

IX 저선량 흉부CT에 의한 폐암 선별검사에 대한 반론강대용¹, 박주헌²아주대학교 의과대학 ¹인문사회의학교실, ²호흡기내과학교실

The National Lung Cancer Trial (NLST) provided the evidence on the efficacy of lung cancer screening by low dose computed tomography (LDCT) to reduce the mortality of lung cancer. However, major trials conducted in Europe have not reproduced the favorable results of NLST trial. Meta-analysis including major trials reported that lung cancer screening by LDCT did not affect the overall mortality although lung cancer mortality was reduced, and uncertainty still exists concerning potential harms of screening such as false positive result, over-diagnosis, and radiation exposure. Therefore, further investigation about the efficacy of lung cancer screening by LDCT is necessary before broad clinical application.

Key Words: Lung cancer screening, Low dose computed tomography, Potential harms of screening

Corresponding author: Joo Hun Park, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ajou University School of Medicine, WorldCup-ro 164, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea

Tel: +82-31-219-5116, Fax: +82-31-219-5124, E-mail: jhpamc@hanmail.net

1. 서론

빌헬름 뢰트겐(Wilhelm Conrad Röntgen, 1923)이 1895년 엑스선을 발견하고 1901년 노벨상을 수상한 이후 엑스선은 의학에 혁명적인 변화를 가져왔다¹. 하지만 엑스선의 의학적 이용 후 많은 부작용이 관찰되어 왔고 이에 대한 논란은 현재까지 지속되고 있다.

아직도 높은 국내의 흡연인구와 환경오염으로 발생하는 폐암을 흉부엑스선 검사로 조기에 검진하고자 하는 시도들이 있어왔으나 폐암의 생존율 향상에 도움을 주지 못하는 것으로 규명되었다^{2,4}. 최근 폐암에 대한 저선량 흉부CT 검진이 연구되고 있고 임상적 도입이 시도되고 있다. 이에 저선량 흉부CT 검진의 유용성과 문제점에 대하여 기술하고자 한다.

2. 본론**1) 폐암 선별검사로서 저선량 흉부CT 검진의 유용성**

미국국립암연구소(National cancer institute)의 후원으로 시행한 국가폐암검진연구(The national lung cancer screening trial, NLST)에서 저선량 흉부CT에 의한 폐암 선별검사가 폐암 사망률은 낮출 수 있다고 보고되어 이 연구를 기준으로 폐암 선별검사를 임상적으로 적용하고자 하는 시도들이 이루어지고 있다⁵.

NLST연구는 30갑년 이상 흡연력을 가진 55~74세 인구집단(금연한지 15년이 경과하지 않은 과거 흡연자는 포함)을 폐암 고위험군으로 정의하였고 53,439명의 대규모 대상군에 대하여 폐암 선별검사를 진행하였다⁵. 이 NLST연구에

서 1년 주기로 3번 저선량 흉부CT 선별검사를 실시하여 폐암특이사항률을 20% 낮추었고, 전체 사망률이 6.7% 감소하였다고 보고하였다⁵.

현재까지 저선량 흉부CT에 의한 선별검사로 폐암사망률 및 전체 사망률을 낮춘다는 보고는 NLST 연구가 유일하지만 NLST가 가장 잘 고안되고 가장 대규모로 시행된 연구이므로 미국흉부학회에서는 NLST의 폐암 선별검사 기준을 근거로 하여 임상적 적용을 시도하고 있다⁶.

