funen Adenoma Follow-up Study	Denmark	Single center, RCT for timing of surveillance	673	28 to 77[b]	56.8	Newly diagnosed pedunculated adenomas and small sessile tubular or tubulovillous adenomas	CRC; history of colorectal neoplasia; FAP	Every 2 yrs *vs.* every 4 yrs	Significant neoplasia: CRC or adenoma with villous structure, severe dysplasia, or a diameter >10 mm	Colonoscopy performed 3 yrs after colonoscopic removal of adenomatous polyps detects important colonic lesions as effectively as follow-up colonoscopy after both 1 and 3 yrs
van Stolk et al., 1998[50] Antioxidant Polyp Prevention Trial	USA	Multi-center, analysis of chemoprevention RCT data	479	60 (25 to 78)[c]	77	First diagnosis of adenoma within 3 mo of enrollment; < 80 yrs; in good health	CRC; FAP; malabsorption syndromes; any condition potentially worsened by vitamins C or E	At 1 (clearing colonoscopy) +4 yrs	Clinically important adenoma : Adenoma ≥1 cm, villous, or severe dysplasia	Patients with 1 or 2 tubular adenomas constitute a low-risk group for whom follow-up might be extended beyond 3 yrs
Noshirwani et al., 2000[31] Cleveland Clinic Foundation Adenoma Registry	USA	Single-center, prospective cohort study	697	NA	73.3	Patients with adenoma removal; surveillance colonoscopy within 10- 42 mo	CRC; UC; FAP	10-42 (mean 18) month	Significant outcome 1: tubulovillous adenoma, villous adenoma, high grade dysplasia/ carcinoma *in situ*, invasive cancer or size of ≥1 cm.	Patients with 1 or 2 adenomas all measuring less than 1 cm are an identified low risk group and their first surveillance examination may be delayed beyond the standard 3 yrs
Martínez et al., 2001[51] Wheat Bran Fiber Trial	USA (Arizona)	Multi-center, analysis of chemoprevention RCT data	1,287	66.2 (40 to 80)[c]	66.8	Patients with adenomas (≥3 mm); 40-80 yrs	IBD; hereditary colon cancer syndromes	At 1 (clearing colonoscopy) +3 yrs	Advanced lesion: Adenoma ≥10 mm, tubulovillous/ villous histology, or all colon cancers	Large or proximally located adenomas are important indicators of recurrence of advanced lesions

Supplementary Table 1. Continued

Author (year)	Country	Design	Sample size (n)	Age (yr)	Gender (Male, %)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Colonoscopy follow-up	Endpoint definition of advanced neoplasia	Conclusion
Nusko et al., 2002[32] Erlangen Registry of Colorectal Polyps	German	Prospective cohort study	1,159	NA	NA	First diagnosis of adenoma	CRC; family history of FAP, HNPCC, IBD	Single adenoma: every 4 yrs/multiple adenomas: every 2 yrs	Adenoma of advanced pathology: >10 mm in size, with high grade dysplasia, or invasive carcinoma	Surveillance intervals can be scheduled for low risk (10 yrs) and high risk (3 yrs) patients
Bertario et al., 2003[10]	Italy	Single-center, prospective cohort study	1,086	61 (24 to 87)[c]	55	Patients were referred for colonoscopies because of either positive FOBT or family history of CRC	History of adenoma or CRC; non-neoplastic polyps; history or suspected pt with possible genetic syndrome	At 1 yr → if negative: every 3 yrs if negative	Advanced metachronous features: CRC or severe dysplasia	Endoscopic polypectomy is able to reduce by 50% the incidence of CRC in patients with large bowel adenomas
Bonithon-Kopp et al., 2004[49] European Fiber-Calcium Intervention Trial	Europe	Multi-center, analysis of chemoprevention RCT data	552	58.8±8.8 for calcium group 59.1±8.9 for fiber group 59.3±8.4 for placebo group	NA	≥2 adenomas or a single adenoma >5 mm in diameter; complete index colonoscopy; 35-75 yrs; no debilitating or life threatening disease	CRC; FAP; IBD; colonic resection; contraindications to calcium or fiber; current calcium treatment or fiber supplementation	At 3 yrs	Advanced adenoma: Adenoma ≥10 mm, moderate/severe dysplasia, or tubulovillous/villous adenoma	Follow-up colonoscopies in patients with adenomas should include careful examination of the proximal colon. The time interval between follow-up examinations could probably be extended beyond 3 yrs in patients who have only one or two distal adenomas
Kim et al., 2004[33]	Korea	Single-center, retrospective cohort study	97	NA	72.2	Patients with adenoma	CRC; non-neoplastic polyp; incomplete colonoscopy; colonic resection	At least 6 months later after polypectomy	Advanced polyp: polyp ≥10 mm, adenoma with severe dysplasia, or villous adenoma	Recurrence of advanced polyp is very rare within one year after polypectomy. Patients with single polyp have low risk and thus, their surveillance may be delayed beyond the standard 3 yrs
Yamaji et al., 2004[88]	Japan	Multi-center, prospective cohort study	6,225	48.1±9.4[a]	74.8	Annual medical health checkup subject who underwent ≥3 annual colonoscopies	CRC; history of CRC, polyps; IBD	Every 1 yr	Advanced adenoma: carcinoma *in situ*, or adenoma with severe dysplasia, and adenomas ≥10 mm	Although recurrence rates after polypectomy were elevated, the incidence rates in subjects with no neoplastic lesions initially were quite high

