

폐암 검진 권고안 (초안)

2014년 11월

개발: 폐암 검진 권고안 제정위원회

주관: 국립암센터, 국가암검진 권고안 제·개정위원회

본 권고안은 의료인 대상 임상진료 지침으로 개발된 것입니다.

<목 차>

1. 요 약	1
2. 폐암 검진 권고안	
3. 서론 및 배경	1
4. 전문가 위원회 구성	4
5. 개발 방법	6
6. 핵심질문별 근거내용	14
7. 근거등급 결정 및 권고안	37
8. 고찰	40
9. 부록	46
10. 참고문헌	85

1. 요약

배경

2012년 암사망 분율을 성별에 따라 살펴보면, 남자의 경우 폐암이 전체 암 사망의 26.2%를 차지하고 여자의 경우 16.4%를 차지하여 암종별 사망률 1위로 나타났다. 또한 2011년 암발생통계에 따르면, 폐암은 남성 10만명 당 60.5명, 여성 10만명 당 26.3명에서 발생하여 남성에서 발생한 전체 암의 13.8%, 여성에서 발생한 전체 암의 6.1%를 차지하고 있다. 뿐만 아니라, 폐암의 5년 상대생존율(2007-2011)은 남자에서 18.3%이며, 여자에서 26.8%로 다른 암종에 비해 낮다. 또한 폐암은 타 암종에 비해 질병부담(disability-adjusted life year, 이하 DALY)이 높아 우리나라 암종별 질병부담 중 간암(272 DALY), 위암(249 DALY)에 이어 3위(223 DALY)의 높은 질병부담을 보이고 있다.

최근 미국에서 대규모 무작위 비교임상시험을 통해 30 갑년 (pack-year) 이상 흡연자를 대상으로 저선량 흉부CT를 이용한 폐암검진을 하는 경우, 폐암관련 사망률을 약 20% 낮출 수 있다는 연구결과가 발표되면서 폐암검진의 중요성이 대두되고 있다.

높은 질병부담을 보이고, 고위험군 설정이 비교적 명확한 폐암의 특성으로 인해 고위험군을 대상으로 검진을 시행하여 초기병기에 폐암을 발견하여 사망률을 낮추고, 생존율을 높여 폐암으로 인한 질병부담을 감소시키기 위한 노력이 국내에서도 대두되고 있다. 이의 보건학적 중요성 및 의과학적인 근거를 확보할 수 있도록 최신 연구 결과를 검토하고 국내 여건을 감안하여 폐암의 효과적인 검진에 대한 권고안 개발이 필요하다.

목적

본 권고안은 암사망률 1위인 폐암에 대한 근거중심의 적절한 검진권고안을 개발하여 의료인들에게 폐암 검진의 표준지침을 제공하고, 폐암 검진의 효과와 위해에 관련된 명확한 정보를 제공하는 것을 목적으로 개발되었다.

개발 방법

대한폐암학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한흉부외과학회, 대한영상의학회, 대한가정의학회, 대한예방의학회, 국립암센터 등 관련 학회들로 부터 추천받은 다학제 전문가로 위원회를 구성하여 관련 권고안을 검토하고, 체계적인 문헌 고찰을 통해 폐암 검진의 효과에 대한 의과학적 근거를 평가하고자 하였다.

2012년 'National Lung Screening Trial(이하 NLST)'의 결과 발표 후에 개발된 근거중심의 권고안을 검색 대상으로 포함하기로 결정하였고, 검색원은 PubMed, National Guideline Clearing House(이하 NGC), US Preventive Service Task Services(이하 USPSTF)로 정하였다. 2012년 이후 출판된 최신의 1차 문헌을 추가적

으로 검색하고 고찰하였고, 국내문헌을 추가적으로 검토하여 외국 연구에 기반한 권고안의 근거를 국내 폐암검진 권고안의 근거로 받아들이고, 국외 권고안을 수용 개작 하는 것이 타당한지 검토하였다.

2012년 이후 발간된 폐암 선별 검사에 대한 임상진료지침 검색 결과 302개의 지침이 1차 검색되었고, 본문평가 및 중복배제를 통해 국내 개발 지침 1개 포함한 총 6개의 폐암검진 관련 임상진료지침이 수용개작의 대상으로 선정되었다.

검색된 지침들의 발간 시점인 2012년 이후 시기를 대상으로 선별 검사에 의한 사망률의 이득관련 문헌근거를 찾기 위해 폐암검진과 관련된 무작위 비교임상시험 연구를 검색한 결과 본 권고안에 반영할 해당 분야의 추가적인 최신 근거는 발견되지 않았다.

저선량 흉부CT의 위해와 관련해서는 연구 디자인에 제한을 두지 않고 검색한 결과 116건의 문헌이 검색되었고, 평가위원 2인의 독립적인 평가 상 35건의 문헌이 수용개작에 추가할 문헌으로 선택되었다. 국내 관련 문헌 검색 결과 2편의 문헌이 추가 선택되었다.

선택된 임상진료지침에서 사망률 평가의 근거로 삼은 무작위 비교임상시험 연구는 4개였다. 이중 30갑년 이상의 흡연력을 가진 55-74세 연령군을 대상으로 미국에서 진행한 NLST 연구의 경우, 저선량 흉부CT군에서 흉부 X선을 시행한 대조군에 비해 유의하게 낮은 폐암특이사망률 상대위험도(0.80)와 전체사망률 상대위험도(0.93)를 보였다. 그러나, 20갑년 이상의 흡연력을 가진 사람을 대상으로 유럽에서 진행한 비교적 작은 규모의 나머지 3개 무작위 비교임상시험 연구에서는 저선량 흉부CT군에서 대조군에 비해 유의한 폐암 사망률 감소를 보이지 않았다. 4개 연구들간의 양적 및 질적 이질성으로 인해 메타분석 중 양적 합성은 시행하지 않았다.

하지만 저선량 흉부CT를 이용한 검진의 위해에 대한 평가는 연구디자인을 제한하지 않고 검진으로 인한 위양성률, 진단과정에서의 손상, 과진단 여부, 방사선 위해 등을 광범위하게 평가하여, 폐암 검진의 이득과 위해의 크기를 면밀히 검토하였다. 그리고 검진의 효과를 높이고 위해를 최소화시킬 수 있는 방안으로 관리되어야 할 '검진의 질'도 검토하였다.

또한 이번 지침에서는 저선량 흉부CT 외에 지금까지 임상에서 사용하고 있는 폐암 검진 방법들에 대한 근거도 검색하여 권고안에 제시하였다.

2. 폐암 검진 권고안

폐암 검진 근거문과 근거수준

30갑년 이상의 흡연력을 가진 55세 이상의 고위험군(금연 후 15년 이상인 과거 흡연자는 제외)을 대상으로 매년 시행하는 저선량 흉부CT를 이용한 선별검사는 폐암사망률과 전체사망률을 감소시킬 수 있다는 높은 수준의 근거(high)가 있고, 검진으로 인한 손해보다는 이득이 중등도(moderate)로 높다고 평가된다.

폐암 검진 권고안과 권고등급

30갑년 이상의 흡연력이 있는 (금연 후 15년이 경과한 과거 흡연자는 제외) 55-74세인 고위험군을 대상으로 저선량 흉부CT를 이용한 폐암선별검사를 매년 시행할 것을 권고한다 (권고등급 B).

흉부 X선, 객담 세포진 검사 및 현재까지 개발된 Carcinoembryonic antigen (CEA), Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), Cyfra 21-1, Neuron specific enolase (NSE) 등 혈청 종양 표지자를 이용한 폐암 선별검사는 권고하지 않는다 (권고등급 D)

폐암 검진의 이득과 위해

검진의 이득

양질의 근거를 가진 대규모 단일 무작위 비교임상시험 결과, 30갑년 이상 흡연력을 가진 고위험군을 대상으로 하는 저선량 흉부CT를 이용한 폐암 검진은 흉부 X선 을 이용한 대조군과 비교 시 폐암사망률을 약 20%, 전체사망률을 약 7% 감소시킨다.

검진의 위해

저선량 흉부CT를 이용한 폐암검진은 발견된 결절을 양성으로 판정하는 기준에 따라 차이가 있지만 양성률(비석회화 결절 발견율)이 20-53%로 높아 이차적 진단에 대한 부담이 있다. 양성자(비석회화 결절 발견자)중 일부는 침습적 진단검사를 받는 중 합병증이 발생할 수 있다. 또한, 저선량 흉부CT의 반복적인 촬영에 의한 방사선 피폭은 암을 유발할 수도 있다.

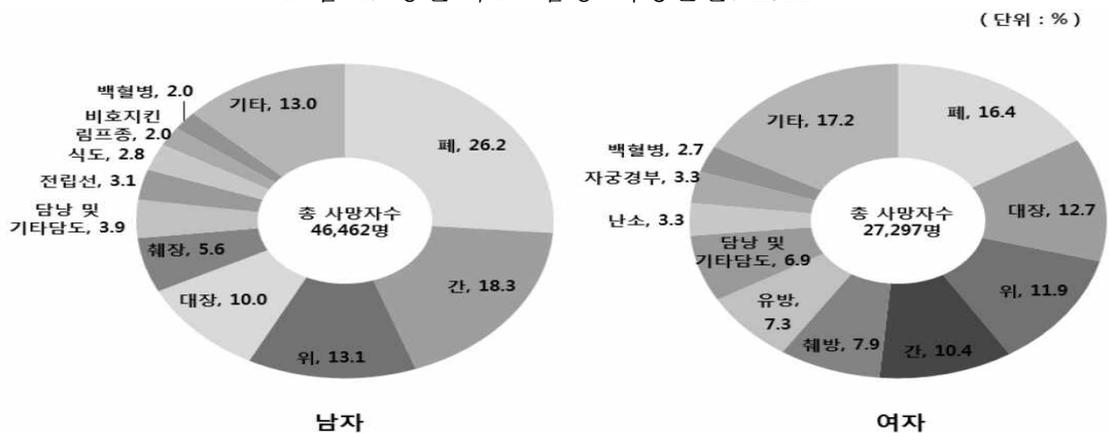
임상에서의 고려사항

- 현재 흡연자의 경우 흡연력을 확인하여 폐암검진 대상 여부를 결정하는 것도 중요하지만, 적극적으로 금연을 권고하고, 금연보조약물 등을 이용하여 흡연자의 금연을 돕는 것이 더욱 중요하다.
- 우리나라는 결핵 유병률이 높아서 위양성 병변이 서구에 비해 높을 가능성 과, 저선량 흉부CT 검사의 판독 경험이 축적된 전문가가 많지 않은 상황을 감안하여 적절한 검사의 질이 확보된 여건에서 검진을 실시하는 것이 바람직 하다.

