

1 저선량 CT를 이용한 한국인 폐암 선별검사(호흡기내과 의사의 관점)

장승훈

한림대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과

Lung cancer is a leading cause of cancer-death in most countries. Most patients are diagnosed with advanced stage hindering from radical resection or augmenting recurrence after curative therapy. Early detection and intervention of lung cancer may reduce disease specific mortality. For this purpose, several trials for lung cancer screening have been conducted but the results were consistently disappointing. Recently, the National Lung Screening Trial from USA, a nation-wide randomized controlled trial reported successful stories about lung cancer specific mortality reduction with low-dose CT screening for high risk participants who were current or former smokers, aged 55 to 74, compared with chest radiography screening. This is a brief review about lung cancer screening focusing up-front evidences and also unanswered questions regarding adequate screening strategies for future screening trials.

Key Words: Low dose computed tomography, Lung cancer, Screening

Corresponding author: Seung Hun Jang, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 22, Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 431-796, Korea

Tel: +82-31-380-3718, Fax: +82-31-380-3973, E-mail: chestor@hallym.or.kr

1. 서론

폐암은 전세계적으로 수위의 암 발생률과 암 사망률을 기록한다. 대한민국 통계청의 2011년 암 사망률 통계에 의하면 폐암의 조사망률(인구 10만 명 당 사망자수)은 31.7명으로 2위인 간암 21.8명, 위암 19.4명과 비교하여 압도적인 1위를 차지하고 있다. 의학의 발전과 함께 주요 암의 조사망률은 해가 갈수록 저하되고 있는 반면 폐암의 조사망률은 오히려 지속적으로 상승하고 있는데 폐암의 난치성, 조기 발견의 어려움, 수술 후 빈번한 재발과 고령 인구의 급증 등이 중요한 원인이다. 폐암의 5년 생존율은 전체적으로 15% 정도이고, 암 병기에 따라서는 병리학적 병기 IA, IIA, IIIA로 진행하면서 73%, 46%, 24%로 병기가 진행할수록 5년 생존율이 급감하는데 그 주요 원인은 수술 후 병기의 상승에 따른 재발의 급증이며, 수술이 불가능한 제IV병기인 경우 5년 생존율은 3% 정도에 그친다¹. 그러므로 가능한 조기에 발견하여 치료하는 것이 폐암의 장기 생존율을 향상시키기 위한 주요한 전략이 될 수밖에 없으며 고위험군에 대한 폐암 조기 발견을 위하여 선별검사의 효용성에 대하여 많은 연구가 있었다. 여기에서는 지금까지의 폐암 선별검사에 대한 연구결과를 정리하고 향후 선별검사 전략을 수립하기 위하여 고려해야 할 사항들을 검토해보기로 한다.

2. 흉부 방사선 촬영, 객담을 이용한 선별검사

선별검사는 그 검사를 시행한 사람들과 그렇지 않은 사람들 사이에 그 질환에 대한 질병 특이 사망률 차이가 발견될 때 선별검사로써의 가치가 있다. 폐암과 같이 고령자, 치명적인 동반 질환을 가지고 있는 경우가 많은 경우에는 질병 특이 사망률과 함께 전체 사망률도 차이가 있는지 반드시 고려해야 한다. 주의해야 할 점은 선별검사로 발견된 유질환자의 생존 기간 차이에 대한 검증으로는 선별검사의 가치를 입증할 수 없다는 것이다.

폐암의 선별검사 방법으로 전통적으로 사용된 방법은 흉부 방사선 촬영과 객담 세포진 검사였으나, 위에서 정의한 선별검사로써의 가치를 입증한 경우는 지금까지 없었다²⁸. 가장 최근에 보고된 역사상 최대 규모이고, 미국에서 시행되었던 임상 연구인 Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)은 55~74세의 154,901명을 흉부 방사선 촬영을 하는 군과 검진을 시행하지 않는 군으로 무작위 배정하여 4년간 매년 흉부 방사선 선별검사를 시행하고 13년간 추적 관찰한 결과 검진 시행군과 미시행군의 폐암 발생률 2.2% (1,696명) 대 2.1% (1,620명), 폐암 사망률 1.6% (1,213명) 대 1.6% (1,230명), 전립선암, 폐암, 대장암, 난소암으로 사망한 경우를 제외한 전체 사망률 11.7% (9,091명) 대 11.9% (9,144명)로 두 군 사이에 의미 있는 차이가 없어 선별검사의 의미를 부여할 만한 가치를 찾을 수 없었다⁸.