Supplementary Table 1. Continued

Author (year)	Country	Design	Sample size (n)	Age (yr)	Gender (Male, %)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Colonoscopy follow-up	Endpoint definition of advanced neoplasia	Conclusion
Lieberman et al., 2007[52] VA Cooperative Study Group 380	USA	Multi-center, prospective cohort study	895	62.9 (50 to 75)[b]	96.8	50-75 yrs; no lower gastrointestinal tract symptoms; no prior history of colon disease; no structural examination of the colon within 10 yrs	Declined to participate; incomplete colonoscopy	Within 5.5 yrs (most patients with advanced neoplasia had colonoscopy within 3 yrs)	Advanced neoplasia: Adenoma ≥10 mm, villous adenoma, high-grade dysplasia or invasive cancer	Patients with 1 or 2 tubular adenomas less than 10 mm represent a low-risk group compared with other patients with colon neoplasia
Laiyemo et al., 2008[53] Polyp Prevention Trial	USA	Multi-center, analysis of chemoprevention RCT data	1,905	61[a]	64.5	Patients with adenoma removal within 6 mo of randomization; ≥35 yrs	CRC; surgical adenoma resection; FAP; IBD; bowel resection; obesity; taking lipid-lowering medication; dietary restriction	At 1 (clearing colonoscopy) +4 yrs	Advanced adenoma: adenoma ≥10 mm, villous/ tubulovillous adenoma, or high-grade dysplasia	Although the risk for recurrence of advanced adenoma within 4 yrs is greater for patients with high-risk adenomas at baseline than for those with low-risk adenomas, the discrimination of this risk stratification scheme is relatively low
Laiyemo et al., 2009[86] Continued Follow-Up Study of the Polyp Prevention Trial (PPT)	USA	Multi-center, prospective cohort study	774	65.3±9.6[a]	67	Among participant in PPT trial, patients had a willingness to participate	NA	Usual care of primary physicians and endoscopists	Advanced adenoma: adenoma ≥10 mm, villous/ tubulovillous adenoma, or high-grade dysplasia	Surveillance colonoscopy was overused for low-risk subjects and underused for high-risk subjects
Martínez et al., 2009[30]	North America	Pooled analyses used patient-level data from 8 North American studies	9,167	62.0 (22 to 80)[b]	71	Included studies (1) ≥800 study participants; (2) complete baseline colonoscopy with removal of ≥1 adenomas and all visualized lesions; (3) specified schedule of surveillance follow-up colonoscopies; (4) available end point data regarding the number, size, and histopathology of adenomas and CRCs detected in follow-up exam	CRC; no follow-up colonoscopy after the first 6 months of study	1-5 yrs	Advanced neoplasia: Adenoma ≥10 mm, high grade dysplasia, >25% villous features or invasive cancer	Occurrence of advanced colorectal neoplasia is common after polypectomy. Factors that are associated most strongly with risk of advanced neoplasia are patient age and the number and size of prior adenomas