3. 서론 및 배경

2012년 암사망 분율을 성별에 따라 살펴보면, 남자의 경우 폐암이 전체 암 사망의 26.2%를 차지하고 여자의 경우 16.4%를 차지하여 암종별 사망률 1위로 나타났다(그림 1). 또한 2011년 암발생통계에 따르면, 폐암은 남성 10만명 당 60.5명, 여성 10만명 당 26.3명에서 발생하여, 남성에서 발생한 전체 암의 13.8%, 여성에서 발생한 전체 암의 6.1%를 차지하고 있다(그림 2). 특히 65세 이상에서 두 번째로 많이 발생하고 있다. 1999년부터 2011년까지 폐암의 발생 추이를 보면, 남성에서는 감소하는 경향을 (연평균 - 0.8%), 여성에서는 증가하는 경향을 (연평균 1.7%) 보이고 있다. (부록 1. 폐암의 역학 참고)

그림 1. 성별 주요 암종 사망분율: 2012



출처 : 통계청 국가통계포털 사망원인통계 2013

우리나라 폐암의 5년 상대생존율은 20.7%다.¹⁾ 병기에 따른 폐암의 5년 상대생존율은 병기가 증가할수록 급격히 낮아지고 있다. 국한(localized) 병기의 생존율은 49.5%에 이르나 원격전이 (distant)의 병기에서는 약 1/10인 4.9%까지 감소하여, 이른 병기에 진단을 받았을 경우 생존율에서 이득이 있음을 확인할 수 있다. 미국에서도, 국한(localized) 병기의 생존율은 52.2%에 이르나 원격전이(distant)의 병기에서는 3.7%까지 감소하여 병기가 증가할수록 5년 상대생존율은 낮아진다. 또한 폐암은 타 암종에 비해 질병부담이 높은 편이며, 우리나라 암종별 질병부담 중 간암(272 DALY), 위암(249 DALY)에 이어 3위의 높은 질병부담(223 DALY)을 보이고 있다.*

* DALY : Disability-adjusted life year, 장애보정수명

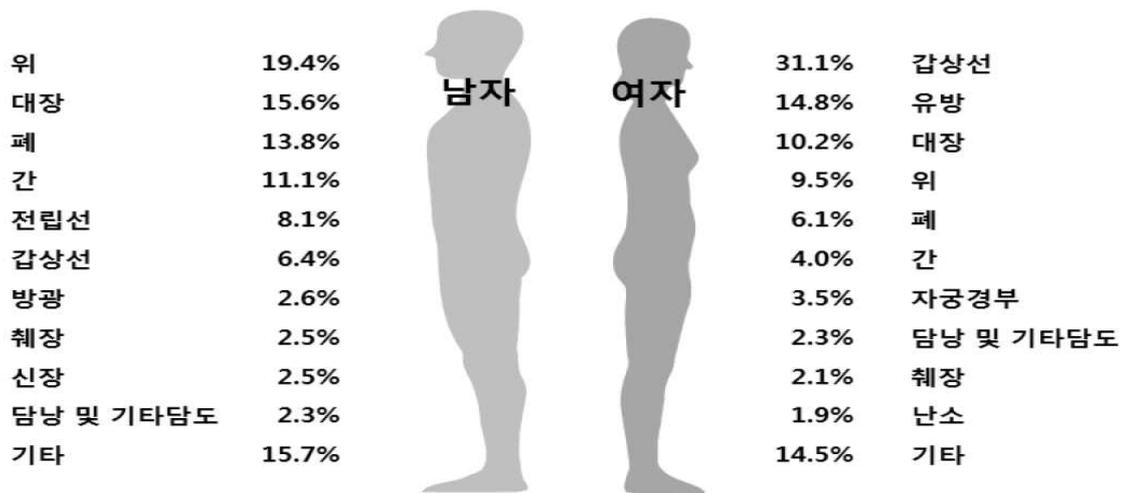


그림 2. 성별 주요 암종 발생분율: 2011

출처 : 보건복지부 중앙암등록본부 2013

최근 미국에서 대규모 무작위 비교임상시험을 통해 30 갑년 (pack-year) 이상 흡연자를 대상으로 저선량 흉부CT를 이용한 폐암검진을 하는 경우 흉부 X선을 이용하였던 대조군과 비교하여 폐암관련 사망률을 약 20% 낮출 수 있다는 연구 결과가 발표되면서 폐암검진의 중요성이 대두되고 있다. 폐암이 65세 이상의 다소 늦은 연령에서 호발하나, 우리나라의 기대수명이 미국과 유사하다는 점을 고려하였을 때 (표 2), 폐암의 조기 발견에 따른 생존율 증가로 인한 효과는 우리나라에서 도 미국과 유사할 것으로 기대된다. 이에 국립암센터 주관 하에 관련 학회의 추천을 받은 다학제 전문가들로 구성된 폐암 검진 권고안 제정위원회를 구성하여, 폐암 검진의 표준지침이 될 수 있는 폐암 검진 권고안을 개발하였다.

표 1. 폐암 요약병기별 5년 상대생존율 미국과 비교¹⁾²⁾

(단위, %)

	Summary Stage							
	Localized		Regional		Distant		Unknown	
	분율	생존율	분율	생존율	분율	생존율	분율	생존율
한국(07-11)	18.6	49.5	26.2	28.7	42.1	4.9	13.2	15.9
남자	17.7	43.9	28.1	25.9	41.3	3.8	12.9	13.7
여자	20.8	61.5	21.4	38.0	44.1	7.3	13.7	21.1
미국(02-08)	15	52.2	22	25.1	56	3.7	6	7.9

표 2. 우리나라와 미국의 기대수명 비교(2012년 기준)

	남자	여자	전체
한국	78	85	81
미국	76	81	79

출처 : WHO World Health Statistics(http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/)

4. 전문가 위원회 구성

1) 폐암 검진 권고안 제정 위원회

근거중심의 폐암 검진 권고안을 개발하기 위하여 대한폐암학회, 대한결핵 및 호흡기학회, 대한흉부외과학회, 대한영상의학회, 대한가정의학회, 대한예방의학회와 국립암센터가 추천한 다학제적 전문가들로 구성된 '폐암 검진 권고안 제정 위원회'를 구성하였다(표 3). 체계적 문헌 검색 및 고찰 등 권고안 제정의 근거 검색 및 평가를 담당할 실무위원을 지정하여 권고안 개발을 진행하였다.

2) 국가암검진 권고안 제·개정 위원회

폐암 검진 권고안 제정위원회는 '국가암검진 권고안 제·개정 위원회'에 소속되어 있으며, 국가암검진 제·개정 위원회는 폐암을 포함한 위암, 대장암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암 등 7대 암종의 검진 권고안 제·개정을 목표로 구성되었다.

'국가암검진 권고안 제·개정 위원회'의 대표 및 조정자 역할은 총괄위원회가 담당하였는데, 암종별 위원회 위원장과 근거평가 실무위원장, 국립암센터 연구책임자로 구성하였다.

국내 방법론 전문가로 구성된 '근거평가 전체 실무위원회'에서 근거중심의 검진 권고안 개발 방법을 표준화하여 각 암종별 위원회의 연구진행을 지원하였다.

'국가암검진 권고안 제·개정 위원회'는 대한의학회, 대한암학회, 한국보건의료연구원에서 추천받은 전문가와 암검진 관련 국가용역연구를 수행한 연구자, 보건경제 및 의료윤리학 전문가로 구성된 '자문위원회'를 두고 연구진행 및 연구 결과에 대한 자문을 받아, 각 암종별 위원회에 그 의견을 전달하고 수정 보완할 수 있도록 하였다(부록 2. '국가암검진 권고안 제·개정 위원회' 구성 참고).

표 3. 폐암 검진 권고안 제정 위원회 구성

이름	소속	추천학회	역 할
성숙환	가톨릭의대	대한폐암학회	위원장
김영환	서울의대	대한폐암학회	
이경수	성균관의대	대한폐암학회	
이계영	건국의대	대한결핵 및 호흡기학회	
장승훈	한림의대	대한결핵 및 호흡기학회	실무위원
박인규	서울의대	대한흉부심장혈관외과학회	실무위원
이종목	국립암센터	대한흉부심장혈관외과학회	
김진환	충남의대	대한영상의학회	
백상현	순천향의대 부천병원	대한영상의학회	
성낙진	동국의대 일산병원	대한가정의학회	
이상현	국민건강보험 일산병원	대한가정의학회	
황승식	인하의대	대한예방의학회	
임현우	가톨릭의대	대한예방의학회	실무위원
황보빈	국립암센터	국립암센터	
김혜영	국립암센터	국립암센터	실무위원
신승수	아주의대	국립암센터	실무위원장
박보영	국립암센터	국립암센터	실무위원

5. 개발방법

1) 폐암 검진 권고안 개발전략

폐암 검진 권고안 개발 방법과 범위는 '폐암 검진 권고안 제정 위원회(이하 위원회)'의 회의를 통해 도출하였다. 그 결과 지금까지 발표된 폐암검진 권고안(가이드라인) 중 2012년에 발표된 미국의 대규모 비교임상연구 결과를 반영하여 개발된 최신 권고안을 검색한 후 근거에 기반하여 개발된 질 높은 권고안을 선별하여 본 지침의 근거으로 삼기로 하였다. 또한 선택된 권고안 발간 이후의 최신 문헌근거와 국내문헌근거를 추가적으로 검색 및 평가하여 이를 권고안을 반영하는 수용제작의 방식으로 권고안을 개발하기로 결정하였다.

2) 핵심질문 및 분석틀

고위험군을 대상으로 저선량 흉부CT를 이용한 폐암 검진(선별검사)를 하였을 때 고려해야 할 핵심질문을 위원회의 논의를 통해 다음과 같이 도출하였다 (표 4).