3. 저선량 CT를 이용한 선별검사

일본, 유럽과 북아메리카에서 저선량 CT가 흉부 방사선 촬영보다 폐 결절을 찾아내는 민감도가 우수하다는 보고가 이어졌으나, 고위험군을 대상으로 한 이러한 연구들이 찾아낸 비석회화 결절의 대부분은 양성 결절이었으며 폐암은 불과 0.5~2%에 불과했다⁹⁻¹². 그러나 이들 연구들에서 긍정적이었던 점은 저선량 CT에서 발견된 폐암의 84~93%가 제I병기로서 폐암 조기발견의 목적을 충족시켰다는 것이다¹³⁻¹⁵. 저선량 CT를 이용한 폐암 선별검사가 흉부 방사선 촬영보다 폐암 발견 능력이 탁월함을 일관되게 보고되었으나 저선량 CT 선별검사로 폐암 사망률을 낮출 수 있는지에 대해서는 여전히 미지수로 남아 있었다. 그러던 중 이에 대한 해답을 얻고자 미국에서 시행된 대규모 무작위 대조군 임상시험(National Lung Screening Trial, NLST)은 저선량 CT 선별검사 시행군에서 대조군보다 폐암 특이 사망률이 20.0% (95% confidence interval [CI], 6.8~26.7; $p=0.004$), 전체 사망률이 6.7% (95% CI, 1.2~13.6; $p=0.02$) 감소한 것을 입증하였으며¹⁶, 현재까지의 의학사상 이 연구는 폐암 선별검사의 가치를 입증한 최초이자 유일한 무작위 대조군 연구가 되었다. 유럽 국가들에서 진행된 대조군 연구가 다수 있으나 저선량 CT 선별검사가 폐암 사망률을 줄일 수 있는지에 대한 결과가 아직 나오지 않았거나 폐암 사망률을 줄일 수 없는 것으로 최종 보고되고 있는 실정이다¹⁷⁻¹⁹. 그러나 유럽에서 보고되고 있는 연구들은 대조군과의 폐암 사망률 차이를 입증하는 데 필요한 연구 참여자의 수가 부족하여 통계적 검정력을 결여하고 있다는 비판이 우세하다. 유럽 국가들에서 진행되고 있는 연구들에 참여한 사람들을 모두 합한 수가 NLST 연구 참여자 수의 50% 정도밖에 되지 않는 점과 NLST가 정교하게 진행된 임상연구라는 점을 고려하면 유럽 국가들의 임상연구 결과가 모두 종합된다고 하더라도 NLST가 입증한 저선량 CT 선별검사의 유용성을 부정하기 어려울 것으로 예상된다. NLST에서의 대조군은 아무 검진도 시행하지 않은 사람들이 아니라 매년 흉부 방사선 촬영을 시행한 사람들이었으므로 이들이 진정한 대조군인지는 논란이 있을 수 있다. 그러나 앞서 기술한 무려 154,901명의 참여자를 대상으로 폐암 선별검사로써 흉부 방사선 촬영의 역할을 연구한 PLCO 연구에서 흉부 방사선 촬영군의 의미 있는 폐암 사망률 감소가 없었다는 것을 고려하면 NLST 연구의 대조군에 대한 시비는 전체적인 결과에 큰 영향을 주지 않았을 것이라고 생각된다⁸.

4. 저선량 CT선별검사의 유용성과 잠재적 유해성

저선량 CT를 촬영할 때 노출되는 방사선량은 약간의 변동성이 있기는 하지만 대략 1.5 mSv로서 6개월간의 자연

방사선 노출량보다 적으며 단순 흉부 방사선 사진을 50회 정도 촬영할 때 받는 방사선량 정도이다. 저선량 CT는 일반적인 CT보다 약 20~25% 정도의 방사선 피폭량으로 검사가 가능하며, 편평상피암 같은 중심성 폐암보다는 선암으로 대표되는 말초성 폐암을 진단하는 데 더 유용하다²⁰. 폐암 조직형별 발생 빈도가 과거 편평상피암 우위에서 최근 선암 우위의 경향으로 변화하고 있으므로 저선량 CT의 유용성은 앞으로 점점 더 중요해질 것으로 예상된다.

폐암 선별검사를 받는 사람들에게는 검사에서 이상이 발견될 경우 진단적 검사나 수술을 시행할 수 있다는 정보를 충분히 제공해야 한다. 이는 결과적으로는 불필요한 침습적 시술이 폐암이 아닌 양성 결절에서도 다분히 시행될 수 있다는 것을 시사한다. 각 연구마다 정의된 결절의 위양성 기준에 따라서 다르긴 하지만 CT 촬영마다 약 20% (range, 3~51%) 정도의 비석회화 결절이 발견되는 것으로 보고되고 있으며, 이 결절들의 90% 이상이 최종적으로 양성으로 판정된다²¹. NLST 연구에서는 CT에서 발견된 결절의 위양성률은 무려 96.4%였다¹⁶. 일단 결절이 발견되면 추적검사 CT, positron emission tomography (PET), 세침 조직검사, 기관지내시경검사, 개흉술, 종격동경 검사 등 추가 검사가 시행될 수 있다. 여러 연구 중에서 저선량 CT 선별검사에 따른 부작용을 체계적으로 보고한 연구는 NLST가 유일한데, 진단적 검사 후 2개월 내 사망했던 경우는 저선량 CT 시행군에서 8명/10,000명, 흉부 방사선 검사군에서 5명/10,000명이었다. 사망자들 중 일부는 검사와 무관한 것인데, 침습적 검사가 이루어지지 않은 영상학적 추궁 검사만 시행했는데도 사망했던 경우는 각 군에서 1.9명/10,000명, 1.5명/10,000명이었다¹⁶.

저선량 CT 피검자들은 비록 저선량이기도 하지만 방사선 노출에 의한 잠재적 위험성에 대하여 알고 있어야 한다²². 더구나 위양성 소견으로 CT (~8 mSv), PET (~14 mSv) 등의 추가 검사가 시행된다면 방사선 피폭량은 더 늘어날 것이다. 그러나 검사가 생존에 미치는 긍정적 효과와 비교하여 그 위험성은 미미하다²³. NLST 연구에 참여했던 사람들은 3년 동안 평균적으로 약 8 mSv의 방사선에 노출된 것으로 추정되며 방사선 노출에 의한 사망 추정모델들에 산입한 결과로는 2,500명의 검진마다 1명이 방사선 조사로 사망할 수 있는 것으로 계산된다²¹.

