



Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: Current Status in Other Countries

저선량 CT를 이용한 폐암검진: 다른 국가들의 현황

Jin Mo Goo, MD^{1,2*}

¹Department of Radiology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Institute of Radiation Medicine, Seoul National University Medical Research Center, Seoul, Korea

Lung cancer is the leading cause of death from cancer worldwide. The most effective way to reduce lung cancer mortality is early detection and treatment. Two large randomized controlled trials (RCTs), the National Lung Screening Trial and the Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial, showed that low-dose CT (LDCT) can reduce the chances of lung cancer death. This paper reviews the two aforementioned RCTs and the current situations of implementing LDCT screening in several countries. Although nationwide programs of lung cancer screening are rare, they would increase in the near future. Using the two aforementioned RCTs and accumulating data from many countries, including the East Asian countries, a more effective way of LDCT screening in Korea can be devised and implemented.

Index terms Lung Cancer; Screening; Multidetector Computed Tomography; Early Detection of Cancer

서론

세계보건기구에서 발간한 GLOBOCAN 2018 자료에 따르면(1), 2018년에 전 세계적으로 새롭게 암으로 진단되는 1808만 명 중 209만 명이 폐암으로 전체 암의 11.6%를 차지하고 폐암 사망은 약 176만 명으로 전체 암 사망 956만 명의 18.4%를 차지하여 암 사망 원인 중 1위이다. 따라서 폐암 사망을 감소시키는 것은 많은 나라에서 중요한 문제이며 가장 효과적인 방법은 폐암의 조기 발견과 치료라고 할 수 있다. 조기 폐암을 발견하기 위해 흉부 X선과 객담검사를 통한 폐암검진의 시도들이 있었으나 이러한 검사들이 폐암 사망률을 감소시키는데 효과가 없었고(2), 폐암검진을 위한 방법으로 추천되지 않고 있다(3). 1990년대부터 표준 선량의 CT보다 방사선 피폭을 감소시킨 저선량 CT (low-dose CT; 이하 LDCT)를 이용하여 폐암검진을 하려는 시도가 있었고, 병기 I의 폐암 발견이 증가한다는 보고들이 있었다(4, 5).

Received April 22, 2019

Revised May 23, 2019

Accepted May 29, 2019

*Corresponding author

Jin Mo Goo, MD

Department of Radiology,

Seoul National University

College of Medicine,

Institute of Radiation Medicine,

Seoul National University

Medical Research Center,

101 Daehak-ro, Jongno-gu,

Seoul 03080, Korea.

Tel 82-2-2072-2624

Fax 82-2-743-6385

E-mail jmgoo@plaza.snu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iD

Jin Mo Goo

<https://>

orcid.org/0000-0003-1791-7942

이러한 연구들은 대조군이 없는 단일군 관찰 연구로 이를 통하여서는 폐암 사망률을 감소시키는 지 여부는 확인할 수 없었다. 따라서 LDCT를 이용하여 폐암검진이 폐암 특이사망률을 감소시킬 수 있는지 평가하기 위해 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial; 이하 RCT)들이 진행되었고, 2011년에 미국에서 진행된 National Lung Screening Trial (이하 NLST) 연구에서 LDCT로 폐암검진을 시행한 수검자에서 흉부 X선으로 폐암검진을 시행한 대조군에 비해 폐암 특이사망률이 20% 감소하였다는 결과를 발표하였다(6).

NLST 결과를 바탕으로 많은 폐암 관련 단체에서 고위험군에서 LDCT를 이용한 폐암검진을 추천하기 시작했고, 우리나라에서도 폐암 권고안을 발표하였다(7). 2013년 U.S. Preventive Services Task Force (이하 USPSTF)에서도 폐암검진을 권고하였으며, 2015년에는 미국의 공보법인 Centers for Medicare & Medicaid Service (이하 CMS)에서 고위험군의 폐암검진에 보험을 적용하기로 결정하였다. 우리나라에서는 2016년 11월부터 2017년 3월까지 4개 센터에서 폐암검진의 타당성 검토 사업이 시행되어 256명의 참여자에게 LDCT가 시행되었고(8), 2017~2018년 2년간 폐암검진 시범사업인 Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS)가 14개 센터에서 14000명을 목표로 시행되었다(9). 이를 바탕으로 보건복지부에서는 2019년 하반기부터는 국가폐암검진을 시행할 것이라는 공표가 있었다. 마침 2018년 세계폐암학회에서 그동안 기다리던 Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial (이하 NELSON) 연구의 결과가 발표되었는데 10년 추적 결과 고위험군 남자에게서 폐암 사망을 26% 감소시켰다고 한다. 이제 2개의 대규모 RCT에서 LDCT가 폐암 사망률을 감소시킨다는 증거가 제시되었기 때문에 향후 많은 나라에서 고위험군에 대한 폐암검진이 시행될 것으로 추측된다. 본 종설에서는 그동안 시행된 RCT와, 아시아 국가들을 포함한 주요 국가들의 LDCT를 이용한 폐암검진 상황을 기술하고자 한다.