표 4. 근거중심의 폐암 검진 권고안 개발을 위한 핵심질문

- 핵심질문 1 : 선별검사의 이득
 - 사망률(폐암특이사망률, 전체사망률)
- 핵심질문 2 : 선별검사의 위해
 - 위양성, 위음성
 - 방사선 노출 위해
- 핵심질문 3 : 선별검사의 권고대상
 - 고위험군
- 핵심질문 4 : 비권고 선별검사
 - 흉부 X선
 - 암표지자
- 핵심질문 5 : 선별검사의 주기 및 지속
 - 주기
 - 지속기간

○ 핵심질문 6 : 검사의 질관리

- CT 기기의 조건
- 판독의사의 자격

폐암 검진 권고안의 개발범위(PIPOH)는 다음과 같이 설정하였다 (표 5).

표 5. 폐암 검진 권고안 개발 범위

- P (Population) : 고위험군
- I (Intervention) : 저선량 흉부CT, 흉부 X선, 객담세포진검사, 암표지자
- P (Professional) : 모든 의사
- O (Outcome) : 사망률, 위해
- H (Health) : 일차, 이차, 삼차 의료기관

3) 폐암 검진 근거평가를 위한 결과변수의 중요도 평가

폐암 검진의 이득 및 위해 평가와 관련된 주요 결과변수의 중요도 평가를 위해 위원회 구성원들의 의견을 받아 그 평균을 산출하여 결정하였다. 중요도는 1점에서 9점까지 점수를 매겼고, 점수가 높을수록 결과의 중요도가 높은 것으로 평가하였다 (표 6).

표 6. 폐암 검진 근거평가 관련 결과변수의 중요도

항목	점수
폐암특이사망률	8.4
전체사망률	7.7
병기변화	6.2
위음성	5.9
위양성	6.0
방사선노출	5.0
과잉진단	6.3
위양성에 의한 부작용	5.3

폐암 검진 근거평가를 위한 결과변수 중요도 평가 결과에 따라 7점 이상의 점수를 받은 항목을 핵심 결과(critical outcome)로 간주하고, 이에 해당하는 결과를 다문 연구를 대상으로 문헌검색 및 체계적 문헌고찰을 시행하여 그 근거를 평가하기로 하였다.

4) 검진지침 및 문헌 검색

수용개작 원칙에 근거하여 먼저 국외 문헌검색 데이터베이스(표 7)를 대상으로 폐암 선별 검사를 다룬 임상진료지침을 검색하였다. 검색기간은 NLST 연구 결과가 반영되었을 시점인 2012년 이후로 설정하였다. 사전에 결정한 검색식(부록 3)을 이용하여 찾은 지침을 2인의 평가자가 독립적으로 질을 평가한 후 수용개작 대상 임상진료지침을 선정하였다. 국내 연구결과를 반영하기 위해 국내 문헌 데이터베이스(표 7)를 이용하여 추가적으로 관련 국내 임상진료지침을 검색하였다.

지침 발간 이후 출판된 최신 문헌의 결과를 반영하기 위해 Ovid-MEDLINE과 Ovid-EMBASE를 이용하여 2012년 이후 발간된 저선량 흉부CT 및 폐암 선별검사에 따른 사망률 감소 여부를 다룬 무작위 비교임상시험을 검색하였고(부록 4), 저선량 흉부CT의 위해에 대해서는 연구 디자인에 제한을 두지 않고 일차문헌을 검색하였다(부록 5). 또한 국내에서 시행 및 출판된 관련 문헌을 추가적으로 검색하여(부록 6), 국내 연구 결과를 지침에 반영할 수 있도록 하였다. 검색된 최신의 국외 문헌과 국내 문헌을 대상으로 문헌 당 2인의 검토자가 독립적으로 문헌 선택 또는 배제를 진행하였다. 일차로 제목과 초록을 보고 선택, 배제를 하였으며 1인이라도 선택한 문헌은 원문을 평가하였다. 원문을 대상으로 폐암 검진 권고안 제정 실무위원회의 위원들이 선택, 배제를 하였으며, 위원들 간에 의견 일치가 이루어지지 않은 경우 합의를 통해 최종 선택, 배제를 결정하였다.

표 7. 국내외 문헌검색 데이터베이스

국내	국외	
<ul style="list-style-type: none"> • 국립중앙도서관 • 국회도서관 • 국가자료공동목록시스템 • 한국교육학술정보원(RISS) • 한국학술정보 (KISS) • 코리아메드 (KoreaMed) • 한국과학기술정보연구원 (KiSTi) • 한국의학논문데이터베이스(KMbase) • 과학기술정보통합서비스(NDSL) 	<ul style="list-style-type: none"> 임상진료지침 • PubMed • National Guideline Clearing house (NGC) • U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) 	<ul style="list-style-type: none"> 최신문헌 • Ovid-MEDLINE • Ovid-EMBASE

2012년 이후 발간된 폐암 선별 검사에 대한 임상진료 지침 검색 결과 PubMed

241개, NGC에서 60개, USPSTF에서 1개의 문헌이 검색되었다(그림 3). 해당 문헌에 대한 평가자의 제목 및 초록 평가 결과 PubMed, NGC, USPSTF에서 각각 221, 58, 0개가 배제되었으며 본문평가 및 중복배제를 통해 최종적으로 6개의 임상진료지침이 선정되었다.³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾ 국내 문헌 DB에 대한 검색 결과, 2012년 대한흉부영상의학회에서 발간한 1개의 임상진료지침이 선택되었다.⁹⁾ 선택된 7개 임상진료지침을 대상으로 지침당 2인 이상의 독립적인 연구자가 AGREE II 도구를 이용하여 평가한 결과, 총 6개의 문헌이 수용개작의 대상으로 적절한 것으로 판단하였다.⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾

수용개작 대상 지침 발간 이후에 발간된 저선량 흉부CT와 사망률을 다룬 무작위 비교임상시험 연구가 존재하는지를 파악하기 위한 최신성 검색 결과, 230건의 문헌이 검색되었으나 평가위원 2인의 독립적인 평가 상 지침의 수용개작에 추가할 문헌은 발견되지 않았다.

반면, 연구 디자인에 제한을 두지 않고 검색한 저선량 흉부CT의 위해와 관련된 116건의 문헌이 검색되었고, 평가위원 2인의 독립적인 평가 상 35건의 문헌이 수용개작에 추가할 문헌으로 선택되었다(그림 4). 국내문헌 검색 결과, KoreaMed 198개, KISS 52개, National Digital Science Library(NDSL) 92개, PubMed 238개가 검색되었고, 1·2차 배제를 통해 2편의 문헌이 선택되었으나 폐암검진 효과 평가에 대한 근거의 합성과정에는 배제하고 근거의 국내 적용성을 검토할 때는 고려하기로 하였다(그림 5).

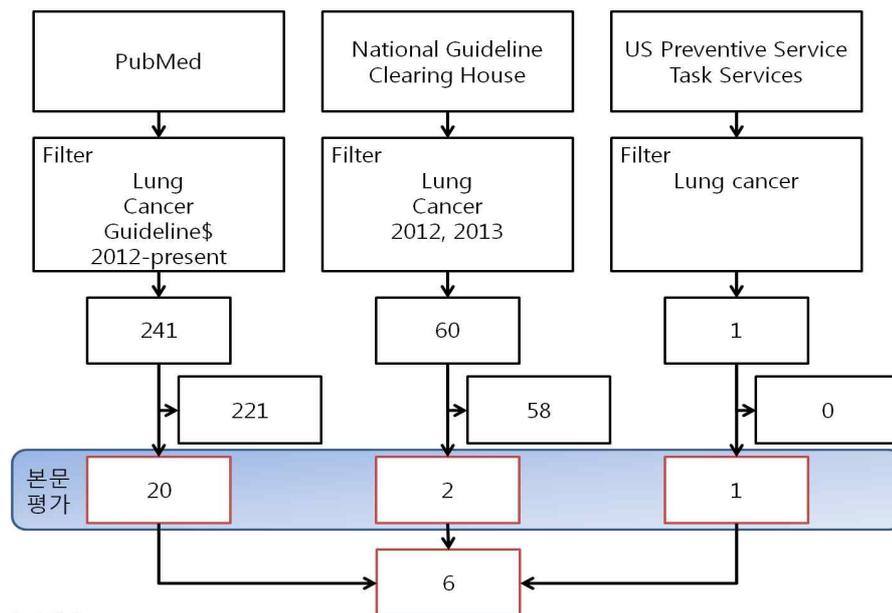


그림 3. 임상진료지침 검색 및 선택

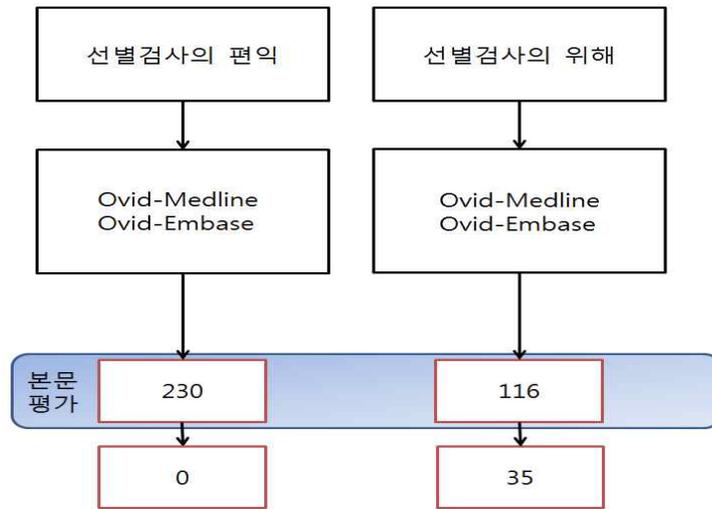


그림 4. 최신성 검색 및 선택

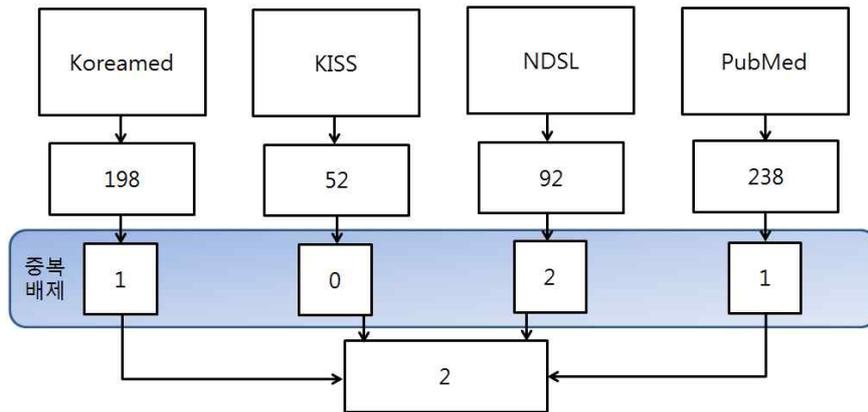


그림 5. 국내문헌 검색 및 선택

5) 진료지침의 근거요약

최종 선정된 지침을 대상으로 각 지침의 근거를 요약정리 하였다(부록 7).