피검자들에게는 위양성은 아니지만 진행 속도가 느려서 환자가 고령에 의한 자연사나 동반 질환에 의해 사망할 때까지 증상이 없는 상태로 머물러 있는 폐암도 있다는 정보도 제공해야 한다(과진단, overdiagnosis risk). 흉부 방사선 촬영을 이용한 선별검사를 이용한 기존 연구들은 과진단율이 약 25% 정도라고 보고한 적이 있다^{24,25}. 저선량 CT 선별검사의 과진단율에 대해서는 아직 연구된 바 없다.

저선량 CT 선별검사에 참여하는 사람들의 심리적인 변화에도 주목해야 한다. 검진 참여자들 스스로 폐암 발생의 고위험군에 속한다는 사실을 확인하게 될 것이고 검진 결과를 확인할 때까지 불안, 초조함을 느끼며 설사 검사 결과에 이상이 없다는 이야기를 듣고 그 당시에는 안심한다고 하더라도 그 다음 검진 주기가 다가올 때까지 새로운 초조함에 서 자유롭지 못할 것이다²⁶. 검사에서 결절이 발견되었다고 하더라도 위양성의 가능성이 높으므로 의료진은 피검자가 불안해하지 않도록 검사 결과를 설명하는 데 신중해야 할 것이다.

저선량 CT 선별검사의 의료경제적 문제도 간과할 수 없는 문제이다. NLST 연구결과에 의하면 1명의 폐암 사망자를 줄이기 위해서는 320명을 검진해야 하고, 폐암을 포함한 모든 사망 원인을 고려할 때 1명의 사망자를 줄이기 위해서는 960명을 검진해야 한다¹⁶. 국가마다 의료비용이 매우 다르겠으나 NLST 결과가 우리나라에 그대로 재현되고 저선량 CT 1회 촬영 비용이 100,000원이라고 가정하면(실제로는 거의 모든 의료기관에서 이 가격보다 높게 책정되고 있지만) 96,000,000원을 2년간 3번(총 288,000,000원) 투자할 때 약 6년 후에 1명이 더 살아남게 되는 것이다. CT 선별검사를 시행하면서 양성 의심 결절이 발견되어 더 자주 CT 촬영을 하거나, 조직검사, 수술 등이 시행된다면 의료 비용은 더 증가할 것이다. 의료경제적 문제는 저선량 CT의 검사 주기와 검사 기간을 설정하는 데 있어서도 지대한 영향을 미치게 된다. 미국의 폐암발생 역학적 모델을 근거로 NLST에 참여한 사람들을 5개 위험 등급으로 나누었을 때, 위험성이 1등급에서 5등급으로 진행할수록 저선량 CT에 의한 폐암 사망 예방 효과가 점점 커지는 경향이 확인되었으며, 발견된 결절의 위양성 확률이 적어지고 폐암으로 사망하는 사람 1명을 줄이기 위하여 필요한 피검자 수가 감소하는 것을 확인할 수 있었다²⁷. 이 연구 결과는 비용-효과적 문제 때문에 선별 검사 대상자를 제한해야 한다면 고위험군부터 우선 순위로 검사해야 하며, 재정이 확보되면 검사 대상군을 저위험군으로 확대해 가야 한다는 당연한 원칙을 확인해 주고 있다.

5. 저선량 CT 선별검사의 대상군

저선량 CT의 도입 목적이 폐암 발생의 고위험군에서 무증상 조기 폐암을 발견하여 조기 치료함으로써 근치율을 높이고 재발률을 낮추고자 하는 것이므로 선별검사의 대상군도 이 점을 고려하여 합목적적으로 설정하면 될 것이다. 폐암 발생 고위험군에 대한 정의는 그동안 시행되었던 여러 임상연구마다 근소한 차이를 보이고 있으나, 현재까지는 NLST가 유일하게 저선량 CT 선별검사로 폐암의 장기 사망률을 감소시킬 수 있다는 것을 입증한 연구이므로 여기에서 정의했던 고위험군의 선정, 제외 조건을 준용하는 것이 가장 근거 중심적인 판단이 될 것이다. NLST에서는 선별검사의 대상군을 55~74세의 연령, 30갑년 이상의 흡연력을 가지고 있으며 현재 흡연 중이거나, 금연했다면 금연한 기간이 15년 미만인 경우로 정의하였다. 최근 1년 동안 혈당, 6.8 kg 이상의 원인 미상의 체중 감소를 경험했던 사람들은 이러한 것들이 폐암 유관 증상일 수 있으므로 검진 대상에서 제외되었었다¹⁶. 그리고 검진 대상자들은 선별검사에서 폐암 의심 병변이 발견될 경우에는 추가적인 진단과 근치적 치료를 받아야 하므로 이런 과정을 견딜만한 체력 조건을 필수적으로 갖추고 있어야 한다. 검사의 위양성을 줄이기 위하여 최근 3개월간 호흡기 감염이 없는 경우가 좋다. 국내의 한 대학병원에서 6,046명의 45세 이상 성인을 대상으로 실시된 저선량 CT 폐암검진 결과를 살펴보면 20갑년 이상의 흡연력을 가지는 위험군과 20갑년 미만 흡연력의 비위험군에서 폐암 발견률이 각각 0.45%와 0.26%였으며 ($p=0.215$), 고형결절의 0.36%, 간유리음영결절의 2.76%가 악성으로 판정되어 간유리음영결절의 악성 빈도가 유의하게 높았다($p<0.01$)²⁸. 우리와 상황이 비슷한 일본에서 시행된 연구 결과를 보면 1갑년 미만의 비흡연자에서 저선량 CT로 발견되는 폐암의 비율이 0.44%, 1갑년 이상의 흡연자에게 발견되는 폐암의 비율이 0.40%로 흡연량에 따른 폐암 발견율의 차이를 보이지 않았다⁹. 이는 동양권에서 서양보다 많이 발견되는 EGFR 돌연변이 선암의 빈도 차이를 반영하는 결과로 추정된다. 이와 같은 연구 결과들에서 시사하는 바와 같이 흡연량과 무관한 폐암 발견율과 간유리음영결절의 높은 폐암 확률을 고려할 때, 비흡연자 폐암이 증가하고 있는 우리나라 상황에서 흡연력으로 선별검사 대상군을 정의하는 것이 타당한 결정인지는 신중히 판단해야 할 것이다.

