



박동원
(한양대병원 호흡기알레르기내과 조교수)

폐암선별검사

1. 폐암 선별검사의 배경

우리나라에서 폐암은 2015년 암 발생 통계에 의하면 폐암은 남성 10만 명당 66.8명, 여성 10만 명당 28.4명에서 발생하며, 남성에서 발생한 전체 암의 15.0%로 2위, 여성에서 발생한 전체 암의 7.2%로 5위의 발생 순위를 차지하며, 남녀 전체로 보아 11.3%로 4위를 차지한다. 그러나 2015년 암 사망 통계 자료에 따르면 폐암은 인구 10만 명당 35.1명 사망하여 간암(20.9명), 대장암(17.1명), 위암(15.7명), 췌장암(11.3명)에 비해 가장 높은 암 사망률을 보였다. 뿐만 아니라 최근 5년간(2011-2015년) 진단받은 암환자 5년 상대 생존율을 보면, 폐암은 췌장암(10.8%) 다음으로 생존율이 가장 낮은 암종이었다(26.7%). 문헌 상으로도 우리나라 폐암의 5년 생존율은 19.7%로 다른 암종들에 비해 현저히 낮으며, 국한 병기의 경우 5년 생존율이 46.3%에 이르지만 원격전이가 있

는 경우 4.8%로 감소한다[1] 건강보험심사평가원 자료에서 폐암 환자 10명 중 4명은 암세포가 이미 다른 장기로 퍼진 4기(말기)에 질병을 처음 진단받았다고 보고하였는데, 이를 고려해보면 폐암은 증상 발현이 늦어 조기 발견이 어렵고 예후가 좋지 않다는 것을 알 수 있다. 따라서 폐암의 조기에 발견하는 것은 매우 중요하며 필요한 일이다.

2. LDCT를 이용한 폐암 선별 검사

과거부터 폐암을 조기에 발견하려는 여러가지 노력이 있었고, 주로 흉부 X선 혹은 객담 세포검사를 이용하여 연구가 진행되었다. 하지만 흉부 X선 혹은 객담 세포검사를 통한 폐암 검진은 의미있는 폐암 사망률 감소를 확인할 수 없었다[2]. 가장 대표적으로 1993년부터 시작되어 2001년에 종료된 PLCO(The prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian) 연구에서는 55세에

서 74세의 약 15만명을 대상으로 하여 4년 동안 매년 흉부 X선 촬영을 시행한 군과 일상적 진료를 시행한 대조군을 13년간 추적 관찰한 결과를 보고하였는데, 양 군에서 폐암 발생률, 폐암 사망률, 전체 사망률의 유의한 차이를 발견할 수 없었다[3]. 이를 통해 흉부 X선은 폐암 선별 검사로는 적합하지 않음을 확인할 수 있었다. 이후 미국의 33개 의료기관에서 폐암 발생 고위험군 53,454명이 참여한 흉부 저선량 CT(Low dose CT, LDCT)와 흉부 X선의 폐암 선별 검사의 효과를 비교한 대규모 임상시험(national lung screening trial, NLST)이 진행되었다. 이 연구에서 LDCT 시행군의 폐암 관련 사망률을 약

20% 낮출 수 있다고 발표하였고[4], 이를 바탕으로 LDCT를 이용한 폐암 선별검사의 중요성이 부각되었다.

3. LDCT를 이용한 폐암 선별검사의 유용성

폐암 선별검사의 가장 중요한 이득은 폐암 사망률이나 전체 사망률을 감소시키는 것이다[5]. 폐암 선별검사서 LDCT의 유용성을 평가한 몇 개의 주요 연구를 Table 1로 간단히 정리해 보았다.

Table 1. Characteristics and results from included RCTs of LDCT screening (Revised table from reference [5])

Trial	Sample size	Male	Age (yr)	Smoking History	Smoking cessation	Screening interval and duration	Follow-up (year)	Positive results	Lung cancer mortality RR(95% CI)
NLST	53,454	59%	55-74	≥30 PY	≤15	3 annual screens	6.5 (median)	10,287 (39.1%)	0.85 (0.75_0.96)
DANTE	2,472	100%	60-74	≥20 PY	<10	5 annual screens, baseline CXR for both study arms	8	471 (37%)	1.01 (0.70_1.44)
DLCST	4,104	55%	50-70	≥20 PY	<10	5 annual screens	10	241 (11.8%)	1.03 (0.66_1.60)
NELSON	15,822	84%	50-75	≥15 cigarettes/d for ≥25 year or ≥10 cigarettes/d for ≥30 year	<10	4 screening rounds, interval after baseline 1y, 2y, and 2.5y	7	2.0% (overall) 6.0% (at least 1 positive scan)	NR
MILD	4,099	68% (Annual) 69% (Biennial)	≥49	≥20 PY	<10	Two study arms 5 annual screens, or 3 biennial screens	5	NR	Annual 2.48 (0.98_6.29) Biennial 1.24 (0.42_3.70)