6) 통계적 분석 및 자료합성

기존 6개의 지침에서 인용하였던 사망률과 관련한 일차 연구의 원자료를 추출하여 Revman 프로그램을 이용하여 메타분석을 실시하였다. 메타분석 결과를 바탕으로 GRADE (the grading of recommendation, assessment, development and evaluation) profiler 프로그램을 활용하여 근거수준 평가와 권고 등급을 결정하였다.

7) 근거 및 권고의 등급화

선정된 문헌에 대한 근거의 수준은 GRADE에 의해 평가하였다. 폐암의 선별검사에 대한 직접적인 근거에 해당하는 사망률 관련 핵심질문에 대하여 GRADE를 적용하였다. GRADE에서 근거수준은 연구설계에 따라 우선적으로 결정되는데, '무작위 비교임상 시험의 경우 근거 수준이 '높음', 관찰연구인 경우 '낮음', 환자군 연구인 경우 '매우 낮음'으로 분류된다. 체계적 문헌고찰을 통한 근거 평가결과를 이용하여, ① 비뒤틀림 위험(Risk of bias), ② 이질성(Inconsistency), ③ 비직접성(Indirectness), ④ 비정밀성(Imprecision), ⑤ 출판비뒤틀림(Publication bias)이 있는 경우 각각 근거수준 1등급 혹은 2등급을 낮추었다.

폐암 검진의 최종 권고등급의 결정은 GRADE로 평가된 근거수준과, 위원회가 평가한 검진으로 인한 이득의 크기 평가에 따라 사전에 정한 권고등급 결정표를 이용하였다(표 8).

표 8. 근거수준과 이득의 크기에 따른 권고등급의 결정 방법

		이득의 크기 평가			
		Substantial 손해에 비해 이득이 상당히 큰 경우	Moderate 손해에 비해 이득이 중간정도 큰 경우	Small 손해에 비해 이득이 약간 큰 경우	Zero/negative 손해에 비해 이득이 거의 같거나 작은 경우
근거 수준 평가 결과	High (높음)	A	B	C	D
	Moderate (중등도)	A	B	C	D
	Low (낮음)	B	C	C	D
	Very low (매우 낮음)	I	I	I	I

표 9. 권고등급의 의미

제목	권고 등급에 따른 검진 권고안
A	선별검사로 시행할 것을 강력히 권고
B	선별검사로 시행할 것을 권고
C	기본적인 선별검사로 시행할 것을 권고하지 않음 다만, 개인별로 상황에 따라 권고를 고려할 수 있음
D	선별검사로 시행할 것을 권고하지 않음
I	선별검사로 권고하거나 반대할 만한 근거가 불충분함

6. 핵심질문별 근거내용

핵심질문 1. 선별검사의 이득

무증상의 고위험군에서 저선량 흉부CT를 시행하는 것이 시행하지 않는 경우에 비해 폐암특이사망률 또는 전체사망률을 낮추는가?

요약

잘 설계된 하나의 일차연구결과에 근거하였을 때, 저선량 흉부CT군의 폐암특이사망률 상대위험도는 0.80으로 유의하게 낮았다. 해당 사망 1례를 예방하기 위한 필요선별검사수(number needed to screen, NNS)는 320명이었다. 전체사망률 상대위험도 또한 0.93으로 유의하게 낮았다. 이에 대응하는 NNS는 219명이었다.

근거

각 지침에서 사망률과 관련된 평가를 위해 인용한 무작위 비교임상시험 연구는 1-4개 이다.. 1) Jaklitsch 등의 경우 1개¹⁰⁾, 2) Wender 등의 경우 3개¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾, 3) Detterbeck 등의 경우 3개¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾, 4) Moyer 등의 경우 4개¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾, 5) Wood 등의 경우 1개¹⁰⁾, 6) Lee 등의 경우 1개¹⁰⁾를 인용하고 있다(표 10).

표 10. 각 임상진료지침이 인용한 무작위 비교임상시험

지침	Jaklitsch 등 ⁴⁾	Wender 등 ⁵⁾	Detterbeck 등 ⁶⁾	Moyer 등 ⁷⁾	Wood 등 ⁸⁾	Lee 등 ⁹⁾
NLST ¹⁰⁾	○	○	○	○	○	○
DANTE ¹¹⁾		○	○	○		
DLCST ¹²⁾		○	○	○		
MILD ¹³⁾				○		

(1) 무작위 비교임상시험 특성 및 비뚤림 평가

각각의 무작위 비교임상시험의 특성을 요약하였다(표 11). 미국에서 시행된 NLST 연구는 26,722명의 저선량 흉부CT군과 26,732명의 흉부 X선 대조군의 2-arm 연구로 검사는 1년 간격으로 총 3회 시행하였다. 연령분포는 55-74세이며, 30갑년 이상의 흡연력을 가진 현재흡연자 또는 같은 흡연력을 가진 금연 15년 미만의 과거흡연자를 대상으로 진행하였다. 이탈리아에서 시행한 DANTE (Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays) 연구는 1,276명의 저선량 흉부CT군과 1,196명의 CT를 제외한 일반적인 관리를 받은 대조군의 2-arm 연구로 검사는 1년 간격으로 총 5회 시행하였다. 연령분포는 60-74세이며, 남자이면서 20갑년 이상의 흡연력을 가진 현재흡연자 또는 과거흡연자를 대상으로 진행하였다. 덴마크의 DLCST (The Randomised Danish Lung Cancer Screening Trial) 연구는 2052명의 저선량 흉부CT군과 2052명의 일반적인 관리(매년 외래 방문)를 받은 대조군의 2-arm 연구로 검사는 1년 간격으로 총 5회 시행하였다. 연령분포는 50-70세이며, 20갑년 이상의 흡연력을 가진 현재흡연자 또는 과거흡연자를 대상으로 진행하였다. 역시 이탈리아에서 시행된 MILD (The Multicentric Italian Lung Detection) 연구는 1,190명의 저선량 흉부CT 매년 시행군과 1,186명의 저선량 흉부CT 매2년 시행군, 1,723명의 일반적인 관리를 받은 대조군의 3-arm 연구로 검사는 매년 시행군의 경우 5회, 매2년 시행군의 경우 3회 시행하였다. 연령분포는 49세 이상이며, 20갑년 이상의 흡연력을 가진 현재흡연자 또는 같은 흡연력을 가진 금연 10년 미만의 과거흡연자를 대상으로 진행하였다.

DLCST 연구나 MILD 연구는 NLST 연구나 DANTE 연구에 비해 참여자의 평균 나이나 흡연력이 낮은 편이었다. 저선량 흉부CT의 시행횟수는 NLST 연구가 가장 적었으나 추적관찰 중위수는 DANTE 연구가 가장 짧았다. 또한 DANTE 연구는 다른 연구와는 달리 모든 참여자가 남자로 구성되어 있었다.

각각의 무작위 비교임상시험을 대상으로 비뚤림 평가를 진행하였다 (표 13). 평가 결과 모든 대상 연구는 배정순서은폐에 대한 기술이 불확실하였다. NLST 연구를 제외한 나머지 연구는 모두 충분한 추적관찰기간을 만족하지 못하였으며 DANTE 연구와 MILD 연구는 비교군간 추적관찰기간의 차이가 존재하였다.

특히 MILD 연구는 무작위순위생성에 대한 기술이 불확실하였다.

표 11. 선별검사 일차연구의 특성

연구명	참여국	참여기간	참여자 수		성별	나이 (세)	흡연력 (평균 갑년)	CT 시행횟수	CT 시행시점 (년)	추적관찰 중위수 (년)
			CT 시행군	대조군						
NLST ¹⁰⁾	미국	2002-2004	26,722	26,732 Simple chest radiography	남자 59%	55-74	30갑년 이상 현흡연자 또는 금연 15년 이하인 자	3	0, 1, 2	6.5
DANTE ¹¹⁾	이탈리아	2001-2006	1,276	1,196 Usual care	남자 100%	60-74 (평균 64.4)	20갑년 이상 현흡연자 또는 과거흡연자	5	0, 1, 2, 3, 4	2.8
DLCST ¹²⁾	덴마크	2004-2006	2,052	2,052 Usual care	남자 55%	50-70 (평균 57.9)	20갑년 이상 현흡연자 또는 금연 10년 미만인 자	5	0, 1, 2, 3, 4	4.8
MILD ¹³⁾	이탈리아	2005-2011	1,190 (매년) 1,186 (매2년)	1,723 Usual care	남자 66%	49 이상 (중위수 57)	20갑년 이상 현흡연자 또는 금연 10년 미만인 자	5 (매년) 3 (매2년)	0, 1, 2, 3, 4 (매년) 0, 2, 4 (매2년)	4.4

(2) 무작위 비교임상시험 결과 요약

NLST 연구와 DANTE 연구에서는 저선량 흉부CT군에서 폐암특이사망률과 전체 사망률이 대조군에 비해 낮게 나타난 반면, DLCST 연구와 MILD 연구에서는 대조군에서 폐암특이사망률과 전체사망률이 저선량 흉부CT군에 비해 낮게 나타났다(표 12).

NLST 연구에서 저선량 흉부CT군의 폐암특이사망률 상대위험도는 0.80 (95% 신뢰구간: 0.70-0.92; NNS 320)이었다. 저선량 흉부CT군의 전체사망률 상대위험도는 0.93 (95% 신뢰구간: 0.88-0.99; NNS 219)이었다. DANTE 연구에서 저선량 흉부CT군의 폐암특이사망률 상대위험도는 0.83 (95% 신뢰구간: 0.45-1.53), 전체사망률 상대위험도는 0.85 (95% 신뢰구간: 0.56-1.27)이었다. DLCST 연구에서 저선량 흉부CT군의 폐암특이사망률 상대위험도는 1.37 (95% 신뢰구간: 0.63-2.97)이었다. 저선량 흉부CT군의 전체사망률 상대위험도는 1.46 (95% 신뢰구간: 0.98-2.15)였다. MILD 연구에서 저선량 흉부CT(매년+매2년)군의 폐암특이사망률 상대위험도는 1.50 (95% 신뢰구간: 0.63-3.58)이었다. 저선량 흉부CT군의 전체사망률 상대위험도는 1.49 (95% 신뢰구간: 0.89-2.49)였다.