저선량 CT를 이용한 폐암검진 무작위 대조군 연구

주요 LDCT 폐암검진 RCT의 결과를 Table 1에 정리하였다.

미국

미국에서 시행된 NLST는 55~74세의 30갑년 이상의 흡연력을 가지면서 현재 흡연 또는 금연한 지 15년 이하의 무증상의 인구를 대상으로 26722명의 LDCT군과 26732명의 흉부 X선 사진군을 무작위 배정하여 1년 간격으로 총 3회의 검사를 실시하여 선별검사의 효과에 대해 비교연구하였다(6). NLST는 33센터에서 시행되었는데 그중 3/4은 삼차병원이었다. 양성 LDCT는 직경 4 mm 이상의 비석회화 결절로 정의되었다. 세 번의 검진에 걸쳐서 LDCT군의 양성 검진율은 24.2%이었고, 그중 96.4%는 가양성이었다. 폐암 발생률은 LDCT군에서는 연간 인구 10만 명당 645명, 흉부 X선 사진군에서는 572명, 5.4년 추적에서 폐암으로 인한 사망은 LDCT군에서는 연간 인구 10만 명당 247명, 흉부 X선 사진군에서는 309명으로 계산되어, LDCT를 이용한 폐암 선별검사가 흉부 X선 사진을 이용한 군에 비해 폐암 사망률을 20% 그리고 전체 사망률을 6.7% 감소시키는 것을 증명하였다. 한 명의 폐암 사망을 방지하기 위한 검진횟수(number needed to screen; 이하 NNS)는 320

Table 1. Randomized Controlled Trials of Lung Cancer Screening with LDCT

	NLST	MILD	DANTE	ITALUNG	DLCST	NELSON	LUSI	UKLS
Country	USA	Italy	Italy	Italy	Denmark	Netherlands/ Belgium	Germany	UK
Centers	Multicenter (33 sites)	Single (originally multicenter design)	Single	Multicenter (3 sites)	Single	Multicenter (4 sites)	Single	Multicenter (2 sites)
Entry period	2002–2004	2005–2011	2001–2006	2004–2006	2004–2006	2003–2006	2007–2011	2011– Present
Total enrolled	53454	4099	2450	3206	4104	15792	4502	4055
Gender (M/F)	59/41	66/34	100/0	65/35	55/45	84/16	65/35	75/25
Age (years)	55–74	≥ 49	60–74	55–69	50–70	50–74	50–69	50–75
Smoking	30 PY, current or quit within 15 years	20 PY, current or quit within 10 years	20 PY, current or quit within 10 years	20 PY, current or quit within 10 years	20 PY, current or quit within 10 years	3/4 pack × 25 years or 1/2 pack × 30 years, current or quit within 10 years	15 PY, current or quit within 10 years	5% risk of developing lung cancer in 5 years
Screen arm	LDCT (26722)	Annual LDCT (1190)/ Biennial LDCT (1186)	LDCT (1264)	LDCT (1613)	LDCT (2052)	LDCT (7900)	LDCT (2029)	LDCT (2028)
MDCT no. of rows	At least 4	6–16	1, 16	1, 16	16	16, 64	16, 128	16
Section thickness (mm)	1–3.2	1	5	1 and 3	1 and 3	1	1	1 and 5
Control arm	CXR (26732)	Usual care (1723)	Usual care (1186)	Usual care (1593)	Usual care (2052)	Usual care (7892)	Usual care (2023)	Usual care (2027)
No. of screens (intervals)	3 (0, 1, 2 years)	Median (5, annual; 3, biennial)	5 (0, 1, 2, 3, 4 years)	4 (0, 1, 2, 3 years)	5 (0, 1, 2, 3, 4 years)	4 (0, 1, 3, 5.5 years)	5 (0, 1, 2, 3, 4 years)	1
HR for lung cancer mortality (95% CI)	0.80 (0.70–0.92), $p = 0.004$	1.52 (0.63–3.65), $p = 0.21$ at 5 year; 0.61 (0.39–0.95), $p = 0.02$ at 10 year	0.99 (0.69–1.43)	0.70 (0.47–1.03), $p = 0.07$	1.03 (0.66–1.6), $p = 0.888$	M: 0.74 (0.69– 0.91), $p = 0.003$ / F: 0.61 (0.35– 1.04), $p = 0.0543$	NA	NA