선별검사를 받는 사람들에게는 검사의 이점과 잠재적 유해성에 대한 정보를 제공해야 하고 자발적으로 동의한 사람들만 선별검사를 받도록 한다.

흡연은 매우 잘 알려진 폐암의 유발 요인으로서 전체 폐암의 85~90% 정도가 흡연과 관련되어 있다고 보고된다. 흡연 외의 폐암 발생 위험 인자로 직업이나 환경적 발암 인자 노출, 주거 환경에서 노출되는 라돈, 폐암의 가족력, 만성폐쇄성폐질환과 특발성 폐섬유증을 포함하는 만성적 폐질환도 잘 알려진 폐암 발생 위험인자들이다^{29,30}. 이러한 위험 인자들도 흡연력과 같이 선별검사 대상군을 선정하는 데 고려될 수 있을 것이다. 흡연력만으로 폐암 발생 위험군을 결정하는 것보다는 이러한 여러 가지 위험 요소들을 종합하여 폐암 발생 위험 추정 모델을 개발한다면 보다 합리적으로 대상자를 선정할 수 있을 것이다.

6. 저선량 CT 선별검사의 시행 간격과 기간

저선량 CT 선별검사의 적절한 검사 주기를 결정하는 데 도움을 줄만한 연구 결과는 아직 없다. 이탈리아에서 시행된 Multicentric Italian Lung Detection trial 중에는 49세 이상, 20갑년 이상의 현재 또는 과거 흡연자이면서 금연한 지 10년 이내의 사람들에게 매년 저선량 CT를 촬영하는 것과 2년마다 저선량 CT를 촬영하는 것을 비교하는 것이 포함되어 있다¹⁸. 이 연구 결과는 비록 매년 저선량 CT를 촬영한 군에서 폐암의 5년 누적 발생률이 높았지만 2년마다 저선량 CT를 촬영한 군의 폐암 병기가 더 높지도 않았으며 두 군의 폐암 사망률에도 차이가 없었다. 선별검사의 검사 주기는 각 개인의 폐암 발생 위험 인자와 처음 시행한 저선량 CT에 나타난 방사선학적 소견에 따라서 개인마다 다르게 설정되는 것이 타당할 것으로 생각된다. 개인별로 검사 주기를 다르게 설정함으로써 검사 비용 절감과 불필요한 방사선 피폭에 의한 피해를 줄일 수 있을 것이다.

7. 저선량 CT 검사장비와 판독의 질관리

NLST에 참여했던 기관들은 76%가 미국 국립암연구소(National Cancer Institute)에서 지정한 암센터들이었고, 82%는 400명 이상의 대형 학술의료기관(academic medical centers)이었다. 이 기관들은 전문화된 흉부 영상의학 전문의와 흉부외과 의사들이 포진하고 있었으며, CT 촬영 장비들은 집중적인 질관리를 받았고, 영상의학 전문의들은 판독의 질관리와 판독 소견의 일관성을 유지하기 위한 특수 훈련을 받았었다²⁰. 발견된 결절에 대해서는 연구 전에 결정된 순서도에 따라서 진단적 검사와 영상의학적 추적 검사 계획이 수립되었다. NLST 외의 다른 연구들도 이와 유사한 조건으로 진행 중에 있으며 저선량 CT와 같이 위양성 결절이 많이 발견되는 상황에서는 촬영 및 판독의 질관리, 발견된 위양성 결절에 대한 처리 순서도가 명확하게 정의되는 것이 중요할 것이다.

8. 선별검사와 병행해야 할 지침들

선별검사의 잠재적 이점 중 하나는 검사 참여자들의 상당수가 건강에 대한 경각심을 상기하고 금연을 시도할 수 있다는 것이다. 의료진은 검사 참여자들의 자발적 각성에 도움을 줄 수 있는 금연에 필요한 교육과 의료 서비스를 지속적으로 제공해야 한다.