표 12. 연구별 저선량 흉부CT를 이용한 폐암검진의 효과

연구명	실인원(명)	연인원(인년)	폐암특이사망률		전체사망률		
			사망수	상대위험도 (95% CI)	사망수	상대위험도 (95% CI)	
NLST ¹⁰⁾	저선량 흉부CT군	26,722	144,103	356	0.80	1,877	0.93
	대조군	26,732	143,368	443	(0.70-0.92)	2,000	(0.88-0.99)
DANTE ¹¹⁾	저선량 흉부CT군	1,276	3,796	20	0.83	46	0.85
	대조군	1,196	3,140	20	(0.45-1.53)	45	(0.56-1.27)
DLCST ¹²⁾	저선량 흉부CT군	2,052	9,769	15	1.37	61	1.46
	대조군	2,052	9,794	11	(0.63-2.97)	42	(0.98-2.15)
MILD ¹³⁾	저선량 흉부CT군	2,376	11,073	18	1.50	51	1.49
	대조군	1,723	6,450	7	(0.63-3.58)	20	(0.89-2.49)

(3) 메타분석 결과

무작위순위생성에 대한 기술이 불확실한 MILD 연구를 제외한 나머지 3개의 무작위 비교임상시험만을 대상으로 메타분석을 시행하였다. NLST 연구와 타 연구 간의 연구규모, 비뚤림 위험(무작위배정, 불충분한 결과자료)에 이질성이 존재하여 양적인 합성은 수행하지 않고 각각의 연구결과를 독립적으로 제시하였다. 폐암특이사망률에 대한 저선량 흉부CT군의 상대위험도 평가상 NLST 연구결과는 0.80 (95% 신뢰구간: 0.70-0.92)로 유의하였다. NNS는 320 (95% 신뢰구간: 190-840)이었다. 전체사망률에 대한 저선량 흉부CT군의 상대위험도 평가상 NLST 연구결과는 0.93 (95% 신뢰구간: 0.88-0.99)로 유의하였다. NNS는 219 (95% 신뢰구간: 112-5000)였다. 이상의 결과에 대해 NLST 연구를 제외한 나머지 두 연구에서는 유의한 차이를 보고하지 않았다.

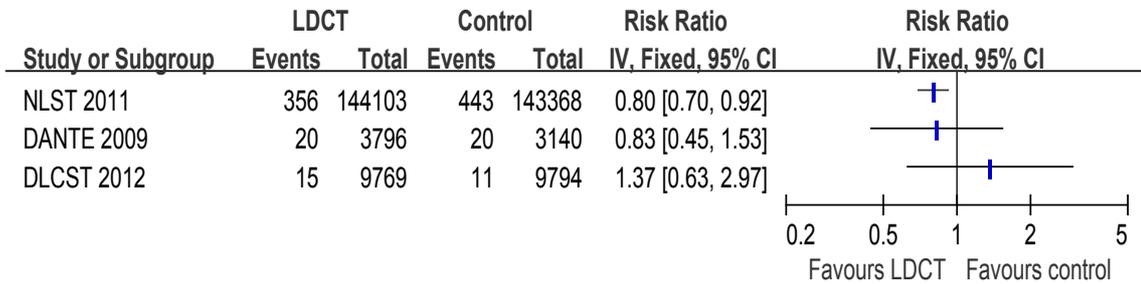


그림 6. 폐암특이사망률

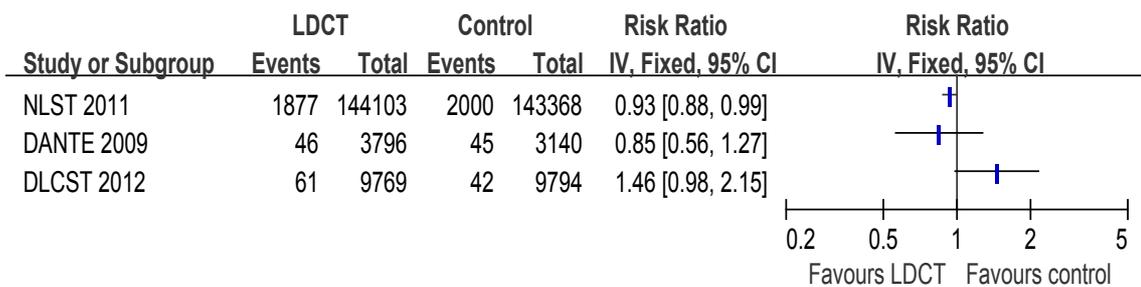


그림 7. 전체사망률

(4) 근거의 요약 (표 14)

저선량 흉부CT 시행군과 미시행군의 사망률을 비교한 무작위 비교임상시험은 총 4개이다. 그러나 NLST 연구를 제외한 나머지 연구는 충분한 검정력이 확보되어 있지 않은 것으로 판단되며, 연구설계상으로도 배정은폐, 추적관찰기간 등에서 연구결과의 타당도를 위협하는 불완전성이 발견된다. 특히 MILD 연구¹³⁾는 무작위배정도 부적절함이 발견된다. 해당 연구결과들의 이질성을 설명할 수 있는 성별, 연령, 인종의 차이에 따른 민감도 분석은 가능하지 않았다. 각 연구결과의 지침반영 여부에 대한 위원회 논의결과, 본 지침에서는 양질의 연구설계와 수행이 이루어져 높은 근거수준을 가진 것으로 평가된 NLST 연구를 가장 중요한 근거로 삼아 권고안을 작성하기로 결정하였다. NLST 연구에서 55-74세의 30갑년 이상의 흡연력을 가진 현재흡연자 또는 같은 흡연력을 가진 금연 15년 미만의 과거흡연자를 대상으로 저선량 흉부CT를 시행하였을 때, 흉부 X선을 찍은 대조군에 비해 폐암특이사항률 상대위험도는 0.80 (95% 신뢰구간: 0.70-0.92; NNS 320), 전체사망률 상대위험도는 0.93 (95% 신뢰구간: 0.88-0.99; NNS 219)로 저선량 흉부CT군에서 폐암특이사항률과 전체사망률이 유의하게 낮았다.

표 13. 선별검사 무작위 비교입상시험의 비뚤림 평가

연구명	무작위순서생성	배정순서은폐	눈가림(참여자 및 연구자)	눈가림(결과평가)	불충분한 결과자료	선택적 보고	기타
NLST ¹⁰⁾	낮음	불확실	해당 없음	해당 없음	낮음	낮음	낮음
DANTE ¹¹⁾	낮음	불확실	해당 없음	해당 없음	높음 ²⁾	낮음	낮음
DLCST ¹²⁾	낮음	불확실	해당 없음	해당 없음	높음 ³⁾	낮음	낮음
MILD ¹³⁾	불확실	불확실	해당 없음	해당 없음	높음 ⁴⁾	낮음	낮음

2) 중간결과임, 비교군간 추적관찰기간의 불균형

3) 중간결과임.

4) 중간결과임, 비교군간 추적관찰기간의 불균형

표 14. 선별검사 이득의 근거 요약표

LDCT compared to Usual Care for Asymptomatic population screening

Patient or population: Asymptomatic population

Settings: Screening

Intervention: LDCT

Comparison: Usual Care

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95%CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Usual Care	LDCT				
lung cancer related mortality	Not pooled	Not pooled	Not pooled	313,970 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate ¹	
Follow-up: median 2.8-6.5 years						
all cause mortality	Not pooled	Not pooled	Not pooled	313,970	⊕⊕⊖⊖	

Follow-up: median 2.8-6.5 years		(3 studies)	low ^{1,2}
------------------------------------	--	-------------	---------------------------

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades 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: We are very uncertain about the estimate.

¹ incomplete follow-up, follow-up imbalance between groups

² unexplained heterogeneity between studies

핵심질문 2. 선별검사의 위해

저선량 흉부CT 선별검사로 인한 잠재적인 위해는 무엇이며 부담은 어느 정도 되는가?

요약

본 연구에서는 저선량 흉부CT 선별검사로 인한 위해로 위양성, 과진단, 방사선위해에 대해 고려하였다. 저선량 흉부CT 선별검사의 양성률(비석회화 결절 발견율)은 20-53%로 보고되었으며, 이에 따른 이차적 진단에 대한 부담 및 침습적 진단검사에 의한 주요합병증이 발생할 수 있다. 저선량 흉부CT에 의한 과진단(overdiagnosis) 가능성은 제시되고 있으나, 그 정도에 대해 공식적으로 보고된 바는 없다. 방사선 피폭과 관련된 위해는 4년 간 저선량 흉부CT 검진을 매년 시행하였을 때 누적방사선 피폭량은 6-7mSv로 추정되어 방사선피폭으로 인한 암이 유발될 수도 있지만 위해도는 낮은 것으로 평가되었다.

근거

높은 양성률과 높은 위양성 (False positive)

저선량 흉부CT 선별검사 양성률과 위양성률을 다룬 연구는 6개의 무작위 비교임상시험¹⁰⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾과 4개의 코호트 연구¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾가 있었다.

저선량 흉부CT 선별검사 양성률(비석회화 결절 발견율)은 연구에 따라 매우 다양하였다. 저선량 흉부CT에서 모든 결절을 양성으로 판단한 1개의 무작위 비교임상시험과 3개의 코호트 연구 결과 저선량 흉부CT 선별검사의 양성률은 20-53%로 조사되었다. 결절의 부피가 500mm³ 초과인 경우 혹은 50-500mm³인 경우 3개월 후 추적검사에서 용적이 25% 증가한 경우를 양성으로 판단한 코호트 연구에서 저선량 흉부CT 선별검사 양성률은 3.3%였다. NLST에서 저선량 흉부CT 선별검사 시행군의 양성률은 24.2%이었고, 흉부 X선 시행군의 양성률은 6.9%였다. 저선량 흉부CT 선별검사 양성률은 발견된 결절을 양성으로 판정하는 기준에 따라 양성률이 매우 다양하므로 메타분석으로 합하여 제시할 수는 없으나, 대부분의 연구에서 폐암에 대한 저선량 흉부CT 선별검사는 높은 양성률을 보였다.