Supplementary Table 1. Continued

Author (year)	Country	Design	Sample size (n)	Age (yr)	Gender (male, %)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Colonoscopy follow-up	Endpoint definition of advanced neoplasia	Conclusion
Pinsky et al., 2009[34] Study of Colonoscopy Utilization	USA	Multi-center, prospective cohort study (Study of colonoscopy utilization)	2,607	63[a]	60	Screening-arm PLCO subjects had a positive baseline sigmoidoscopy screen with a follow-up colonoscopy within 18 months; no CRC	Subjects whose first post-baseline colonoscopy was performed as a result of having a positive year 3 or year 5 PLCO FSG screen	6 months-10 yrs	Advanced adenoma: an adenoma ≥10 mm, villous or tubulovillous, or severe dysplasia	Subjects with baseline advanced adenomas are more likely to have recurrent advanced adenomas at initial surveillance
Huang et al., 2010[35]	China	Single-center, retrospective cohort study	1,356	52.4±12.5[a]	63.6	>20 yrs; complete colonoscopy; clearing colonoscopy within 6 months after the initial colonoscopy to remove missed adenomas	History of CRC; FAP; IBD	Within 6 months (clearing colonoscopy) +1-20 yrs	Advanced adenoma: adenoma ≥10 mm, villous/ tubulovillous adenoma, or high-grade dysplasia	3-yr follow-up of patients after polypectomy could be effective in preventing the recurrence of advanced adenoma in high-risk patients
Chung et al., 2011[36]	Korea	Single-center, prospective cohort study	3,803	52.7±9.6[a]	63.5	First screening colonoscopy; asymptomatic volunteers aged 50-69; complete clearing colonoscopy; ≥1 follow-ups within 5 yrs	History of CRC or polyp; colorectal disease-related symptoms or signs; surgical resection of the colon; IBD or intestinal tuberculosis; coagulopathy; incomplete colonoscopy d/t inadequate preparation or technical difficulties	Normal group: at 5 yrs/low-risk group (1 or 2 adenomas <10 mm): <3+5 yrs or at 5 yrs/ high risk group (adv. adenoma or ≥3 adenomas): <3+5 yrs	Advanced adenoma: ≥10 mm in diameter, containing >25% villous structure or high-grade dysplasia (intramucosal carcinoma or carcinoma *in situ* was categorized as a high-grade dysplasia)	The surveillance interval for low-risk patients could be extended beyond 5 yrs. Colonoscopic surveillance should be targeted to high-risk patients, and 3-yr follow-up after initial polypectomy may be appropriate

RCT, randomized controlled trial; FAP, familial adenomatous polyposis; IBD, inflammatory bowel disease; CRC, colorectal cancer; NA, not available; UC, ulcerative colitis; HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer; FOBT, fecal occult blood test.
[a]Mean±SD, [b]range only, [c]median and range.

Supplementary Table 2. The Number of Colorectal Adenomas as a Risk Factor of Advanced Neoplasia

Study	Adenoma at index colonoscopy (n)	Enrolled total patients (n)	Patients with metachronous advanced neoplasia		Adjusted OR/RR (95% CI)
			n	%	
Jørgensen et al., 1995[9]	1				1
	2				1.3 (0.6-3.0)
	≥3				3.0 (1.2-7.1)
Noshirwani et al., 2000[31]	Per 1 increase	697	63	9	1.25 (1.13-1.38)
Nusko et al., 2002[32]	1				1
	≥2				1.54 (1.12–2.12)
Bonithon-Kopp et al., 2004[49]	1	360	18	5	1
	2	109	8	7.3	1.4 (0.59–3.51)
	≥3	83	15	18.1	3.6 (1.64–7.89)
Kim et al., 2004[33]	1				0.24 (0.08-0.73)
	≥2				1
Martínez et al., 2009[30]	1	5,465	497	9.1	1
	2	2,054	271	13.2	1.39 (1.17–1.66)
	3	890	146	16.4	1.85 (1.46–2.34)
	4	326	68	20.9	2.41 (1.71–3.40)
	≥5	377	94	24.9	3.87 (2.76–5.42)
Pinsky et al., 2009[34]	1–2 small TA	650	42	6.5	1
	≥3 small TA	153	16	10.5	1.5 (0.8–2.6)
Below studies were included in pooled analysis (Martínez et al., 2009)					
Winawer et al., 1993[6]	1	541	6	1.1	1
	2	200	4	2	1.5 (0.4-5.6)
	≥3	197	18	9.1	6.9 (2.6-18.3)
van Stolk et al., 1998[50]	1 or 2	393	13	3.3	1
	≥3	84	5	6	1.13 (0.40-3.18)
Martínez et al., 2001[51]	1	742	86	11.6	1
	2	284	28	9.9	0.76 (0.43-1.36)
	≥3	261	32	12.3	1.01 (0.54-2.10)
Lieberman et al., 2007[52]	0	298	7	2.3	
	1 or 2	617	40	6.5	
	3 or 4	145	23	15.9	
	5-9	64	11	17.2	
	10+	8	1	12.5	
Laiyemo et al., 2009[86]	1	1,218	66	5.4	
	2	405	31	7.7	
	≥3	282	28	9.9	
Outcome measures using HR					Adjusted HR (95% CI)
Bertario et al., 2003[10]	1	736	7	1	1
	≥2	350	7	2	2.0 (0.7-5.8)
Huang et al., 2010[35]	1	808	37	4.6	1
	2	244	15	6.1	1.92 (1.04-3.54)
	≥3	304	70	23	1.87 (1.12-3.10)
Chung et al., 2011[36]	1 or 2				1
	≥3				3.06 (1.51-6.57)