폐암 선별검사에 관한 기존의 연구들 중 유럽에서 보고된 세 연구에서는 NLST 연구의 결과가 재현되지 못하였고 현재 유럽에서 대규모의 임상연구(NELSON trial)가 진행되고 있다⁷⁻¹⁰. NLST의 선별기준과 약간의 차이를 보이는 기준을 적용하였던 DANTE 연구의 대상자(남자, 60~74세, 20갑년 이상의 흡연력을 가진 현재 또는 과거흡연자), DLCST 연구의 대상자(50~70세, 20갑년 이상의 흡연자, 과거흡연자는 50세 이후에 금연하였고 금연 기간이 10년 이내인 경우), 및 MILD 연구대상자(49세 이상, 20갑년 이상 흡연자, 과거흡연자는 금연 기간이 10년 이내인 경우)에서는 저선량 흉부CT 선별검사가 폐암 사망률을 낮출 수 없었다^{7,9}. 물론 DANTE, DLCST, MILD 연구들은 충분한 대상자가 모집되지 못하여 정확한 통계적 검증이 어렵다는 제한점을 가지고 있다^{7,9,11}. DANTE, DLCST, 및 NLST를 포함하는 메타분석에서는 NLST가 가장 대규모 연구(저선량 흉부CT 선별검사군 26,309명, 흉부엑스선군 26,035명)였기 때문에 결과에 주요한 영향을 미쳤고 저선량 흉부CT 폐암 선별검사가 폐암특이사항률을 감소시켰지만 전체 사망률을 낮추지 못한 것으로 보고되었다¹¹.

2) 폐암 선별검사로 저선량 흉부CT 검진의 문제점

현재까지 폐암 선별검사의 대상군과 저선량 흉부CT의 검사주기에 대하여 많은 논란이 있고 일치된 권고안이 나오지 못하고 있다. 하지만 많은 병원들이 상업적인 목적으로 저선량 흉부CT 선별검사를 NLST에서 제시한 대상군에 제한하지 않고 확대 적용하고 있다. NLST에서 정의되었던 고위험군 이외의 대상군에게 저선량 흉부CT 선별검사를 확대 적용하는 것은 근거가 없다. 이에 미국흉부학회에서는 폐암 고위험군이 아닌 집단에서 저선량 흉부CT 선별검사를 시행하지 말고 폐결절에 대해서도 진료지침에 근거하지 않고 필요 이상으로 긴 기간 혹은 잦은 주기의 흉부CT검진을 하지 말 것을 권고하고 있다¹².

폐암의 사망을 낮추는데 있어 금연이 가장 중요한 요소이지만 NLST연구에서 저선량 흉부CT 선별검사가 금연에는 영향이 없는 것으로 나타났다¹³. 그리고 방사선피폭, 위양성, 및 과진단이 저선량 흉부CT 선별검사의 중요한 위해 요소가 될 수 있지만 이에 대한 정확한 판단은 아직도 이루어지고 있지 않다¹⁴. 또한 소수인종과 여성을 주 대상으로 한 연구도 아직까지 시행되지 않고 있다¹¹.

저선량 흉부CT 폐암 선별검사를 시행할 경우는 방사선위험, 위양성, 및 과도진단 등 주요 부작용이 고려되고 환자에게 충분한 설명이 이루어져야 한다¹¹. NLST를 포함한 최근의 메타분석은 폐암고위험군에서 저선량 흉부CT 폐암 선별검사는 폐암특이사항률의 감소와 연관이 있지만 비용적인 효용성과 잠재적인 위험성에 대한 보다 심도 깊은 연구가 필요하다는 결론을 내놓았다¹⁴.

3) 저선량 흉부CT 검진의 위해 요소

(1) 과진단(Overdiagnosis)

환자가 다른 원인에 의하여 사망하기 전에 증상이 없거나 임상적으로 문제가 되지 않는 암을 선별검사에 의하여 진단하는 경우를 과진단이라 한다¹⁵. 선별검사에서 과진단(overdiagnosis)은 향후 임상경과에 영향이 없는 폐암의 발견으로 불필요한 치료와 검사합병증 및 의료비용을 초래하게 된다¹⁶.

미국에서 시행된 1,047명의 부검연구에서 사망 2개월전 흉부CT가 시행된 환자들에서 발견된 폐결절의 10%가 폐암으로 진단되어 흉부CT시행에서 과진단의 가능성이 제시되었다¹⁷. 호주에서 시행된 24,708명의 부검연구에 의하면 217명의 폐암 환자가 발견되었고 50명은 폐암이 아닌 외인사(unnatural deaths)가 사인이었다¹⁵. 167명이 폐암에 의한 자연사(natural deaths)에 의하여 사망하였으며 이 중 107명에서 폐암이 사망에 기여하였다고 보고하며 폐암검진에 있어 과진단의 위험성을 경고하였다¹⁵.