폐암 선별검사의 위해를 고려할 때 중요한 위해 중의 하나는 선별검사 양성자를 이

차적으로 진단하면서 생기는 합병증이다. 추적 영상 촬영이 시행되고, 때로는 기관지내시경, 세침생검, 혹은 수술과 같은 침습적인 절차를 수행해야 되는 경우가 있다. NLST에서 저선량 흉부CT 선별검사 양성자 중에서 56.5%가 추가 영상 촬영을 하였고, 5.9%가 침습적인 진단검사를 받았고 이들 중 폐암으로 확진된 사람은 57.5%이었다. 이 때 시행된 침습적 진단검사는 경피적 세침흡인 혹은 생검 1.8%, 기관지내시경 3.8%, 수술적 처치 4.0%이다. 폐암 환자로서 침습적인 진단검사를 받은 사람 중 11.8%에서 주요 합병증이 발생하였고, 1.5%는 침습적인 검사를 받은 후 60일 이내에 사망 하였으나 침습적인 과정 자체가 사망과 연관되어 있는지는 보고되지 않았다. 경기관지생검 (transbronchial biopsy)을 시행할 때 발생할 수 있는 위험성은 출혈 1%, 기흉 (pneumothorax) 15%, 흉관 삽입이 필요한 기흉 6.6% 인 것으로 알려져 있다.²²⁾²³⁾ 침습적 진단검사를 받은 사람들 중 폐암이 아닌 것으로 밝혀진 42.5%에서는 침습적 진단검사 시행 후 2.4%에서 주요 합병증이 발생하였다.

저선량 흉부CT 선별검사 양성자는 추가 검진을 통하여 59-96%가 위양성자로 판정되어 저선량 흉부CT 선별검사의 진양성자가 적다는 것을 알 수 있다. 저선량 흉부CT 선별검사에서 4-5mm 이상의 결절을 양성으로 판단한 연구들에서 위양성률은 59-96%였다. 결절의 부피가 500mm³ 이상인 경우 혹은 용적 증가여부를 양성으로 판단한 연구에서 선별검사 위양성률은 79%였다.

과진단 (Overdiagnosis)

암 선별검사에서의 과진단 (overdiagnosis)은 환자가 암이 아닌 다른 원인으로 사망할 것인데도 검사를 시행하여 암이 있다고 진단하는 경우이다. 만약 선별검사가 효과적이고, 과진단을 일으키지 않는다면 선별검사 군에서는 대조군에 비해 초기단계 암이 많이 발견될 것이고 후기 단계 암은 적게 발견되는 단계의 전이(stage shifting) 및 암 사망률 감소가 관찰될 것이다. 만약, 선별검사군에서 대조군에 비해, 초기단계의 암이 더 발견되었는데 후기단계의 암이 같다면 과진단의 증거가 될 수 있다.

저선량 흉부CT 선별검사의 과진단에 대한 직접적인 보고는 없었으나 4개의 무작위 비교임상시험¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾과 2개의 코호트 연구²⁴⁾²⁵⁾에서 과진단의 가능성에 대해 언급하고 있다. NLST의 저선량 흉부CT 검사군에서 4.0%, 흉부 X선 검사군에서 3.5%에서 폐암이 발견되어 저선량 흉부CT 검사군에서 폐암을 0.5% 더 발견할 수 있었다.

10) 폐암이 더 발견되었다는 것은 질병을 조기에 미리 진단하는 선별검사의 효과일 수 있으나 잠재적 과진단의 소견일 수도 있다. 나머지 3개의 무작위 비교임상시험은 대조군에 비해서 저선량 흉부CT 군에서 발견된 폐암이 초기단계는 많았으나, 후기단계는 줄지 않아서 잠재적인 과진단의 가능성을 암시하고 있다. 최근 이탈리아에서 수행된 50세 이상 흡연자 5,203명을 대상으로 한 코호트 연구는 5년 동안 매년 저선량 흉부CT 선별검사를 실시하여 폐암이 진단된 경우에 용적배가시간 (VDT)을 측정하였다.²⁵⁾ 용적배가시간은 과진단의 지표가 될 수 있어 용적배가시간을 이용하여 선별검사에서의 잠재적인 과진단 크기를 추정하였다. 코호트 참여자 중 기저시점 저선량 흉부CT 선별검사서 55명의 폐암이 진단되었고, 추후 이루어진 저선량 흉부CT 선별검사서 120명이 폐암으로 진단되어 총 175명이 진단받았다. 추후 저선량 흉부CT 선별검사로 발견된 120명의 폐암에서 19명(15.8%)은 새로이 발생한 폐암이었고, 101명(84.2%)은 이전에 발견된 결절이 커져서 진단된 폐암이었다. 이중 70명(58.3%)는 용적배가시간이 400일 미만이었고 31명(25.8%)는 용적배가시간이 400일 이상이었는데, 용적 배가시간이 400일을 넘는 경우 과진단의 가능성이 있는 것으로 평가하였다. 결과적으로 폐암에 대한 저선량 흉부CT 선별검사는 유의한 정도의 과진단 가능성이 있는 것이다.

방사선 위해

CT 장비와 촬영법에 따라 다를 수 있지만 저선량 흉부CT를 1회 검사할 때 노출되는 방사선량은 0.6-1.5mSv 정도이다. 한 연구에서 저선량 흉부CT를 4회 시행하였을 때 누적 방사선 피폭량을 6-7mSv로 보고하였다.²⁶⁾ PET-CT의 피폭 방사선량은 약 ~14mSv이며 지구상의 자연 방사선 연평균 피폭량은 약 2.4mSv 정도이다.²⁷⁾²⁸⁾ NLST에서는 2년 동안 선별검사와 진단을 위한 검사까지 고려하여 일인당 피폭 방사선량을 8mSv 정도로 계산하였다. 현재까지 저선량 흉부CT 선별검사로 인한 폐암 발생 위험에 대해서는 정확히 알려져 있지 않으며 방사선 위해는 원폭 생존자 및 방사선 종사자 노출에 대한 연구에 근거하여 추론하고 있다. 이런 추론에 근거하였을 때 NLST에서 저선량 흉부CT 선별검사 받은 사람 2,500명 중 1명이 방사선 피폭으로 인한 암 사망 위험이 있는 것으로 추정되었다.²⁸⁾ Brenner의 보고에 의하면 흡연자와 과거 흡연자인 50-75세의 미국 인구의 약 50%가 매년 검진을 받는다면 방사선과 연관된 폐암 발생은 약 1.8% (95% 신뢰구간: 0.5-5.5) 증가할 것으로 예측하

였다.²⁹⁾ 결과적으로 폐암에 대한 저선량 흉부CT 선별검사에 의한 방사선피폭으로 암이 유발될 수도 있지만 위해도는 낮은 것으로 평가된다.

핵심질문 3. 선별검사의 권고대상

요약

폐암 선별검사는 폐암 발생의 고위험군에게 시행되어야 한다. 고위험군은 최소 30갑년 이상의 흡연력이 있는 현재 흡연자 또는 과거 흡연자이고 금연한지 15년이 경과하지 않은 사람들로서 폐암 선별검사는 55-74세에 시작한다. 그리고 검진 대상자들은 선별검사에서 폐암 의심 병변이 발견될 경우에 추가적인 진단과 근치적 치료를 받아야 하므로 이런 과정을 견딜 수 있는 체력 조건을 갖추고 있어야 한다.

근거

현재까지 폐암 선별검사로서 저선량 흉부CT를 시행하였을 때 폐암 사망률이 감소함을 입증한 주요 근거인 NLST의 연구 대상자와 같이 최소 30갑년 이상의 흡연력이 있는 현재 흡연자 또는 과거 흡연자로서 금연한지 15년이 경과하지 않은 55-74세의 사람들이라는 기준으로 검진 대상자를 선별하는 것이 근거 중심적 판단일 것이다.¹⁰⁾ NLST의 선별기준보다 폐암 발생 위험이 낮을 것으로 예상되는 기준을 적용했던 DANTE 연구의 대상자(남자, 60-74세, 20갑년 이상의 흡연력을 가진 현재 또는 과거흡연자), DLCST 연구의 대상자 (50-70세, 20갑년 이상의 흡연력을 가진 현재 또는 과거흡연자로서 금연하였다면 50세 이후에 금연하였고 금연 기간이 10년 이내인 경우)에서는 저선량 흉부CT 선별검사로서 폐암 사망률을 낮출 수 없었다.

11)12)

NLST 연구에는 과거에 폐암으로 진단 받았던 병력, 지난 1년 동안 폐암의 증상일 가능성이 있는 객혈, 6.8kg 이상의 원인 미상의 체중 감소가 있었던 사람들은 선별검사 대상에서 제외되었었다. 선별검사의 위양성을 줄이기 위하여 최근 3개월간 호흡기 감염이 없는 경우를 연구대상으로 하였다.

NLST에서 정의되었던 고위험 이외의 사람들에게 저선량 흉부CT 선별검사를 확대 적용하는 것은 근거가 없으므로 현시점에서는 합당하지 않다. 근거는 없으나 전문

가 견해로서 선별검사 대상의 확대를 제안한 것을 소개하면 다음과 같다. National Comprehensive Cancer Network(이하 NCCN)에서는 50-54세이고 금연 기간을 고려하지 않은 20갑년 이상의 흡연력이 있으면서 폐암 발병의 위험인자로 알려진 라돈 피폭, 폐암의 가족력 (first degree relatives), 만성폐쇄성폐질환(COPD) 또는 폐섬유증(pulmonary fibrosis)에 해당하는 폐질환 병력, 위험한 직업력 (실리카, 카드뮴, 석면, 비소, 베릴리움, 크롬, 디젤배기가스, 니켈 등 폐암 발암물질에 피폭되는 작업장) 또는 암병력 (폐암에서 완치되었던 경우, 임파종, 두경부암, 식도암 등 흡연과 관련성이 있는 암의 병력자) 중 하나 이상의 요인을 가진 사람들도 검진 대상으로 제시하였다.⁸⁾ American Association of Thoracic Surgery(이하 AATS)에서는 이차 폐암의 발생 위험이 높은 폐암 완치 후 5년이 경과한 사람들도 검진 대상군으로 추천한다. 또한 50세 이상, 20갑년 이상의 흡연력과 폐암 발생의 위험인자인 COPD, 환경 또는 직업적 위험성 노출, 암 병력, 가족력이 있는 경우 폐암 선별검사의 대상이 될 수 있을 것이라고 하였다.⁴⁾

핵심질문 4. 선별검사의 주기 및 지속

요약

USPSTF의 시뮬레이션 연구에서 가장 최적의 선별검사 시나리오는 30갑년 이상의 흡연력이 있는 55-80세의 흡연자와 금연한지 15년 이내인 동등한 흡연력을 가진 과거 흡연자를 대상으로 저선량 흉부CT를 일 년에 한 번씩 반복적으로 지속하여 실시하는 경우였다.