CI = confidence interval, CXR = chest X-ray, DANTE = Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays, DLCST = Danish Lung Cancer Screening Trial, F = female, HR = hazard ratio, LDCT = low-dose CT, LUSI = Lung Cancer Screening Intervention Trial, M = male, MDCT = multidetector-row CT, MILD = Multicentric Italian Lung Detection, NA = not applicable, NELSON = Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek, NLST = National Lung Screening Trial, PY = pack-year, UKLS = UK Lung Cancer Screening Trial

으로 보고되었다. NLST 결과를 바탕으로 한 비용-효과 분석에서는 생존연수(life-year gained)당 점증적 비용효과비(incremental cost-effectiveness ratio; ICER)는 52000불, 질보정수명(quality-adjusted life-year gained; QALY) 1년당 소요되는 비용은 81000불로 보고되었다(10).

이탈리아

Multicentric Italian Lung Detection (MILD)은 2005년에 무작위 추출하여 매해와 2년에 한 번 LDCT를 시행하는 군과 대조군을 비교하였다(11). 49세 이상이며 20갑년 이상의 흡연력이 있으면서 현재 흡연 또는 금연한지 10년 이하인 사람을 대상으로 하여 4099명을 무작위 추출하였다. 매해 검진을 받은 1190명과 2년에 한 번 검진을 받은 1186명의 검진 횟수 중간값은 각각 5회와 3회였고, 기저 검사에서의 소환율(recall rate)은 각각 15%와 14%이었다. 매해 또는 2년에 한 번 검진을 받은 환자 중 총 49명에서 폐암이 발견되었고, 그중 32명(65%)에서 병기 I이었다. 5년 추적에서 대조군, 2년에 한 번, 매해 검진군에서 각각 7, 6, 12명의 폐암이 발생하였고, 연간 인구 10만 명당 108.5, 108.8, 216.0명의 폐암 사망률을 보여 통계적인 차이가 없었다($p = 0.21$) (11). 하지만 이 연구는 각 군의 현재 흡연자와 이전 흡연자 비율이 달라 무작위화의 질이 충분하지 않다는 견해가 있다. 2005년과 2018년 사이에 시행된 39293 인년(person-year) 추적검사에 대해 분석했을 때 LDCT군에서 대조군에 비해 10년 폐암 사망률 감소는 39%, 전체 사망률은 20%의 감소를 보였다. 처음 5년을 제외한 5년 이후의 장기 효과를 보았을 때는 폐암 사망률은 58%, 전체 사망률은 32% 감소하였다(12).

DANTE 연구는 2001년 모집을 시작하여 5회의 매해 LDCT 검진군과 대조군을 비교하였다. 60~74세의 20갑년 이상의 흡연력이 있으면서 현재 흡연 또는 금연한지 10년 이하인 사람을 대상으로 하였다. 모든 참가자는 기저 흉부 X선과 객담 세포진 검사를 받았고, 검진군은 같은 날 기저 LDCT를 촬영하였다(13). 1264명의 LDCT군과 1186명의 대조군에서 중간값이 8.4년인 추적을 시행했을 때 폐암 사망률에 대한 위험비(hazard ratio; 이하 HR)는 0.99 [95% confidence interval (이하 CI): 0.69~1.43]이었다. 검진군에서 발견된 폐암은 45%가 병기 I이었는데 반면, 대조군에서는 22%이었다.

ITALUNG 연구는 2004에 시작되어 3개 센터에서 1613명의 검진군과 1593명의 대조군으로 무작위로 추출하여 검진군에서는 매년 4회의 LDCT를 시행하고 대조군에서는 특별한 검사를 시행하지 않았다. 55~69세의 20갑년 이상의 흡연력이 있으면서 현재 흡연 또는 금연한지 10년 이하인 사람을 대상으로 하였다. 폐암은 검진군에서 67명, 대조군에서 71명이 진단되었고, 병기 I의 폐암은 검진군에서는 36%, 대조군에서는 11%이었다. 중간값이 9.3년인 추적을 시행했을 때 폐암 사망은 검진군에서 43명, 대조군에서는 60명이 있어 폐암 사망은 30% 감소가 있었으나 통계적으로 의미가 있지는 않았다(rate ratio = 0.70; 95% CI, 0.47~1.03) (14).