유럽에서 진행된 한 연구는 저선량 흉부CT로 발견되는 폐암의 25%정도가 서서히 진행되는 혹은 잠복상태의 폐암으로 폐암 선별검사에서 과진단의 위해성을 보고하였다¹⁸. NLST연구의 분석도 저선량 흉부CT 선별검사에서 발견된 폐암환자의 18%는 임상적으로 문제가 없는 휴면 상태의 폐암(indolent cancer)으로 저선량 흉부CT에서 과진단의 위해성이 지적되었다¹⁶.

(2) 위양성(False positive)

폐암 선별검사의 양성자는 추적 영상 촬영이 시행되고, 때로는 기관지내시경, 세침생검, 혹은 수술과 같은 침습적인 절차가 시행되기 때문에 높은 위양성률은 주요 위해 요소가 된다.

저선량 흉부CT 선별검사의 양성률은 양성 판정기준에 따라 다양한 결과를 보여준다.

5 mm 이상의 비석회화결절을 양성으로 판정한 연구들은 저선량 흉부CT 선별검사의 양성률을 18~53%로 보고한다¹⁹⁻²².

NLST에서 저선량 흉부CT 선별검사 시행군의 양성률은 27.3%였고, 흉부엑스선 시행군의 양성률은 9.2%였다⁵. 이 중 폐암진단율은 저선량 흉부CT 선별검사군은 1.1%였고 흉부엑스선 시행군은 0.7%로 보고되어 저선량 흉부CT 선별검사가 높은 위양성률의 위해성이 있음을 보여주었다⁵. 또한 NLST에서 저선량 흉부CT 선별검사 양성자 중에서 52.9%가 침습적인 조직검사를 받았고 73.1%가 추가 흉부CT촬영을 하게 되었다⁵.

(3) 방사선 위험(Radiation risk)

방사선 피폭에 의한 손상은 세포에서 회복될 수 있지만, DNA이중나선의 절단은 쉽게 회복되지 못하고 이 구조의 손상은 점돌연변이(point mutations), 염색체전좌(chromosomal translocations) 및 유전자 융합(gene fusion) 등의 과정을 거쳐 암발생을 유도할 수 있다²³.

현재까지 방사선 피폭에 의한 위험은 주로 원폭 생존자 및 방사선 종사자 노출에 대한 연구에 근거하여 추론하고 있다. 미국에서 전체 암발생의 1.5~2%는 CT촬영에 의한 방사선피폭에 의한 것으로 보고된다^{23,24}. Brenner²⁵에 의하면 50~75세 미국 인구에서 흡연자와 과거 흡연자 중 약 50%가 매년 CT로 검진을 받는다면 방사선과 연관된 폐암 발생은 약 1.8% (95% 신뢰구간: 0.5~5.5) 증가하는 것으로 예측하였다. 특히 젊은 연령에서는 세포가 분열을 더 잘하고 향후 발암인자에 노출 기간이 더 길기 때문에 방사선 피폭의 위험성은 더 증가할 수 있다²³. 영국에서 진행된 후향적 코호트 조사에 의하면 15세 이전에 50~60 mGy의 방사선에 노출되면 백혈병(leukemia)과 뇌암(brain cancer)이 3배 더 발생할 수 있고 10세 이전에 두경부 CT를 찍게 되면 향후 10년간 10,000명당 백혈병(leukemia) 1예와 뇌암(brain cancer) 1예가 추가적으로 발생할 수 있음이 보고되었다²⁶.

저선량 흉부CT를 1회 검사할 때 노출되는 방사선량은 0.6~1.5 mSv 정도이고 저선량 흉부CT 선별검사를 3년간 시행하면 개인 평균 누적방사선 피폭량은 6~8 mSv로 추정되며, 이 정도의 피폭에 의하여 10~20년 후 2,500명 중 1명의 암 발생이 있을 것으로 보고된다^{11,27}.