NLST 연구 결과는 폐암 발생의 고위험군에서 저선량 CT 선별검사를 시행함으로써 폐암 사망률을 줄일 수 있다는 것을 객관적으로 입증하였으나 이 연구가 이를 입증한 역사상 최초이자 유일한 연구이기 때문에 매우 중요한 여러 의문점은 여전히 미지의 것으로 남아있다. NLST의 연구 참여 기준에 포함되지 않았던 인구 집단에서도 저선량 CT 선별검사가 유용할 것인지, 적절한 검사 주기와 선별검사의 지속 기간은 얼마나 되는지, NLST의 연구 결과가 미국 외 다른 국가의 인종적 문제와 의료 체계에서도 재현될 것인지에 대한 의문은 향후 지속적으로 풀어가야 할 숙제로 남아있다.

9. 저선량 CT 선별검사 유양성자에 대한 대책

저선량 CT 선별검사를 도입하고자 한다면 우선 검사 양성 판정에 대한 정의부터 해야 한다. 저선량 CT에서 발견되는 결절은 형태학적으로 4가지로 분류한다^{31,32}: 1군) 내부에 양성을 시사하는 석회화를 포함한 양성 결절, 2군) 5 mm 미만의 크기로 너무 작은 크기 때문에 판정이 불가능한 결절, 3군) 5~10 mm의 고형결절(solid nodule), 5 mm를 초과하는 간유리음영결절(ground-glass opacity nodule, GGO) 및 고형 부분(고형 부분 5 mm 이하)을 포함한 간유리음영결절(partly solid GGO), 4군) 10 mm를 초과하는 고형 결절, 고형 부분(고형 부분 5 mm 초과)을 포함한 간유리음영결절, 성장하는 결절, 고형 부분이 성장하는 간유리음영결절, 기관지 폐쇄를 유발하여 폐의 허탈을 초래하는 결절(Table 1). 1군 결절이 폐암일 확률은 거의 없다. 2군 결절이 폐암일 확률은 1% 미만으로 추적검사가 필요하며, 3군 결절이 폐암일 확률은 6~28%, 4군 결절이 폐암일 확률은 33~64%에 달한다^{12,31-33}.

저선량 CT 검사 유양성자에 대한 대책은 각 국가의 각 전문가 집단마다 여러 가지가 보고되고 있는데 전문가들의 합의에 근거한 제안들이며 각 제안들은 대동소이하다. 여기에서는 대한흉부영상의학회에서 결절의 분류에 따른 대책을 제시한 것을 소개한다(Table 2)³².

10. 결론

대규모 대조군 연구에서 저선량 흉부 CT 촬영군이 흉부 방사선 촬영군에 비하여 낮은 폐암 사망률과 전체 사망률을 보인다는 것이 입증됨으로써 저선량 CT 선별검사에 대한 관심이 급증하고 있다. 그러나 저선량 CT 선별검사는 단순히 매년 CT를 촬영한다는 의미보다는 더 복잡한 난제를 포함하고 있는데, 촬영 장비와 판독의 질관리, 발견된 결절의

Table 1. Pulmonary nodule classification detected on screening CT

Category	Definition
Category 1 (benign nodule)	Nodules containing fat or with a benign pattern calcification
Category 2* (non-significant small nodule)	Any nodule, smaller than category 3 and no characteristics of category 1
Category 3* (intermediate nodule requiring growth evaluation)	5 mm < solid nodule ≤ 10 mm Part-solid nodule (solid portion ≤ 5 mm) 5 mm < pure ground-glass nodule
Category 4* (potentially malignant nodule requiring diagnostic work-up)	10 mm < solid nodule Part-solid nodule (solid portion > 5 mm) Nodules showing interval growth [†] Part-solid nodules showing solid portion growth [‡] Part-solid nodules or pure ground-glass nodules showing increasing internal attenuation over follow-ups Lung lesions showing obstructive atelectasis

*The nodule size was defined as the average of length and width.

[†]Interval growth of nodule was defined as follows: a diameter change ≥ 50% in nodules ≤ 5 mm in size; a diameter change ≥ 30% in nodules of 5~9 mm in size; a diameter change ≥ 20% in nodules ≥ 10 mm in size.

[‡]The definition of “solid portion growth” in part-solid nodule was as follows: a solid part diameter change ≥ 50% in the case of solid portion ≤ 5 mm in size; a solid part diameter change ≥ 30% in the case of solid portion of 5~9 mm in size; a solid part diameter change ≥ 20% in the case of solid portion ≥ 10 mm in size.

Adapted from the article of Lee et al. (J Korean Soc Radiol 2012;67:349-65)³².

Table 2. Management protocol according to nodule classification

Category	Management protocol*
Category 1 (benign nodule)	Negative test
Category 2 [†] (non-significant small nodule)	Follow-up low dose CT after 12 months to determine the nodules interval growth
Category 3 [†] (intermediate nodule requiring growth evaluation)	Baseline detected nodule: follow-up low dose CT after 3 months to evaluate nodules' interval growth → If no growth, additional follow-up CT after 6~9 months to reevaluate nodule' interval growth Interval detected nodule: follow-up low dose CT after 6-8 weeks to evaluate nodules' interval growth → If no growth, additional follow-up CT after 6~9 months to reevaluate nodule' interval growth
Category 4 (potentially malignant nodule requiring diagnostic work-up)	Further management decision should be determined following the multidisciplinary team assessment

*Management protocol covers both the baseline-detected nodules and the interval detected nodules.