덴마크

Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST)은 2004년에 시작되어 2052명의 검진군과 2052명의 대조군으로 무작위로 추출하여 검진군에서는 매년 5회의 LDCT를 시행하고 대조군에서는 특별한 검사를 시행하지 않았다(15). 50~70세의 20갑년 이상의 흡연력이 있으면서 현재 흡연 또는 금연한지 10년 이하인 사람을 대상으로 하였다. 양성 소견이 없는 5~15 mm 결절이 있는 참가자는 3개월 후에 다시 CT 검사를 받았고, 15 mm 보다 크거나 용적 25%를 초과하여 용적배가 시간이 400일 미만인 결절이 있으면 호흡기 의사에게 추가 검사가 의뢰되었다(16). 기저 소환율은

7.6%이었고, 그 이후 매해 촬영된 LDCT에서는 0.9%에서 1.3%이었다. 전체 검진에서 총 198명의 참가자가 호흡기 의사에게 진단 평가가 의뢰되었다. 검진군에서 발견된 폐암 전체와 조기병기(병기 I과 II)의 폐암 숫자가 각각 100 증례, 54 증례로, 대조군(각각 53 증례, 10 증례)보다 많았다. 폐암 사망의 숫자는 거의 동일했고(각각 39 증례, 38 증례) 위험비는 1.03 (95% CI: 0.66~1.6)이었다. 나이가 많고, 만성폐쇄성폐질환이 있고, 35갑년 이상의 흡연력이 있는 참가자에서 폐암사망이 통계적으로 의미 있게 높았고, 검진군에서 이러한 참여자의 폐암 사망은 적었으나 통계적 의미는 없었다.

네덜란드/벨기에

NELSON 연구는 2003년에 시작되어 7900명의 검진군과 7892명의 대조군으로 무작위 추출하여 검진군에서는 LDCT를 시행하고 대조군에서는 특별한 검사를 시행하지 않았다(17). 50~77세의 하루에 15개비 이상 25년 이상이거나 하루에 10개비 이상 30년 이상의 흡연력이 있으면서 현재 흡연 또는 금연한지 10년 이하인 사람을 대상으로 하였다(18). LDCT 검진은 기저, 1년, 3년, 5.5년째 4회 시행되었다. 검진 결과는 폐결절 용적을 기반으로 용적이 < 50, 50~500, > 500 mm³을 기준으로 음성, 미결정, 양성으로 각각 분류하였다. 미결정 결절 또는 이전 검사부터 계속 보이는 결절은 기저 검사에서는 3개월 후, 반복 검진에서는 6주 후 추적 CT를 찍어 용적 변화가 25% 이상이면 결절이 자란 것으로 정의해 용적배가 시간이 400일 미만이면 양성, 400~600일이면 미결정으로 12개월 후 추적 검사를 했고, 600일 초과이면 음성으로 분류하였다(19). 병기 분포는 1년 주기로 시행된 첫 번째와 두 번째 검진에 비해 2년 주기로 시행된 두 번째와 세 번째 검진에서 진행 병기가 높아지지 않았다(20). 하지만 2년 간격의 검진에 비해 2.5년 간격의 검진에서는 통계적으로 의미 있지는 않으나 진행 병기(병기 IIIb/IV)의 분포가 증가하였다(17.3% vs. 5.2%, $p = 0.10$) (21). 또한 간격암(interval cancer)도 2.5년 간격에서 그전 검진보다 증가하였다(28 vs. 5, 28 vs. 19). 10년 추적 결과가 아직 학술지에 게재되지는 않았으나 2018년 세계폐암학회에서 발표되었고, 남자에서는 폐암 사망률 비가 0.74로 의미 있게 감소하였고, 여자에서는 0.61이었으나 통계적 유의성은 경계 수치($p = 0.054$)를 보였다(17).