DANTE, Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays; DLCST, Danish Lung Cancer Screening Trial; NELSON, Netherland-Leuven Longkanker Screenings ONderzoek; NLST, National Lung Screening Trial; MILD, Multicentric Italian Lung Detection; PY, pack-years

LDCT가 폐암 선별검사서 중요하며 의미있는 역할을 한다는 것을 증명한 연구는 NLST 연구이며, 이는 55-74세의 30갑년 이상의 흡연력을 가지는 현재 흡연자 혹은 금연기간이 15년을 경과하지 않은 과거 흡연자인 미국인 53,454명을 폐암 발생 고위험군으로 설정하여 시행한 대규모 연구이다. NLST 연구에서는 대상자를 LDCT 혹은 흉부 X선을 매년 2년 동안, 총 3번 시행하는 두 군으로 무작위 배정하여 폐암 사망률과 전체 사망률을 비교하였다. 결과로 대조군인 흉부 X선에 비해 LDCT를 선별검사로 시행한 군에서 폐암 사망률 20%, 전체 사망률 6.7% 감소하는 것을 보고하였다[4]. 그러나 이전에 진행되었던 다른 임상연구에서는 LDCT가 유용하다는 것을 증명하지 못했다. DANTE 연구(Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays)는 60-74세의 20갑년 이상의 현재 흡연자 혹은 과거 흡연자인 2,811명의 남성을 대상으로, LDCT를 매년 총 5회 검사를 시행하는 군과 일반적인 관리를 받는 대조군으로 구분하였으나 폐암 사망률 감소를 확인하지 못했다[6]. DLCST(Danish Lung Cancer Screening Trial) 연구는 50-70세의 20갑년 이상의 흡연력을 가지는 현재 흡연자 혹은 50세 이후에 금연하고 금연기간이 10년을 경과하지 않은 과거 흡연자 4,104명을 대상으로 LDCT를 5년 동안 매년 LDCT를 촬영한 군과 일반적인 관리를 받는 대조군으로 구분하여 연구하였으나 역시 폐암 사망률의 감소는 발견할 수 없었다[7]. 또한 이탈리아에서 시행된 MILD (Multicentric Italian Lung Detection) 연구에서는 49세 이

상의 20갑년 이상의 흡연력을 가지는 현재 흡연자 혹은 금연기간이 10년을 경과하지 않은 과거흡연자 4,099명을 대상으로 하여 연구를 진행하였다. 그러나 이 연구에서도 매년 혹은 2년에 한번의 LDCT를 시행한 군은 일반적인 관리를 받는 군에 비해 폐암 사망률을 낮추는 것을 보여주지 못하였다[8]. 위 3개의 연구에서 폐암 선별검사서 LDCT의 유용성을 증명하지는 못했다.

그러나 아직까지 NLST가 임상적으로 큰 의미를 갖는 것은 나머지 3개 연구를 모두 합한 것보다 더 큰 대규모 임상연구였고, 매우 잘 조직되고 신뢰성 있게 진행된 연구라는 점에 있다. 최근 2018 세계폐암학회에서는 15,792명의 폐암 발생 고위험군이 참여한 임상시험인 NELSON(Dutch Belgian randomised lung cancer screening trial) 연구의 결과가 발표되었다. 이 연구에서는 LDCT를 임상연구 등록 시점, 이후 1년, 3년, 5.5년에 촬영한 군과 대조군을 10년동안 추적관찰하였다. LDCT를 촬영한 남성의 경우 대조군에 비해 폐암 사망률을 26%까지 감소할 수 있다고 보고하여 NLST연구의 결과가 NELSON 연구에서도 증명되었다. 이로써 LDCT를 통한 폐암 선별검사가 더욱 단단한 근거를 갖게 되었다고 할 수 있다.