[†]Solid nodules can be considered benign (category 1) if they are stable over at least 2 years' follow-up period irrespective of the size. In the case of part-solid nodules or pure ground glass nodules, there has been no sufficient evidence to determine any specific follow-up duration to confirm their benignity yet.

Adapted from the article of Lee et al. (J Korean Soc Radiol 2012;67:349-65)³².

침습적, 비침습적 진단 과정의 정도 관리, 비용-효과적 측면에서의 선별검사 대상군 설정, 검사 참여자들의 정신 건강학적 문제, 위양성과 위음성률을 낮추기 위하여 필수적인 결절 판별의 기술적 진보, 검사 주기와 검사 지속 기간 등 매우 복잡한 문제는 여러 전문가들이 다학제적으로 풀어가야 할 문제들이다.

참 고 문 헌

1. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM

Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.

2. Boucrot KR, Weiss W. Is curable lung cancer detected by semiannual screening? *JAMA* 1973;224:1361-5.
3. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986;28:746-50.
4. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:561-5.
5. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86:44-53.
6. Kubík A, Polák J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986;57:2427-37.
7. Ebeling K, Nischan P. Screening for lung cancer--results from a case-control study. *Int J Cancer* 1987;40:141-4.
8. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al; PLCO Project Team. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011;306:1865-73.
9. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001;84:25-32.
10. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-65.
11. Novello S, Fava C, Borasio P, Dogliotti L, Cortese G, Crida B, et al. Three-year findings of an early lung cancer detection feasibility study with low-dose spiral computed tomography in heavy smokers. *Ann Oncol* 2005;16:1662-6.
12. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9.
13. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;201:798-802.
14. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-5.
15. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
16. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
17. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al; DANTE Study Group. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:445-53.
18. 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.
19. 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.
20. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258:243-53.
21. 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.
22. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
23. Kong CY, Lee JM, McMahon PM, Lowry KP, Omer ZB, Eisenberg JD, et al. Using radiation risk models in cancer screening simulations: important assumptions and effects on outcome projections. *Radiology* 2012;262:977-84.
24. Kubík AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2363-8.

25. Marcus PM, Bergstrahl EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308-16.
26. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Bunge EM, Scholten ET, Prokop M, van Iersel CA, et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer* 2008;113:396-404.
27. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 2013;369:245-54.
28. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Kim TS, Kim H, Kwon OJ, et al. Lung cancer screening with low-dose helical CT in Korea: experiences at the Samsung Medical Center. *J Korean Med Sci* 2005;20:402-8.
29. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, Jackman D, Kazerooni E, et al. Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:240-65.
30. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;93:825-33.
31. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC; American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):94S-107S.
32. Lee HJ, Kim JH, Kim YK, Park CM, Yi CA, Jeong YJ. Korean society of thoracic radiology guideline for lung cancer screening with low-dose CT. *J Korean Soc Radiol* 2012;67:349-65.
33. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McCauley DI, McGuinness G, Libby DM, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231:164-8.

2 저선량 CT (종양내과 의사의 관점)

최창민

울산대학교 서울아산병원 호흡기내과/종양내과

중심 단어: 폐암, 저선량 CT, 선별검사(lung cancer, screening, low dose CT)

1. 폐암의 중요성 및 역학

폐암은 주로 흡연에 의해 발생하며 암사망의 가장 큰 원인으로 알려져 있다¹. 국내 암사망 통계에 따르면 우리나라 암사망 원인 중 남자에서는 1위, 여자에서는 2위를 차지하고 있다. 폐암 환자의 5년 생존율은 지난 30년 동안 의학 발전에도 불구하고 국내 암통계에 의하면 15%에서 18.5%로 미미한 증가만 있었다. 폐암의 예후가 불량한 이유는 진행된 병기의 폐암을 효과적으로 치료할 수 있는 방법이 없다는 점과 조기에 진단하는 것이 쉽지 않기 때문이다. 2005년 전국 폐암 실태 조사 결과를 보면 비소세포폐암에서 IA (7.3%), IB (10.2%), IIA (1.3%), IIB (6.1%), IIIA (12.8%), IIIB (21.6%), IV (40.6%)였고 소세포폐암은 제한기 44.6%, 확장기 55.4%로 아직도 많은 환자가 폐암이 진행된 후 발견이 되고 있다². 미국에서 발표된 자료에 의하면 30%가 이미 폐암 3기, 무려 40%의 환자가 4기에 첫 진단이 되며 5년 생존율은 16%로 보고되었다³.

2. 폐암의 조기진단방법

폐암을 조기에 진단하기 위해 흉부방사선사진과 객담세포진 검사를 이용한 초기 연구가 1970년대에 미국에서 진행되었다. 하지만 대규모 무작위 시험에서 사망률을 감소시키지 못해 선별검사로 유용성이 입증되지 않았다. 2000년대에 저선량 CT가 등장하면서 고위험군에 대한 연구가 진행이 되었다. 2011년 저선량 CT를 시행한 실험군에서 폐암으로 인한 사망률을 감소시킨다는 National Lung Screening Trial (NLST) 연구가 발표된 후 폐암의 선별검사에서 저선량 CT에 대한 역할에 대한 관심이 폭발적으로 증가하였다⁴. 증상이 있는 폐암환자의 경우 생존율이 극히 낮고 폐암의 치료 발전은 더디기 때문에 폐암의 조기검진이 가능하다는 연구결과가 발표되자 저선량 CT에 대한 다양한 논쟁이 대두되었다.