독일

German Lung Cancer Screening Intervention Trial (LUSI)은 2007년에 시작되어 2029명의 검진군과 2023명의 대조군으로 무작위로 추출하여 검진군에서는 LDCT를 시행하고 대조군에서는 특별한 검사를 시행하지 않았다(22). 50~69세의 하루에 15개비 이상 25년 이상이거나 하루에 10개비 이상 30년 이상의 흡연력이 있으면서 현재 흡연 또는 금연한지 10년 이하인 사람을 대상으로 하였다. 기저 또는 이후 검진에서 처음 관찰된 5 mm 이상의 결절은 양성으로 간주되어 추가 검사가 시행되었다. 이전부터 있었던 결절들은 용적배가 시간이 600일 초과가 아니면 추가 검사가 시행되었다. 기저 검사에서는 검진 양성률이 26.6%, 빠른 소환(early recall)이 22.2%이었고, 폐암 발견율은 1.1%이었다(23). 이후 두 번째부터 5번째 검진에서 빠른 소환은 4.0~5.7%이었고, 폐암 발견율은 0.5~0.6%이었다(22).

영국

UK Lung Cancer Screening Trial (이하 UKLS)은 2011년에 시작되어 2028명의 검진군과 2027명의 대조군으로 무작위로 추출하여 검진군에서는 LDCT를 시행하고 대조군에서는 특별한 검사를 시행하지 않았다(24). 50~75세의 Liverpool Lung Project 위험 모델에서 5년 이내 폐암의 위험도가 5% 이상인 사람을 대상으로 하였다. 폐암 발견율은 2.1%로 1.7%는 기저 검사에서 0.4%는 12개월 이내 추적 CT에서 발견되었다. UKLS는 한 번 검진하는 디자인으로 용적이 15 mm³보다 크면 추가 검사를 시행하고, 용적배가 시간이 400일 미만이면 다학제 평가를 시행하고, 용적이 500 mm³보다 크면 바로 다학제 검사를 시행하였다(25). 발견된 42명의 폐암 중 병기 I은 66.7% (28/42), 병기 I 또는 II는 83.3% (35/42)였고, 50 mm³ 또는 직경 5 mm 초과와 결절을 가진 536명 중 41명의 폐암이 발견되었고, 나머지 한 명은 15~50 mm³ 사이의 폐결절이 12개월 추적 검사에서 발견되었다. 비용-효과 분석에서는 질보정수명 1년당 소요되는 비용은 8466파운드로 추정되었다(24).

주요 국가들의 저선량 CT를 이용한 폐암검진 상황

미국

NLST 결과를 바탕으로 미국에서는 연간 검진이 사보험과 CMS에 의한 공보험 모두에서 보험급여가 지원되고 있다. 검진에 대한 청구금 지급(reimbursement)을 받기 위해서는 모든 개인에 대한 자료를 연방 레지스트리에 제출해야 한다. CMS 대상은 55~77세인 반면, 사보험에 해당하는 USPSTF 기준은 55~80세로 약간 차이가 있으나 30갑년 이상의 현재 흡연자이거나 금연한지 15년 미만인 사람들을 대상으로 한다. 데이터에는 각 환자의 적격 여부(eligibility), 혜택과 위험도에 대한 공유된 의사결정(shared decision making), 금연 교육, 매년 검진의 중요성에 대한 기록이 되어야 하고 폐결절의 기록과 보고는 Lung-CT Screening Reporting and Data System를 기반으로 한다(26). 미국에서 2010년부터 2015년까지의 LDCT 폐암검진율을 보고한 결과에 따르면 2010년에는 3.3%, 2015년에는 3.9%로 낮고 유의한 차이가 없었다. 2015년에는 자격이 되는 680만 명 중 262700명만 LDCT 검진을 받았다고 한다(27). 특이할 사항은 USPSTF 기준에 맞는 흡연자의 50% 이상이 보험이 없거나 저소득층을 대상으로 하는 Medicaid 가입자라는 것이다.

유럽

최근 몇 년간 European Respiratory Society와 European Society of Radiology (28), European Union (29) 등에서 LDCT 폐암검진의 권고안과 정책안 등을 발표하였다. 많은 권고안들이 위험예측모델을 사용하고, 검진 주기는 매해 검진을 시행하지만 향후에는 개별적인 접근이 필요하고, 폐용적 측정을 기반으로 하며, 금연 프로그램을 필요로 하고 중앙 국가 레지스트리를 설립하는 것을 추천하고 있다.