4. LDCT를 이용한 폐암 선별검사의 위해요소

LDCT를 이용한 폐암 선별검사를 시행할 경우, 대상자에게 육체적, 정신적 고통을 줄 수 있고, 때로는 환자의 재정상태에 부정적 영향을 미칠 수 있어 LDCT의 위험과 이득을 환자에게 충분히

히 설명해야 한다[5, 9]. 육체적 악영향은 먼저 폐암 선별 검사를 위해 LDCT를 찍게되어 발생하는 방사선 노출이 있다. 하지만 이는 생각보다 심하지 않은데, LDCT를 1회 검사할 때 노출되는 방사선량은 0.6~1.5 mSv 정도로 보통의 CT를 찍을 때 약 8mSv, PET-CT를 찍을 때 약 14mSv에 노출되는 것보다 현저히 낮다. 미국의 폐암 선별 검사에서는 55-80세의 고위험군을 대상으로 하는데, 이 경우 LDCT를 매년 시행하면 521/100,000명의 선별검사에 의한 폐암 사망 예방효과를 얻을 수 있다. 반면 매년 시행하는 LDCT로 인한 방사선 노출로 인한 폐암 사망은 24/100,000명이 발생한다고 알려져 있어 LDCT를 통한 폐암 선별검사의 이득이 더 큰 것을 알 수 있다[10].

또한 위양성의 문제가 있을 수 있는데, NLST 연구에서는 LDCT 군에서 3년 간의 기간 동안 적어도 1번의 양성 검사 결과(적어도 4mm 이상의 noncalcified nodule)를 얻는 비율이 총 39.1%라고 보고하고 있다. 문제는 이 양성 결과를 얻은 대상자는 거의 대부분 추적 CT를 촬영했으며, 그중 96.4%가 위양성이었다는 것이다. 이 중 4.2%가 수술적 시술을 받았으며, 2.2%가 조직검사를 시행하였다. 물론 이러한 진단 검사에서의 합병증은 약 1.4%로 낮았으나 불필요한 검사를 더 받게 되는 육체적 악영향은 무시할 수 없다[9]. 과진단 또한 LDCT를 통한 폐암 선별검사에서 고려해야 한다. 과진단이란 향후 임상 경과에 영향이 없는 폐암의 발견으로 불필요한 치료와 검사 합병증 및 의료비용을 초래하는 경우를 말하는데, NLST 연구에서 LDCT를 통해 발견된 폐암 환자의 18% 이상은 임상적으로 크게 변하지 않는(indolent) 특성을 갖고 있다고 보

고하기도 하였다[11].

정신적 측면에서의 악영향은 선별검사의 과정에서 발생할 수 있다. NLST 연구의 경우 4~8mm의 noncalcified nodule은 'indeterminate'라는 판정을 받게 된다. 이러한 경우 nodule의 크기 증가 여부를 확인하기 위해 주기적으로 추적관찰하게 되는데, 이때 불안이나 심리적인 악영향을 받을 수 있다. 그 밖에 환자의 재정상태나 기회비용적 측면에서 부정적 영향을 끼칠 수 있다.

5. 폐암 선별검사의 대상자 선정 기준

현재까지 시행된 LDCT를 이용한 폐암 선별검사의 대상자 선정 기준은 연구마다 약간씩 차이가 있기는 하지만 대체적으로 연령과 흡연력에 기초하여 고위험군을 설정하였다. 대표적으로 NLST 연구에서는 55-74세의 30갑년 이상의 흡연력을 가지는 현재 흡연자 혹은 금연기간이 15년을 경과하지 않은 과거 흡연자를 대상으로 하고 있다[4]. 그러나 폐암 발생의 위험은 단순히 고령자일수록, 혹은 흡연량이 많을수록 높아지지 않는다는 NLST 연구 대상자를 연령, 흡연량 및 금연기간 뿐만 아니라 체질량지수, 폐암의 가족력, 폐기종 여부로 폐암 예측 모델을 만들고 5년 폐암 사망 위험도에 따라 5분위로 나누었을 때, 폐암 사망 위험도가 높은 군에서 LDCT를 이용한 선별검사의 효과가 더 크게 나타났다[12]. 이는 LDCT를 이용한 폐암 선별검사의 효과를 극대화하기 위해서는 폐암 발생 고위험군을 잘 찾아내는 것이 중요하다는 것을 의미한다. 폐암 발생에는 만성폐쇄성폐질환, 라돈 피폭, 폐암의 가족력 등 다양한 위험요인이 있을 수 있다. National

Comprehensive Cancer Network에서는 50세 이상, 20갑년 이상의 흡연력을 가지더라도 폐암 발생의 위험이 1.3% 이상인 경우도 폐암 발생의 고위험군으로 제시하고 있다. 단순히 LDCT를 이용한 폐암 선별검사가 중요한 것이 아니라, 폐암 발생 및 사망의 고위험군을 잘 선별하여 그들을 폐암 선별검사의 대상자로 선정하는 것이 중요하다. 이에 대해서는 아직 많은 논의가 이뤄져야 할 것이다.