이전에도 저선량 CT에 대한 연구가 있었으나 다른 소규모 연구에서는 증명이 되지 않았으며^{5,7} NLST 연구는 저선량 CT를 시행한 집단이 흉부방사선촬영을 시행한 집단에 비해 생존율의 향상을 가져올 수 있음을 보여준 최초의 연구이다. 또한 최근에는 저선량 CT에 대한 8개의 무작위 연구와 13개의 코호트 연구들을 모아 분석한 논문에서 저선량 CT 집단에서 356명이 폐암으로 사망하였고 대조군에서 443명이 사망하여 상대적 위험도가 0.8로 통계적으로 유의함(신뢰구간 0.73~0.93, $p < 0.004$)을 발표하였다⁸.

그러나 NLST가 대규모 연구로 생존율 향상을 증명하였다고 발표되었지만 일반 집단에서도 동일한 결과가 나올지에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 이 글에서는 종양내과 의사의 관점에서 저선량 CT로 발생할 수 있는 문제점들을 정리해 보고자 한다. 저선량 CT로 인한 문제점으로는 검사자체에 의한 위험과 실제로는 암이 있지만 저선량 CT검사가 위음성으로 나와 암이 없을 것이라는 환자의 과도한 안심으로 인한 부주의, 낮은 특이도로 인한 많은 위양성 환자, 위양성으로 인해 시행하는 다양한 검사로 인한 합병증, 환자의 일생동안 특별히 진행하지 않는 서서히 진행되는 암이 저선량 CT로 인해 과잉진단되는 경향, 불필요한 선별검사와 진단검사, 치료로 인한 비용문제 등이 있다.

3. 저선량 CT 자체로 인한 방사선 문제

저선량 CT는 일반 CT보다는 방사선량이 적지만 흉부방사선 사진에 비해서는 높다. 증상이 있고 폐암이 의심되는 경우에는 CT를 시행하는 것이 당연하지만 폐암의 선별검사에서 매년 정기적으로 CT를 시행한다면 오히려 방사선에 의해 폐암이 생길 위험이 증가하게 된다. 특히 흡연력이 많은 고위험군이 저선량 CT로 선별검사를 하게 되는데 흡연과 방사선의 상호작용으로 인해 흡연자가 폐암이 걸릴 위험이 높아진다. 또한 선별검사에서 양성으로 나온 경우 더 많은 CT를 시행하게 되어 방사선의 해가 더 증가할 수 있다. NLST 연구 대상자에서 이런 방사선 효과를 보기 위해서는 장시간 관찰을 하여야 하나 아직 충분한 기간 연구가 되지 않았다. 간접적으로 저선량 CT의 경제적 효용성을 모의로 평가한 논문에서 저선량 CT를 시행할 경우 환자에게 초기에 이득은 있지만 방사선으로 유발된 폐암을 포함한다면 결국 전체비용이 더 높아진다는 보고가 있었다⁹.

4. 저선량 CT의 낮은 특이도

NLST 연구에서 수행된 74,477건의 선별검사에서 17,497 (23%)가 위양성으로 나와 특이도가 77%로 나왔다⁴. 77%의 특이도는 선별검사로 사용하기에는 낮은 수치로 이중에 일부 환자는 추가검사가 필요없었다. 하지만 반수 이상인 9,781명(13%)의 환자에서 12,108건(16%)의 임상검사가 수행되었고 9,597건(13%)의 추가 영상검사가 수행되었다. 추가검사를 시행받았으나 폐암이 없는 환자 중 227명이 기관지내시경 검사를 받았고 66명의 환자가 세침흡인검사를 시행받았다. 특히 한 명은 검사자체로 인해 심각한 합병증이 있었으며 11명의 환자는 검사 60일 내에 사망하였다.

보통 임상연구는 아주 잘 계획되고 우수한 의료인력에 의해 선별검사가 진행되었지만 실제로 저선량 CT가 현장에 적용될 경우에는 다양한 이유로 위양성이 더욱 증가하고 불필요한 시술이 늘어 합병증 발생에 의한 사망률이 증가할 가능성이 높다. 실제로 저선량 CT에서 결절이 발견된 환자만을 대상으로 분석하였을 때 60일 이내 사망한 환자가 0.06%였고 중대한 합병증이 발생한 환자가 0.36%였다. 이중에 절반은 수술적인 시술을 받았다. 또한 양성 결절이 발생하여 시행한 영상검사나 시술 때문에 사망한 환자가 만 명당 4.1명으로 대조군 1.1명에 비해 통계적으로 유의하게 높았다⁸. 실제 국내에서도 고위험군을 대상으로 선별검사를 하더라도 발견된 결절에 대해 정확히 평가할 의료진이 부족한 것은 현실인 것을 감안하면 선별검사로 인한 사망자가 증가할 가능성이 있다.

또한 선별검사가 효과적이라면 폐암이 진행하기 전에 치료가 용이한 조기 폐암환자를 많이 진단하여 생존율이 향상되어야 하지만 NLST에서는 이전 연구와 비슷하게 여전히 폐암 높은 사망률을 보이고 있다. 아마도 저선량 CT로 인해 진단된 조기폐암은 비교적 병의 진행이 느린 기관지폐포암이 많이 포함되어 있기 때문일 거라고 추측할 수 있다. 저선량 CT가 선별검사로 인정받기 위해서는 지금보다 더욱 높은 생존율의 향상이 초래할 수 있어야 한다고 생각된다.