근거

NLST에서 1년 주기로 3번 저선량 흉부CT 선별검사를 실시하여 폐암특이사망률을 20% 낮추었지만, 선별검사를 전생애 동안 계속해서 지속할 때 혹은 1년에 한번 실시하던 시행 주기를 다양하게 변경하여 지속할 때 나타날 이득과 위해는 달라질 것이다. 그러나 현재까지 나와 있는 이득 및 위해에 대한 근거는 NLST 연구 결과밖에 없다.

USPSTF에서는 선별검사 대상자 선정기준과 시행 주기를 다양하게 변경하여 전생애 동안 저선량 흉부CT 선별검사를 반복하여 지속적으로 실시할 때 얻어지는 효과와 위해의 크기를 알아보기 위한 시뮬레이션 연구를 수행하였다. 기존에 있었던 5개의 폐암 선별검사 효과 관련 연구 자료를 기반으로 대상연령, 흡연력, 금연이후기간 항목들을 다양하게 설정하였고, 1950년에 태어난 미국 국민이 가상으로 저선량 흉부CT 선별검사를 1년, 2년, 3년 주기로 반복하여 지속적으로 전생애 동안 100% 참여한다고 가정하여 선별검사로 인한 폐암사망 예방건수, 폐암 한 명당 수명 이득(life year gain)과 저선량 흉부CT 검사를 받는 수, 과진단 수 및 과진단율, 저선량 흉부CT 방사선피폭에 의한 폐암 사망건수를 예측하였다. 그 결과 최적의 선별검사 시나리오는 30갑년 이상의 흡연력이 있는 55-80세의 흡연자와 금연한지 15년 이내인 동등한 흡연력을 가진 과거 흡연자를 대상으로 저선량 흉부CT를 일 년에 한 번씩 반복적으로 지속하여 실시하는 경우였다. 이 시나리오에서는 코호트의 19.3%가 선별

검사 대상이었는데 선별검사를 통해 암 진단자의 50%(범위45-54%)가 1-2기에서 발견 되었고, 폐암으로 인한 사망률을 14%(범위 8-24%) 감소시켜 10만명 당 521명의 폐암사망을 예방할 수 있었고, 폐암 사망이 예방된 자가 얻는 수명 이득은 평균 10.6년으로 추정되었다. 위해 측면에서 보면 생애기간 동안 10만명 당 총 329,809건의 CT 촬영이 예상되며, 이는 선별검사 대상자 1명당 14.9번의 저선량 흉부CT촬영을 의미하며, 생애기간 동안 3.5번의 위양성 결과를 받을 수 있으며, 과진단 수는 10만명 당 190명으로 선별검사에서 발견된 폐암환자대비 9.9% 수준이며, 방사선피폭으로 인한 폐암 사망은 24명으로 추정되었다. 그러나 이 연구는 단기간 동안에 이루어진 임상시험 자료를 기반으로 선정기준 대상자가 100% 참여한다고 가정하고, 폐암에 대한 선별검사가 전 생애에 걸쳐 이루어 질 때 이득과 위해를 외삽에 의해 시뮬레이션 한 자료이므로 이득과 위해를 해석할 때 주의가 필요하다.

핵심질문 5. 권고하지 않는 선별검사 방법

요약

폐암 발생 위험이 있는 사람에게 1회 또는 정기적인 흉부 x선 사진으로 폐암 선별 검사를 시행함으로써 폐암 특이 사망률을 낮출 수 없으므로 권고하지 않는다.

폐암 발생 위험이 있는 사람에게 폐암 선별검사로서 객담 세포진 검사를 정기적으로 시행하여 폐암 특이 사망률을 낮출 수 있다는 근거가 없다. 또한 혈청 종양표지자인 Carcinoembryonic antigen (CEA), Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), Cyfra 21-1, Neuron specific enolase (NSE) 등도 폐암 선별검사로 사용할 근거가 없으므로 권고하지 않는다.

근거

1993-2001년 동안 55-74세의 154,901명을 대상으로 폐암 선별검사로써 흉부 x선 사진을 매년 4회 촬영한 대상자들을 선별검사를 시행하지 않는 일반적인 사람들과 2009년 12월까지 최장 13년간 비교한 연구(the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian trial, PLCO) 결과에서 두 군 사이의 폐암 사망률에 차이가 없었다 (RR, 0.99; 95% 신뢰구간: 0.87-1.22; P=0.48). 비흡연자, 과거 흡연자, 현재 흡연자로 분류한 흡연 상태에 따라서 상대 위험도가 유사하여, 이러한 결과는 흡연 상태에 영향을 받지 않는 것으로 조사되었다. 폐암 발생률은 선별검사를 시행한 군에서 높게 조사되었지만 통계적 유의성은 없었다(20.1 vs. 19.2 per 10,000 person-years; RR, 1.05; 95% 신뢰구간: 0.98-1.12).³⁰⁾

81,303명의 흉부 x선 사진으로 선별검사를 시행한 4개의 임상연구를 메타분석한 연구에 의하면 흉부 x선 사진을 4-6개월마다 자주 검사했던 사람들은 일반적인 검진을 권고받아 1-3년마다 필요에 따라서 검사를 시행했던 사람들보다 폐암 사망률이 11% 증가하는 결과를 보였다 (RR 1.11, 95% 신뢰구간: 1.00-1.23).³¹⁾ 흉부 x선 사진

을 선별검사 방법으로 하지 말 것을 권고한다는 것이 호흡기 증상이 있는 환자들에
서도 흉부 x선 사진의 역할이 부족할 것이라는 의미는 아니다.

미국에서 시행된 매년 흉부 x선 사진 촬영을 시행하는 환자군과 매년 흉부 x선 사
진 촬영을 하고 4개월마다 객담 세포진 검사를 시행하는 두 임상연구가 각기 진행
되었다가 두 연구의 대상군과 연구 디자인이 유사하기 때문에 나중에는 두 연구를
합쳐서 분석한 것이 있는데, 그 결과는 객담 세포진 검사를 흉부 x선 사진에 추가
하여도 폐암 사망률을 의미있게 감소시키지 못했다 (RR, 0.88; 95% 신뢰구간:
0.74-1.05).³²⁾³³⁾³⁴⁾

Carcinoembryonic antigen (CEA), Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), Cyfra
21-1, Neuron specific enolase (NSE) 등 여러 종류의 종양표지자에 대하여 조기 폐
암에 대한 진단적 가치를 조사하였으나 어떠한 것도 조기 폐암 진단을 위한 충분한
진단적 민감도와 특이도를 충족시키지 못하므로 현재로서는 종양 표지자를 폐암 조
기 선별검사로 사용하는 것을 권고하지 않는다. 다만 종양 표지자는 이미 진단된
폐암 환자의 경과나 예후 평가에 사용될 수도 있다.³⁵⁾³⁶⁾

핵심질문 6. 검사의 질 관리

요약

폐암 검진을 위한 저선량 흉부CT는 16채널 이상의 다중검출기를 보유한 의료기관에서 영상의학과 전문의가 상근하는 경우 시행할 것을 권고한다. 스캔의 절편 두께는 2.5mm 이하로 하며 표준체중인 수검자의 방사선 유효선량을 1.5mSV 이하로 검사할 것을 권고한다. 폐암이 의심되는 경우 다학제 진료가 가능한 종합병원으로 수검자를 의뢰할 것을 권고한다.

폐암 검진을 위한 저선량 흉부CT를 판독하는 의사는 최근 3년간 최소 300건 이상의 흉부CT를 판독한 경험이 있는 특정한 교육을 이수한 영상의학과 전문의여야 한다.

근거

폐암 검진 코호트 및 무작위 비교임상시험 연구에서는 저선량 흉부CT의 절편 두께를 2.5~10mm로 다양하게 촬영하였고 결절이 발견되는 경우 결절의 특징을 파악하기 위하여 얇은 절편의 CT를 추가로 촬영하였다.³⁷⁾ 현재 유일하게 저선량 흉부CT의 폐암 검진 효과를 보고한 NLST 연구에서는 4채널 이상의 다중검출기로 촬영하였다.³⁸⁾ 최근에는 추가 촬영 없이 결절을 후향적으로 재구성이 가능한 해상력을 갖춘 64채널 이상의 다중검출기로 절편 두께를 1.5 mm 이하로 촬영하는 것을 권고하고 있다.³⁹⁾ 폐암의 가능성이 있는 간유리 음영의 결절을 판정하기 위해서는 최소 2.5mm 이하의 절편 두께가 요구되며 이를 위해서는 최소한 16채널 다중 검출기를 사용하여야 한다.⁴⁰⁾ NCCN 권고안에서도 16채널 다중검출기를 사용하여 폐암 검진을 시행할 것을 권고하고 있다.⁴¹⁾ 컴퓨터보조용적측정(computer-aided volumetry)으로 결절의 용적을 측정할 경우 크기를 측정하는 경우보다 결절의 성장 속도나 악성도를 평가하고 위양성률을 낮추는데 좀 더 만족할 만한 결과를 얻었다는 연구는 있지만¹⁴⁾, 소프트웨어를 이용한 용적 측정은 현재까지는 주로 연구 분야에서 이용되