일본

일본에서는 폐결핵 검진으로 시작했던 흉부 X선을 이용한 검진이 폐암검진으로 이행되어 1987년부터는 40세 이상의 남녀 위험군에 시행되어 오고 있고, 네 개의 환자-대조군 연구에서 폐암 사망의 감소 효과가 있다는 보고가 있다(30). 1993년 LDCT가 Anti-Lung Cancer Association (ALCA) 회원들의 검진으로 도입되었고 1369명에게 시행되어 이상 소견이 10.1%에서 발견되어 15명에서 폐암이 발견되었고 그중에 14명은 병기 I이었다(31). 히타치시에서는 1998년부터는 한 병원 직원과 그 가족을 대상으로 2001년부터 50세 이상의 지역주민에게 LDCT 검진을 시행해왔는데 1998년부터 2009년 사이 50~69세 주민의 약 40%가 한 번 이상의 검진을 받았을 것으로 추정된다. 히타치시와 일본 전체의 50~79세 폐암 사망률을 비교했을 때, 1995~1999년, 2000~2004년 시기에는 차이가 없으나 2005~2009년 시기에는 통계적으로 유의하게 24%의 감소가 있었다(32). 히타치시의 50~74세의 1998~2006년 사이에 LDCT 검진을 한 번이라도 받은 사람들과 같은 시기에 흉부 X선으로 검진을 받은 군을 성별, 나이, 흡연력으로 보정하여 비교했을 때, HR은 폐암 발생은 1.23, 폐암 사망률은 0.49, 총 사망률(all-cause mortality)은 0.57로 보고되었다(33). 또한 일본에서는 50세부터 64세의 비흡연자와 30갑년 이하를 대상으로 검진군은 첫째 해와 6년째 LDCT를 찍고, 대조군은 첫째 해에 흉부 X선을 촬영하는 무작위 임상연구가 17500명을 목표로 2012년에 시작되었다(JECS study) (34).

중국

2010년부터 2013년까지 국가시범사업으로 중국의 3개 지역에서 시행된 LDCT 검진에는 8145명이 참여하여 137명(1.68%)에서 폐암이 발견되었고, 병기 I의 폐암은 단지 47명(34.3%)에서만 있었다(35). 2013년부터 2014년까지 시행된 50~80세를 대상으로 한 LDCT 검진에서는 11332명을 검진해 27명의 폐암이 발견되었는데 81.5%가 병기 0이나 I이었고, 통계적 차이는 없었으나 비흡연자에서의 폐암 발생률(10만 명당 337명)이 흡연자에서 보다(10만 명당 159명) 높았다(36). 2014년부터 2016년 상하이 지역에서 35세 이상 주민을 대상으로 14506명에서 시행된 LDCT 검진에서는 석회화 결절을 포함한 모든 결절이 양성으로 정의되었고, 양성률은 29.9%, 폐암 발견율은 1.2%, 폐암 중 병기 I은 81.1%이었다. 폐암 중 비고형, 부분고형, 고형 결절의 비율은 52.9%, 31.9%, 15.1%이었으며 폐암의 94.1%에서 결절 크기는 5 mm 보다 컸다(37).

대만

2012년 1년 동안 한 병원에서 연간 검진으로 시행된 3339명의 LDCT를 분석하였을 때, 평균 나이는 48세이었고(구간, 19~86세), 25%가 현재 흡연자, 27%가 과거 흡연자, 49%가 흡연 무경험자(never smoker)이었다. 4 mm 이상의 비석회화 결절을 양성으로 판정하였을 때 양성률은 38.3%이었다. 30명에서 폐암이 발견되었고, 모두 선암이었으며, 12명(40%)은 폐상피내선암(adenocarcinoma *in situ*), 16명(53%)은 병기 IA, 1명은 병기 IB, 1명은 병기 III이었다(38). 대만에서는 2014년부터 55~75세 흡연 무경험자 또는 금연한지 15년이 넘고 10갑년 미만의 과거 흡연자 12000명을 대상으로 기저 LDCT 검사와 3번의 매해 LDCT 검진을 시행하고 있다(39). 2018년 5월까지

10397명이 참여하여 243명의 폐암 환자가 발견되었고, 그중 240명이 폐선암이었으며, 208명이 병기 IA, 23명이 병기 IB의 폐암이었다.

향후 전망

NLST, NELSON 두 개의 대규모 RCT에서 LCDT를 이용하여 폐암 사망률을 감소시킬 수 있음이 보고되었기 때문에 향후 많은 나라에서 폐암검진이 도입될 것이다. 하지만 이를 효율적으로 시행하는 것은 적지 않은 노력을 필요로 하며 시행 대상, 검진 주기, CT 프로토콜, 폐결절 관리, 판독 보고 시스템, 금연 프로그램, 시행자와 환자 교육, 데이터 수집과 연구 등 많은 부분에 대한 계획 수립과 수행을 해야 한다(40, 41).