TA, tubular adenoma; HR, hazard ratio.

Supplementary Table 3. The Size of Colorectal Adenoma as a Risk Factor of Advanced Neoplasia

Study	Adenoma size measurement	Size of index adenoma (mm)	Enrolled total patients (n)	Patients with metachronous advanced neoplasia		Adjusted OR/RR (95% CI)
				n	%	
Jørgensen et al., 1995[9]	Pathologic evaluation	≤5				1
		6-10				1.2 (0.5-2.9)
		>10				1.2 (0.5-2.9)
Noshirwani et al., 2000[31]	Endoscopic estimation	<10				1
		≥10				3.68 (2.01-6.76)
Nusko et al., 2002[32]	Small adenomas (≤5 mm): endoscopic estimation/ Larger adenoma: pathologic evaluation	≤10				1
		>10				1.81 (1.42-2.31)
Bonithon-Kopp et al., 2004[49]	Endoscopic estimation	<10	243	19	7.8	1
		≥10	309	22	7.1	1.06 (0.54-2.06)
Martínez et al., 2009[30]		<5	2,540	209	8.2	1
		5-10	3,115	287	9.2	1.17 (0.95-1.42)
		10-20	2,487	415	16.7	2.27 (1.84-2.78)
		≥20	672	138	20.5	2.99 (2.24-4.00)
Pinsky et al., 2009[34]		<10				1
		≥10 TA				1.5 (1.03-2.3)
Below studies were included in pooled analysis (Martínez et al., 2009)						
Winawer et al., 1993[6]	Endoscopic estimation	≤5	228	3	1.3	1
		6-10	354	8	2.3	1.3 (0.3-5.2)
		>10	356	17	4.8	2.2 (0.6-7.8)
van Stolk et al., 1998[50]	Endoscopic estimation	<10	258	11	4.3	1
		≥10	219	7	3.2	0.49 (0.16-1.51)
Martínez et al., 2001[51]	Endoscopic estimation	<5	395	36	9.1	1
		6-10	543	52	9.6	0.88 (0.52-2.14)
		10	349	58	16.6	2.27 (1.25-4.14)
Lieberman et al., 2007[52]	Endoscopic estimation	No adenoma	298	7	2.3	1
		<10	622	38	6.1	2.56 (1.16-5.67)
		≥10	123	19	15.5	6.40 (2.74-14.94)
Laiyemo et al., 2009[86]	Endoscopic estimation	<10	1,204	67	5.6	
		≥10	560	44	7.9	
Outcome measures using HR						Adjusted HR (95% CI)
Bertario et al., 2003[10]	Pathologic evaluation	≤10	700	6	0.9	1
		10-20	256	4	1.6	1.9 (0.5-6.6)
		>20	107	4	3.7	4.0 (1.1-14.4)
Huang et al., 2010[35]		≤10				1
		10-19				1.25 (0.60-2.62)
		≥20				2.35 (1.09-5.06)
Chung et al., 2011[36]	Endoscopic estimation or pathologic evaluation	<10				1
		≥10				3.02 (1.80-5.06)

TA, tubular adenoma; HR, hazard ratio.