3. 결론

최근 시행된 NLST연구는 폐암 고위험군(최소 30갑년 이상의 55~74세의 흡연자 또는 금연한지 15년이 경과하지 않은 과거 흡연자)에서 저선량 흉부CT에 의한 폐암 선별검사가 폐암사망률을 감소시켰다고 보고하였다⁵. 하지만 유럽에서 시도된 주요 연구들에서는 저선량 흉부CT 폐암 선별검사가 NLST와 다르게 폐암사망률의 감소를 보여주지 못하였다^{7,9}. 메타분석 결과들은 저선량 흉부CT가 폐암특이사항률은 감소시켰지만 전체사망률을 낮추지 못하였고 위양성 및 방사선위험 등 위해 요소에 대한 안정성 규명이 필요한 것으로 보고하였다^{11,14}. 따라서 저선량 흉부CT에 의한 폐암 선별검사는 추가적인 검증이 필요한 것으로 사료된다.

4. 감사의 글

본 연구는 환경부의 생활공감 환경보건기술개발사업에서 지원받았습니다(과제번호 2015001350002).

References

1. Daniel TM. Wilhelm conrad röntgen and the advent of thoracic radiology. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1212-4.
2. Marcus PM, Bergstralh EJ, Kramer BS, Fontana R. The mayo lung project lung cancer mortality findings are unlikely to be biased by a volunteer effect. *Eur J Epidemiol* 2011;26:503-4.
3. Melamed MR. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York Study. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2356-62.
4. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, et al. Screening for lung cancer. A critique of the mayo lung project. *Cancer* 1991;67(4 Suppl):1155-64.
5. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1980-91.
6. Wiener RS, Gould MK, Arenberg DA, Au DH, Fennig K, Lamb CR, et al. An official American thoracic society/American college of chest physicians policy statement: implementation of low-dose computed tomography lung cancer screening programs in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:881-91.
7. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1166-75.
8. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised danish lung cancer screening trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296-301.
9. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15.
10. Veronesi G. Lung cancer screening: the European perspective. *Thorac Surg Clin* 2015;25:161-74.
11. Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, et al. Screening for lung cancer: systematic review to update the U.S. preventive services task force recommendation. Rockville (MD): U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews; 2013.
12. Wiener RS, Ouellette DR, Diamond E, Fan VS, Maurer JR, Mularski RA, et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians policy statement: the choosing wisely top five list in adult pulmonary medicine. *Chest* 2014;145:1383-91.
13. Park ER, Gareen IF, Japuntich S, Lennes I, Hyland K, DeMello S, et al. Primary care provider-delivered smoking cessation interventions and smoking cessation among participants in the national lung screening trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1509-16.
14. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001991.
15. Manser RL, Dodd M, Byrnes G, Irving LB, Campbell DA. Incidental lung cancers identified at coronial autopsy: implications for overdiagnosis of lung cancer by screening. *Respir Med* 2005;99:501-7.
16. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:269-74.
17. Dammas S, Patz EF Jr, Goodman PC. Identification of small lung nodules at autopsy: implications for lung cancer screening and overdiagnosis bias. *Lung Cancer* 2001;33:11-6.
18. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Durlì I, Bertolotti R, et al. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:776-84.
19. Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS, McGregor M, Chung TB, Patsios D, et al. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: the Toronto experience. *Lung Cancer* 2010;67:177-83.
20. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, Pelosi G, Scanagatta P, Paganelli G, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer* 2008;61:340-9.
21. Tsushima K, Sone S, Hanaoka T, Kubo K. Radiological diagnosis of small pulmonary nodules detected on low-dose screening computed tomography. *Respirology* 2008;13:817-24.

22. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midhun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-65.
23. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
24. Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR, Onn A, Peled N. Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography. *Eur Respir J* 2014;44:217-38.
25. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004;231:440-5.
26. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380:499-505.
27. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307:2418-29.