많은 연구들이 위험예측모델을 사용하는 것이 나이와 흡연력만으로 폐암검진을 시행하는 것보다 효율적임을 제시하고 있기 때문에 향후 많은 나라에서 위험예측모델을 채택할 것으로 보이나 구체적으로 어떤 모델을 채택할지는 각국의 상황에 따라 다를 것으로 보인다. 궁극적으로는 각 나라의 데이터를 바탕으로 수립되는 모델을 이용하는 것이 이상적일 것으로 생각된다. 세계적으로 폐암의 10~25%는 흡연 무경험자에서 발생하는 것으로 추정되며(42), 이 비율은 동아시아 여자에서 높은 것으로 알려져 있다. 일본의 한 연구에 의하면 비소세포폐암에서 흡연 무경험자의 비율은 1970년대 15.9%에서 32.8%로 증가하였다(43). 하지만 현재 증거로는 흡연 무경험자의 폐암의 위험도는 낮아 LDCT의 폐암검진이 추천되지 않는다(44). 주의할 사항은 이러한 위험예측 모델들은 서구의 데이터를 기반으로 개발된 것들로 향후 아시아 지역의 경험이 축적됨에 따라 새로운 증거가 수립될 수도 있을 것이다. 최근 한국에서 40~75세 12176명의 흡연 무경험자에서 시행된 LDCT 검진의 결과가 출판되었는데 중간값이 2.21년의 추적기간 동안 0.45%의 폐암이 발견되었다(45).

유럽에서 발표된 많은 권고안에서 용적측정과 종양배가시간을 이용한 폐결절의 관리를 추천하고 있는데 이는 RCT라고 하더라도 비교적 소수의 센터에서 시행되었고 프로그램 운영은 대부분 중앙센터에서 진행된 결과를 바탕으로 하고 있다. 국가 수준의 폐암검진에서도 이러한 접근이 잘 작동될지는 거의 경험이 없는 상태이며 우리나라에서 시행될 국가폐암검진에서 일부 결과가 도출될 것으로 예상된다.

폐암검진은 단순한 검사가 아니라는 것을 이해하고 여러 전문가 집단의 집합적인 노력이 필요하며 증거에 기반하여 궁극적인 폐암 사망률을 낮출 수 있는 양질의 시스템의 수립이 필수 불가결하다. 기존의 RCT와 동아시아 국가들을 포함한 다른 많은 나라들에서 축적되고 있는 데이터를 참조함으로써, 우리나라에서 적용할 더 효과적인 저선량 CT 폐암검진 방법을 고안하고 시행할 수 있을 것이다.

Conflicts of Interest

The author has no potential conflicts of interest to disclose.

Acknowledgments

This study was supported by a grant from the National R&D Program for Cancer Control, Ministry for Health and Welfare, Korea (1520230).

REFERENCES

1. World Health Organization. Globocan 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Accessed Apr 12, 2019
2. Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001991
3. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M; U.S. Preventive Services Task Force. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:740-753
4. 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
5. 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;235:259-265
6. 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
7. Jang SH, Sheen S, Kim HY, Yim HW, Park BY, Kim JW, et al. The Korean guideline for lung cancer screening. *J Korean Med Assoc* 2015;58:291-301
8. Lee JW, Kim HY, Goo JM, Kim EY, Lee SJ, Kim TJ, et al. Radiological report of pilot study for the Korean Lung Cancer Screening (K-LUCAS) project: feasibility of implementing lung imaging reporting and data system. *Korean J Radiol* 2018;19:803-808
9. Lee J, Lim J, Kim Y, Kim HY, Goo JM, Lee CT, et al. Development of protocol for Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS) to evaluate effectiveness and feasibility to implement national cancer screening program. *Cancer Res Treat* 2019 Feb 19 [Epub]. Available at: <http://doi.org/10.4143/crt.2018.464>
10. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2014;371:1793-1802
11. 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;21:308-315
12. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019 Jun 5 [Epub]. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz169>
13. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. 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;180:445-453
14. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax* 2017;72:825-831
15. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the randomized danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:542-551
16. 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
17. De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M. Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population based trial. *J Thorac Oncol* 2018;13:S185
18. Horeweg N, Van der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 2013;42:1659-1667
19. 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;361:2221-2229
20. Horeweg N, Van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:848-854
21. Yousaf-Khan U, Van der Aalst C, De Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017;72:48-56
22. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized study on early de-