Supplementary Table 4. The Villous/Tubulovillous Adenoma as a Risk Factor for Advanced Neoplasia

Study	Definition of tubulovillous or villous adenoma	Histology of adenoma at index polyp	Enrolled total patients (n)	Patients with metachronous advanced neoplasia		Adjusted OR/RR (95% CI)
				n	%	
Jørgensen et al., 1995[9]	Tubulovillous adenoma: ≥ 20% composed of villous structure	Tubular				1
		Tubulovillous				1.2 (0.6-2.7)
Noshirwani et al., 2000[31]		Tubular				1
		Others				1.37 (0.72-2.62)
Bonithon-Kopp et al., 2004[49]	According to a standard protocol	Tubular	455	31	6.8	1
		Tubulovillous/ villous	97	10	10.3	1.67 (0.76–3.67)
Martínez et al., 2009[30]	Tubulovillous adenoma: 26-75% composed of villous component/Villous adenoma: >75% composed of villous component	Tubular	7,268	749	10.3	1
		Tubulovillous/ villous	1,899	336	17.7	1.28 (1.07–1.52)
Pinsky et al., 2009[34]		Tubular				1
		Tubulovillous/ villous				2.2 (1.5–3.1)
Below studies were included in pooled analysis (Martínez et al., 2009)						
Martínez et al., 2001[51]	Tubulovillous adenoma: 26-75% composed of villous component/villous adenoma: >75% composed of villous component	Tubular	842	92	10.9	1
		Tubulovillous	317	41	12.9	1.10 (0.64–1.87)
		Villous	59	9	15.3	0.41 (0.15–1.13)
		Unspecified/ incipient	69	4	5.8	0.47 (0.09–2.62)
Lieberman et al., 2007[52]	Adenoma withvillous histology: ≥25% composed of villous histology	Control (no neoplasia)	298	7	2.3	1
		Adenoma with villous histology	81	13	16.1	6.05 (2.48-14.71)
Outcome measures using HR						Adjusted HR (95% CI)
Bertario et al., 2003[10]	According to WHO classification	Tubular	772	10	1.3	1
		Tubulovillous	205	3	1.5	1.5 (0.4–5.6)
		Villous	80	1	1.3	1.2 (0.2–10.2)
Huang et al., 2010[35]	According to WHO classification	Tubular	961	20	2.1	1
		Tubulovillous/ villous	395	103	26.1	2.57 (1.24–5.32)
Chung et al., 2011[36]	According to WHO classification	Tubular				1
		Tubulovillous/ villous				1.48 (0.74-2.95)

HR, hazard ratio; WHO, World Health Organization.

Supplementary Table 5. The High Grade Dysplasia as a Risk Factor for Advanced Neoplasia

Study	Classification of dysplasia	Degree of atypia of index polyp	Enrolled total patients (n)	Patients with metachronous advanced neoplasia		Adjusted OR/RR (95% CI)
				n	%	
Jørgensen et al., 1995[9]	According to Konishi & Morson (J Clin Pathol 1982;35:830-41)	Mild				1
		Moderate				1.0 (0.4-2.2)
		Severe				2.1 (0.6-7.1)
Bonithon-Kopp et al., 2004[49]	According to a standard protocol	Mild	308	17	5.5	1
		Moderate/ severe	244	24	9.8	1.86 (0.96-3.64)
Martínez et al., 2009[30]		Low grade dysplasia	6,485	719	11.1	1
		High grade dysplasia	683	118	17.3	1.05 (0.81-1.35)
Below study was included in pooled analysis (Martínez et al., 2009)						
Lieberman et al., 2007[52]	Patients with intramucosal carcinoma or carcinoma *in situ* were classified as having high-grade dysplasia	No neoplasia	298	7	2.3	1
		High grade dysplasia	46	8	17.4	6.87 (2.61-18.07)
		CRC	23	8	34.8	13.56 (5.54-33.18)
Outcome measures using HR						Adjusted HR (95% CI)
Bertario et al., 2003[10]	According to WHO classification	Low/moderate	1,050	11	1.0	1
		Severe	36	1	2.8	3.3 (0.7-15.5)
Huang et al., 2010[35]	According to WHO classification	Low grade dysplasia	1,150	66	5.7	1
		High grade dysplasia	206	57	27.7	1.61 (1.07-2.42)

HR, hazard ratio; WHO, World Health Organization.