5. 저선량 CT의 과잉진단

NLST 연구는 폐암을 조기진단하기 위해 세 번 저선량 CT를 하도록 되어 있다. 각각의 저선량 CT 시행 주기마다 폐암의 병기 분포가 달라지는 특성을 보여주었다. 최종적으로 흉부방사선 집단은 112명의 1A 병기 환자가 진단된 반면 저선량 CT에서는 336명이 진단되어 과잉진단의 가능성을 보여주었다. 반면 폐암4기는 흉부방사선 집단에서는 143명, 저선량 CT에서는 106명이 진단되었다. 연구가 끝날 때까지 최종적으로 저선량 CT 집단이 1,060명, 흉부방사선 집단이 941명으로, 119명(16.5%)이 선별검사로 인해 추가로 진단된 환자들이다. 단순 계산으로 비교할 수는 없지만 저선량 CT에서 추가로 진단된 환자는 초기 환자로 다른 암과 다른 경과를 가지기 때문에 굳이 초기에 진단할 필요가 없을 가능성이 여전히 존재한다.

6. 기회비용 및 윤리적 문제

저선량 CT를 통한 선별검사는 국가기관에 의해 시행이 된다. 폐암을 감소시키는 데 가장 효과적인 방법은 여전히 금연이고 저선량 CT에 비해 비용효과면에서도 우월하다^{9,10}. 저선량 CT를 폐암선별검사로 시행하게 된다면 한정된 비용으로 인해 금연정책에 사용될 비용이 줄어들 가능성이 높아진다. 또한 흡연력이 높은 고위험군에게 저선량 CT를 시행하게 되어 가장 효과적인 금연을 선택하지 않을 가능성도 존재한다.

7. 선별검사 대상자의 선정 문제

NLST 연구에서 생존율 향상이 증명된 환자는 55세에서 74세까지의 30갑년 이상의 흡연자로 적어도 15년 이내에 담배를 끊은 사람이다⁴. 하지만 최근 금연운동으로 인해 흡연에 의한 폐암의 발생률은 감소하고 있고 비흡연자의 폐암은 증가하고 있다. 비흡연자의 폐암의 경우 진행속도가 밝혀지지 않았지만 잦은 CT검사가 필요하지 않을 가능성이 높다. 아직 이런 환자군에 대한 연구는 없어 저선량 CT의 선별검사가 자칫 폐암의 조기진단이 모두에게 가능한 것처럼 알려진다면 불필요한 검사와 합병증으로 큰 혼란이 초래될 가능성이 높다.

8. 흉부방사선사진의 유용성

과거 연구에서 비록 흉부방사선 사진이 폐암의 조기검진의 효과가 없는 것으로 나와 있지만 최근 발표된 이탈리아의 고위험군 5,815명의 환자를 대상으로 시행한 연구를 보면 흉부방사선 사진을 시행한 집단이 시행하지 않은 집단에 비해 폐암으로 인한 사망률을 18%를 줄인 것으로 발표되었다¹¹. 비록 NLST 연구에서 저선량 CT가 흉부방사선 사진만 시행한 집단에 비해 폐암의 조기검진에 유용한 것으로 나왔을지라도 대규모 지역주민을 대상으로 시행했을 때 생길 수 있는 과잉진단과 검사와 관련된 합병증을 고려하면 향후 추가연구가 시행될 필요가 있다.

결론적으로 30갑년 이상의 55세 이상의 흡연자는 비용문제와 위양성으로 인한 불필요한 검사의 증가 때문에 경험이 풍부한 폐암전문가로 구성된 기관에서 환자에게 충분한 정보를 제공한 후 검사를 시행하는 것이 적절하다¹². 특히 우리나라의 경우 외국에 비해 결핵의 유병률이 높아 육아종이나 석회화된 병변, 기관지확장증이 많아 저선량 CT로 선별검사를 시행할 경우 높은 위양성을 보여 불필요한 수술이나 검사가 진행될 가능성이 너무 높아 신중하게 검사를 결정해야 한다. 위험군에 해당되더라도 폐암의 진단과정이나 치료과정 중에 중대한 합병증이 초래될 위험이 높은 환자들은 선별검사를 시행하지 않는 것이 좋겠으며 위에 제기된 논란에 대한 추가연구가 필요하다¹³.

참 고 문 헌

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300.
2. Kim YC, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Kim SY, Ryu JS, et al. National survey of lung cancer in Korea, 2005. J Lung Cancer 2007;6:67-73.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008.
4. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409.
5. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al; DANTE Study Group. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:445-53.
6. 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.
7. 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.
 8. 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.
 9. McMahon PM, Kong CY, Bouzan C, Weinstein MC, Cipriano LE, Tramontano AC, et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J Thorac Oncol* 2011;6:1841-8.
 10. Miller AB. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography. *Oncologist* 2013;18:897-9.
 11. Dominioni L, Poli A, Mantovani W, Pisani S, Rotolo N, Paolucci M, et al. Assessment of lung cancer mortality reduction after chest X-ray screening in smokers: a population-based cohort study in Varese, Italy. *Lung Cancer* 2013; 80:50-4.
 12. Mitka M. Chest physicians recommend CT screening for lung cancer only for older smokers. *JAMA* 2013;309:2314.
 13. 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): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.