- tection of lung cancer with MSCT in Germany: results of the first 3 years of follow-up after randomization. *J Thorac Oncol* 2015;10:890-896
23. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:1475-1486
 24. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whynes DK, Devaraj A, Brain KE, et al. UK lung cancer RCT pilot screening trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2016;71:161-170
 25. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, Page R, Hansell DM, Field JK. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011;66:308-313
 26. Aberle DR. Implementing lung cancer screening: the US experience. *Clin Radiol* 2017;72:401-406
 27. Jemal A, Fedewa SA. Lung cancer screening with low-dose computed tomography in the United States-2010 to 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1278-1281
 28. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 2015;25:2519-2531
 29. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 2017;18:e754-e766
 30. Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, Nishii K, Baba T, Kurita Y, et al. The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case-control studies in Japan. *Lung Cancer* 2003;41:29-36
 31. 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
 32. Nawa T, Nakagawa T, Mizoue T, Kusano S, Chonan T, Hayashihara K, et al. A decrease in lung cancer mortality following the introduction of low-dose chest CT screening in Hitachi, Japan. *Lung Cancer* 2012;78:225-228
 33. Nawa T, Fukui K, Nakayama T, Sagawa M, Nakagawa T, Ichimura H, et al. A population-based cohort study to evaluate the effectiveness of lung cancer screening using low-dose CT in Hitachi city, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49:130-136
 34. Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M, Sakuma T, Sobue T; JECS Study Group. A randomized controlled trial on the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in non-smokers and smokers of < 30 pack-years aged 50-64 years (JECS study): research design. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:1219-1221
 35. Zhao SJ, Wu N. Early detection of lung cancer: low-dose computed tomography screening in China. *Thorac Cancer* 2015;6:385-389
 36. Luo X, Zheng S, Liu Q, Wang S, Li Y, Shen L, et al. Should nonsmokers be excluded from early lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography? Community-based practice in Shanghai. *Transl Oncol* 2017;10:485-490
 37. Fan L, Wang Y, Zhou Y, Li Q, Yang W, Wang S, et al. Lung cancer screening with low-dose CT: baseline screening results in Shanghai. *Acad Radiol* 2018 Dec 14 [Epub]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.12.002>
 38. Chen CY, Chen CH, Shen TC, Cheng WC, Hsu CN, Liao CH, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: experiences from a tertiary hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2016;115:163-170
 39. Yang P. National lung screening program in Taiwan. *J Thorac Oncol* 2018;13:S274-S275
 40. Mazzone P, Powell CA, Arenberg D, Bach P, Detterbeck F, Gould MK, et al. Components necessary for high-quality lung cancer screening: American College of Chest Physicians and American Thoracic Society Policy Statement. *Chest* 2015;147:295-303
 41. Fintelmann FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, Lennes IT, Kalra MK, Gilman MD, et al. The 10 pillars of lung cancer screening: rationale and logistics of a lung cancer screening program. *Radiographics* 2015;35:1893-1908
 42. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. *Eur J Cancer* 2012;48:1299-1311
 43. Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T, et al. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: clinicopathologic features and survival. *Cancer* 2008;113:1012-1018
 44. Tammemägi MC, Church TR, Hocking WG, Silvestri GA, Kvale PA, Riley TL, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. *PLoS Med* 2014;11:e1001764
 45. Kang HR, Cho JY, Lee SH, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, et al. Role of low-dose computerized tomography in lung cancer screening among never-smokers. *J Thorac Oncol* 2019;14:436-444

저선량 CT를 이용한 폐암검진: 다른 국가들의 현황

구 진 모^{1,2*}

폐암은 세계적으로 암 사망의 주요 원인이고, 폐암 사망률을 감소시키는 가장 효과적인 방법은 폐암의 조기 발견과 치료이다. 이제 미국의 National Lung Screening Trial과 유럽의 NELSON을 포함한 두 개의 무작위 대조군 연구에서 저선량 CT가 폐암 사망을 줄일 수 있음을 보여주었다. 본 논문은 그동안 시행되어왔던 무작위 대조군 연구와 몇 나라들의 저선량 CT를 이용한 폐암검진 적용 현황을 기술하고자 한다. 비록 국가적인 폐암검진은 드물지만 가까운 미래에 많은 나라에서 저선량 CT 폐암검진을 시행할 것으로 예상된다. 두 개의 무작위 대조군 연구와 동아시아 국가들을 포함한 다른 많은 나라들에서 축적되고 있는 데이터를 참조함으로써, 우리나라에서 적용할 더 효과적인 저선량 CT 폐암검진 방법을 고안하고 시행할 수 있을 것이다.

¹서울대학교 의과대학 서울대학교병원 영상학과,

²서울대학교 의과대학 의학연구원, 방사선의학연구소