Supplementary Table 6. The Large Serrated Polyp at Index Colonoscopy as a Risk Factor for Advanced Neoplasia

Study	Definition of large serrated adenoma	Large serrated adenoma	Enrolled total patients (n)	Patients with metachronous advanced neoplasia		Adjusted OR/RR (95% CI)
				n	%	
Hiraoka et al., 2010[68]	Large serrated polyps: serrated polyps ≥10 mm	No	10,059	1,511	15.0	1
		Yes	140	62	44.3	4.01 (2.83-5.69)
Li et al., 2009[70]	Large serrated polyps: serrated polyps ≥10 mm	No	4,710	467	9.9	1
		Yes	109	27	5.8	3.24 (2.05-5.13)
Schreiner et al., 2010[69]	Large non-dysplastic serrated polyp: hyperplasic polyps and sessile serrated adenomas ≥10 mm	No	3,121			1
		Yes	44			1.90 (1.33-2.70)

Definition of serrated polyps: hyperplasic polyps, sessile serrated adenomas, and traditional serrated adenomas.

Supplementary Table 7. The location of index polyp as a risk factor for advanced neoplasia

Study	Definition of proximal colon	Location of index adenoma	Enrolled total patients (n)	Patients with metachronous advanced neoplasia		Adjusted OR/RR (95% CI)
				n	%	
Bonithon-Kopp et al., 2004[49]	Cecum-transverse colon	No proximal location	438	23	5.3	1
		Proximal location	114	18	15.8	2.63 (1.31-5.3)
Martínez et al., 2009[30]	Cecum-splenic flexure	Distal	4,434	395	8.9	1
		Proximal only	2,620	330	12.6	Any proximal: 1.68
		Both	1,754	325	18.5	(1.43-1.98)
Pinsky et al., 2009[34]	Not mentioned	Distal colon only				1
		Proximal colon only				1.8 (1.1-2.7)
Below study was included in pooled analysis (Martínez et al., 2009)						
Martínez et al., 2001[51]	Cecum-transverse colon	Distal colon	701	68	9.7	1
		Proximal colon	349	44	12.6	1.65 (1.02-2.67)
		Both	234	33	14.1	2.69 (1.34-5.42)
Outcome measures using HR						Adjusted HR (95% CI)
Huang et al., 2010[35]	Cecum-splenic flexure	Any proximal	562	77	13.7	1
		Distal only	794	46	5.8	0.77 (0.48-1.22)

HR, hazard ratio.

Supplementary Table 8. Age as a risk factor for advanced neoplasia

Study	Age	Age at time of polypectomy (yr)	Enrolled total patients (n)	Patients with metachronous advanced neoplasia		Adjusted OR/RR (95% CI)
				n	%	
Jørgensen et al., 1995[9]	Range, 28-77	≤60				1
		>60				1.5 (0.8-3.0)
Noshirwani et al., 2000[31]		Per 10-year increase				1.10 (0.82-1.45)
Laiyemo et al., 2008[53]	65.3±9.6	≤65				1
		>65				1.3 (0.7-2.5)
Martínez et al., 2009[30]	Mean 62.0 (range, 22-80)	<40	154	6	3.9	0.41 (0.18-0.94)
		40-49	804	52	6.5	0.67 (0.48-0.93)
		50-59	2,397	213	8.9	1
		60-69	3,676	460	12.5	1.39 (1.16-1.68)
		70-79	2,074	328	15.8	1.72 (1.40-2.11)
		≥80	62	12	19.4	2.70 (1.31-5.57)
Outcome measures using HR						Adjusted HR (95% CI)
Bertario et al., 2003[10]	Mean 61 (range, 24-87)	<60	503	5	1.0	1
		60-69	339	5	1.5	2.1 (0.6-7.5)
		≥70	244	4	1.6	4.1 (1.0–16.0)
Yamaji et al., 2004[88]	48.1±9.4	<40	154	6	3.9	1
		40-49	804	52	6.5	2.3 (0.7-7.6)
		50-59	2,397	213	8.9	3.6 (1.1-12)
		≥60	62	12	19.4	5.5 (1.6-19)
Huang et al., 2010[35]	52.4±12.5 (range, 20-84)	<50	554	20	3.6	1
		50-59	393	43	10.9	1.81 (1.05-3.12)
		>60	409	60	14.7	4.81 (2.80-8.25)
Chung et al., 2011[36]	52.7±69.6 (range, 50-69)	50-59				1
		60-69				1.51 (0.86-2.65)

HR, hazard ratio.