6. 한국의 폐암 선별검사

2015년 국내에서도 여러 학회 및 전문가가 참여하여 폐암의 검진 권고안을 만들었다[13]. 검진의 대상자는 55세 이상, 74세 이하의 남녀 중 '30갑년' 이상 고위험 흡연자로, 매년 저선량 흉부 CT 검사를 받도록 권고하고 있다. 이는 금연한 지 15년이 안 된 과거흡연자도 포함한다. 이러한 기준은 NLST 연구와 동일하며, 이에 대해 폐암 검진 권고안 제정위원회에서는 NLST 연구가 다른 연구(DANTE, DLCST, MILD 등)에 비해 연구 설계와 수행 측면에서 NLST 연구를 가장 높은 근거 수준의 연구로 판단한 것으로 보인다. 하지만 최근 NELSON 연구의 결과가 NLST 연구와 같이 LDCT가 폐암 선별검사로 폐암 사망률을 낮출 수

있다는 결과를 보여주었다. NELSON 연구의 대상자는 50-75세의 매일 15개피 이상을 25년 이상 흡연하거나, 매일 10개피 이상을 30년 이상 흡연한 현재 흡연자 혹은 금연기간이 10년이 안 된 과거 흡연자를 대상으로 하였다. 또한 NLST 연구는 매년 3번의 LDCT를 촬영하였지만, NELSON은 등록 시점과 이후 1년, 3년, 5.5년에 LDCT를 촬영하였기 때문에 대상자 선정과 LDCT 시기에 대한 고민이 더 필요할 것으로 생각된다.

7. 결론

LDCT를 이용한 폐암 선별검사는 NLST와 NELSON 연구에서 보듯 폐암 사망률을 감소시킨다는 높은 수준의 근거가 있고, 검진으로 위험보다는 이득이 많다고 할 수 있다. 한국에서도 LDCT를 이용한 폐암 선별검사가 2019년부터 국가암검진사업에 포함되어 진행될 예정이다. 그러나 여전히 LDCT를 이용한 폐암 선별검사의 이득과 위험을 모두 고려해야하며, 그 효과를 극대화하기 위해 고위험군을 찾는 것이 필요하다.

■ 참고문헌

1. Chandrasekaran R, Mac Aogain M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. BMC pulmonary medicine 2018; 18: 83.
2. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. Chronic respiratory disease 2017; 14: 377-84.

3. Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *The European respiratory journal* 2015; 46: 1805–7.
4. Sanchez-Munoz G, Lopez de Andres A, Jimenez-Garcia R, Carrasco-Garrido P, Hernandez-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, de Miguel-Diez J. Time Trends in Hospital Admissions for Bronchiectasis: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013). *PloS one* 2016; 11: e0162282.
5. Sanchez-Munoz G, Lopez de Andres A, Jimenez-Garcia R, Carrasco-Garrido P, Hernandez-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, de Miguel-Diez J. Time Trends in Hospital Admissions for Bronchiectasis: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013). *PloS one* 2016; 11: e0162282.
6. Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, Smeeth L, Brown JS. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *The European respiratory journal* 2016; 47: 186–93.
7. Lin JL, Xu JF, Qu JM. Bronchiectasis in China. *Annals of the American Thoracic Society* 2016; 13: 609–16.
8. Kwak HJ, Moon JY, Choi YW, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, Shin DH, Park SS, Kim SH. High prevalence of bronchiectasis in adults: analysis of CT findings in a health screening program. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2010; 222: 237–42.
9. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, Polverino E, Van de Kerkhove C, Rutherford R, Davison J et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12: 1764–70.
10. Gao YH, Guan WJ, Liu SX, Wang L, Cui JJ, Chen RC, Zhang GJ. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2016; 21: 1376–83.
11. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murris M, Canton R, Torres A, Dimakou K et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European Respiratory Journal* 2017; 50: 1700629.
12. Matsuoka S, Uchiyama K, Shima H, Ueno N, Oishi S, Nojiri Y. Bronchoarterial ratio and bronchial wall thickness on high-resolution CT in asymptomatic subjects: correlation with age and smoking. *AJR. American journal of roentgenology* 2003; 180: 513–8.
13. Berend N, Woolcock AJ, Marlin GE. Relationship between bronchial and arterial diameters in normal human lungs. *Thorax* 1979; 34: 354–8.
14. Kapur N, Masel JP, Watson D, Masters IB, Chang AB. Bronchoarterial ratio on high-resolution CT scan of the