Supplementary Table 9. Gender as a risk factor for advanced neoplasia

Study	Gender	Enrolled total patients (n)	Patients with metachronous advanced neoplasia		Adjusted OR/RR (95% CI)
			n	%	
Jørgensen et al., 1995[9]	Female				0.9 (0.4-1.7)
	Male				1
Noshirwani et al., 2000[31]	Female				1
	Male				1.48 (0.74-2.93)
Laiyemo et al., 2008[53]	Female				1
	Male				2.0 (0.9-4.6)
Martínez et al., 2009[30]	Female	2,642	267	10.1	1
	Male	6,525	815	12.5	1.40 (1.19-1.65)
Pinsky et al., 2009[34]	Female				1
	Male				1.2 (0.9-1.8)
Outcome measures using HR					Adjusted HR (95% CI)
Bertario et al., 2003[10]	Female	487	2	0.4	1
	Male	599	12	2.0	6.5 (1.4-29.9)
Yamaji et al., 2004[88]	Female				1
	Male				0.9 (0.5-1.5)
Huang et al., 2010[35]	Female	493	18	3.7	1
	Male	863	105	12.2	2.11 (1.27-3.53)
Chung et al., 2011[36]	Female				1
	Male				1.00 (0.57-1.77)

HR, hazard ratio.

Supplementary Table 10. The Family History of CRCs as a Risk Factor for Advanced Neoplasia

Study	Definition of positive family history	Family history of CRC	Enrolled total patients (n)	Patients with metachronous advanced neoplasia		Adjusted OR/RR (95% CI)
				n	%	
Nusko et al., 2002[32]	Parental history of CRC	No				1
		Yes				2.32 (1.77-3.04)
Laiyemo et al., 2008[53]	CRC in a first-degree relative	No				1
		Yes				1.0 (0.5-2.0)
Martínez et al., 2009[30]		No	6,547	759	11.6	1
		Yes	2,089	255	12.2	1.17 (0.99-1.38)
Outcome measures using HR						Adjusted HR (95% CI)
Bertario et al., 2003[10]	CRC in a first-degree relative	No	787	10	1.3	1
		Yes	299	4	1.3	1.3 (0.4-4.1)
Chung et al., 2011[36]	At least one first-degree relative with CRC diagnosed at any age	No				1
		Yes				1.14 (0.48-2.76)

HR, hazard ratio; CRC, colorectal cancer.

Supplementary Table 11. Smoking as a Risk Factor for Advanced Neoplasia

Study	Smoking status	Enrolled total patients (n)	Patients with metachronous advanced neoplasia		Adjusted OR/RR (95% CI)
			n	%	
Martínez et al., 2009[30]	Never	2,805	325	11.6	1
	Former	4,081	531	13.0	1.08 (0.92-1.27)
	Current	1,299	156	12.0	1.13 (0.90-1.42)
Outcome measures using HR					Adjusted HR (95% CI)
Chung et al., 2011[36]	Never				1
	Current smoking				1.55 (0.97-2.50)

HR, hazard ratio.

Supplementary Table 12. Obesity as a Risk Factor for Advanced Neoplasia

Study	Obesity	Enrolled total patients (n)	Patients with metachronous advanced neoplasia		Adjusted OR/RR (95% CI)
			n	%	
Martínez et al., 2009[30]	BMI <25	2,332	285	12.2	1
	BMI 25-30	3,771	463	12.3	1.00 (0.84-1.19)
	BMI ≥30	2,110	262	12.4	1.13 (0.93-1.38)
Outcome measures using HR					Adjusted HR (95% CI)
Chung et al., 2011[36]	BMI <25				1
	BMI ≥25				1.10 (0.74-1.35)

HR, hazard ratio.