며 국내 실정을 고려할 때 비용 및 인력 문제로 일부 병원을 제외하고는 적용하기 어려운 점이 있다.⁹⁾

NLST에서 폐암 검진을 위한 저선량 흉부CT를 시행한 기관의 85% 이상은 400병상 이상의 대학병원으로 각 분야에 전문의 자격을 소지한 의사들(영상의학, 호흡기, 흉부외과, 해부병리, 종양내과의 등)에 의해 다학제 진료가 가능한 기관에서 시행되었다.³⁸⁾ 또한, 여러 국외 권고안에서 폐암검진이 가능한 기관은 반드시 종합적인 자격이 갖추어져야 함을 명시하고 있다(표 15).⁶⁾ 그러나, 우리나라의 경우 검진을 전문적으로 시행하는 기관들이 적지 않음을 고려하여, NLST 기준에 부합하지 않는 종합병원 외의 기관에서 폐암검진을 시행할 경우 반드시 상근하는 영상학과 전문의가 있고, 16 채널 이상의 다중검출기가 있는 의료기관에서 시행할 것을 권고한다. 폐암으로 의심되는 소견이 발견되는 경우 다학제 진료 가능한 종합병원으로 의뢰할 것을 권고한다.⁹⁾

폐암검진 저선량 흉부CT 판독의 자격은 NLST와 대한흉부영상의학회의 폐암검진 권고안에 근거한다.⁹⁾³⁸⁾ 대한흉부영상의학회는 폐암검진 저선량 흉부CT 판독의 자격요건을 영상학과 전문의 자격을 취득하고 지난 3년간 최소한 300건 이상의 흉부 CT와 연간 최소 200개 이상의 흉부 X선 촬영을 감독하고 판독한 경력이 있어야 한다고 하였고 이는 NLST와 동일하다. 그러나 본 권고안에서는 흉부 X선은 권고하는 폐암검진 방법이 아니므로 이에 대한 규정은 제외하고 지난 3년간 최소한 300건 이상의 흉부CT 촬영을 감독하고 판독한 경력이 있는 영상학과 전문의로 제안한다. CT 촬영은 방사선사 면허 취득자가 시행하며 반드시 영상학과 전문의의 감독이 있어야 한다. 또한 흉부 영상의학 전문가 집단에 의해 시행하는 적절한 CT 영상획득방법과 영상의 질, 다양한 흉부병변의 예와 적절한 판독방법에 대한 교육을 이수할 것을 권고한다. CT의 결과 판정 및 결절의 분류와 이에 따른 추적 검사 및 CT의 질관리에 대한 권고는 2012년 대한 흉부영상의학회에서 제안한 한국형 폐암검진 저선량 흉부CT 판독 양식 및 권고안이 있으나 2014년 말에 개정될 예정으로 그 제안에 따르도록 한다.⁹⁾ 저선량 흉부CT의 촬영방법은 부록 9에 기술하였다.

표15. 주요 기관에서 권고하는 폐암 CT 검진 프로그램의 구성⁶⁾

권고하는 구성	ACCP LC III article ⁶⁾	Multi-soci ety* guideline 28)	ACS ⁵⁾	IASLC 42)	AATS ⁴⁾	NCCN ⁸⁾	STS ⁴³⁾
여러 전문분야 프로그램	○	○	○	○	○	○	○
세심한 참가자 선정	○	○	○	○	○	○	○
참가자 교육 및 상담	○	○	○	-	-	○	○
금연	○	○	○	○	○	○	○
질 관리가 된 CT	○	○	○	○	○	○	○
영상판독의 정의된 과정	○	○	○	○	-	-	○
정의된 중재 알고리즘	○	○	○	○	○	○	○
질 지표(metrics)	○	○	-	○	-	-	○
등록 및 자료 수집	○	○	-	○	○	-	○
진행중인 연구 참여	○	○	-	○	○	-	○
비디오 도움 흉부 수술	○	-	-	○	○	-	○
시범 사업 필요	○	○	-	○	-	-	-

AATS = American Association of Thoracic Surgery; ACCP = American College of Chest Physicians; ACS = American Cancer Society; ASCO = American Society of Clinical oncologists; ATS = American Thoracic Society; IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer; LC III = Lung Cancer Guidelines (3rded);NCCN=NationalComprehensiveCancerNetwork.

*ACCP,ASCO, and ATS

7. 근거등급 결정 및 권고안

1) 근거 수준 평가 결과

일차문헌의 근거수준에 대한 평가는 핵심질문 중 “무증상의 고위험군에서 저선량 흉부CT의 시행이 미시행에 비해 폐암특이사망률 또는 전체사망률을 낮추는가?”에 대한 연구를 대상으로 시행하였다.

검색결과 선택된 4개의 무작위 비교임상시험을 대상으로 일차문헌의 평가항목인 무작위순서생성, 배정순서은폐, 눈가림(참여자), 눈가림(결과평가), 자료의 완결성, 선택적 보고 항목의 평가를 GRADE Pro를 이용하여 시행하였다.

평가결과 각 연구별 근거 수준의 현저한 차이와 연구결과의 이질성이 발견되어 양적 합성 대신, 비플림 위험이 낮다고 평가된 연구인 NLST 연구를 대상으로 근거의 요약 을 시행하였다.

NLST 연구는 높은 근거수준 하에서 저선량 흉부CT군의 유의한 폐암특이사망률과 전체사망률의 감소 결과를 보였다.

2) 폐암 검진 근거 수준 평가와 권고문

핵심질문 1. 무증상의 고위험군에서 저선량 흉부CT를 시행하는 것이 시행하지 않는 경우에 비해 폐암특이사망률 또는 전체사망률을 낮추는가?

근거수준: 폐암 고위험군에 대해 매년 시행하는 저선량 흉부CT 선별검사가 폐암특이사망률 및 전체사망률을 낮춤을 보고한 '높은(high)' 근거수준을 갖춘 하나의 잘 수행된 연구결과가 존재한다.

이득과 위해의 비교: 저선량 흉부CT군의 폐암특이사망률 상대위험도는 0.80 (NNS = 320), 전체사망률 상대위험도는 0.93 (NNS = 219)로 추정된다. 이상의 이득을 잠재적인 위해와 비교해 고려하였을 때, 선별검사로서의 저선량 흉부CT의 위해 대비 이득의 크기는 ‘중등도 (moderate)’로 평가된다.

권고: 근거수준과 이득과 위해의 비교를 바탕으로 본 연구에서는 ‘고위험군에 대한 저선량 흉부CT를 매년 기본적인 선별검사로 시행할 것을 권고한다 (권고등급 B)’ .

핵심질문 2. 저선량 흉부CT 선별검사로 인한 잠재적인 위해는 무엇이며 부담은 어느 정도 되는가?

근거수준: 저선량 흉부CT를 이용한 폐암검진은 기준에 따라 차이가 있지만 양성률 (비석회화 결절 발견율)이 20-53%로 높아 이차적 진단에 대한 부담이 있다. 양성자 (비석회화 결절 발견자)중 5.9%가 조직검사, 폐절제 생검 등의 침습적 진단검사를 받았으며, 침습적 진단과정에서 주요 합병증이 7.8% 발생하였다. 저선량 흉부CT의 반복적인 촬영에 의한 방사선 피폭은 암을 유발할 수도 있다. 폐암에 대한 저선량 흉부CT 선별검사는 유의한 정도의 과진단을 유발할 수 있다.

권고: 저선량 흉부CT 선별검사의 유해 수준은 유의한 정도이므로 반드시 이득과의 저울질을 통해 판단할 필요가 있다. 이득에 비교할 만한 잠재적인 위해인 높은 검사 양성률, 위양성, 과진단, 방사선 위해 등을 고려하였을 때, 선별검사로써의 저선량 흉부CT의 위해 대비 이득의 크기는 ‘중증도(moderate)’ 로 평가된다. 더불어 우리나라에서 각 합병증 지표들이 어느 정도 수준인지에 대한 전향적 추가 연구가 필요하다.

핵심질문 3. 저선량 흉부CT 폐암선별검사는 어떤 사람들을 대상으로 시행되어야 하나?

권고: 저선량 흉부CT 폐암 선별검사는 폐암 발생의 고위험군에게 시행되어야 한다. 고위험군은 최소 30갑년 이상의 흡연력이 있는 현재 흡연자 또는 과거 흡연자이고 금연한지 15년이 경과하지 않은 사람들로서 폐암 선별검사는 55-74세에 시작한다. 그리고 검진 대상자들은 선별검사서 폐암 의심 병변이 발견될 경우에 추가적인 진단과 근치적 치료를 받아야 하므로 이런 과정을 견딜 수 있는 체력 조건을 갖추고 있어야

한다.

핵심질문 4. 저선량 흉부CT 폐암선별검사의 주기는 어떻게 시행되어야 하는가?

권고: 1년 주기로 저선량 흉부CT 폐암 선별검사를 실시할 것을 권고한다. 그러나 저선량 흉부CT 폐암 선별검사를 장기적으로 매년 반복하여 실시하였을 때 얻을 수 있는 이득과 유해의 크기에 대한 연구가 아직 없으므로 추가 연구가 필요하다.

핵심질문 5. 폐암 선별검사를 위하여 권고하지 않는 검사방법은 무엇인가?

권고: 폐암 발생 위험이 있는 사람에게 1회 또는 정기적인 흉부 X선 사진으로 폐암 선별검사를 시행하는 것은 권고하지 않는다. 객담 세포진 검사 역시 폐암 사망률을 낮출 수 있다는 연구결과가 없으므로 권고하지 않는다. 현재까지 개발된 Carcinoembryonic antigen (CEA), Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), Cyfra 21-1, Neuron specific enolase (NSE) 등 혈청 종양 표지자는 폐암 선별검사로 사용할 것을 권고하지 않는다.

핵심질문 6. 저선량 흉부CT 폐암 선별검사는 어디서 시행하고 누가 판독해야 하는가?

권고: 폐암검진을 위한 저선량 흉부CT는 16채널 이상의 다중검출기를 보유한 영상 의학과 전문의가 상근하는 의료기관에서 시행할 것을 권고한다. 판독하는 의사는 최소 3년간 300건 이상의 흉부 CT를 판독한 영상의학과 전문의여야 한다.

8. 고 찰

NLST 연구 발표 이후 저선량 흉부CT의 이득에 대한 메타분석과 근거중심개발 방법을 적용한 여러 임상진료지침이 발표되고 있다. 핵심적인 임상결과인 폐암사망률과 전체사망률을 중심으로 체계적인 검색전략을 이용하여 문헌검색을 하고 평가한 결과 국내에서 만든 지침을 포함하여 총 6개의 임상진료지침이 수용개작의 대상으로 선정되었다.

해당 지침은 모두 고위험군에 대한 저선량 흉부CT 시행을 권고하는 내용을 담고 있으며 판단의 근거가 되는 일차연구인 무작위 비교임상시험은 NLST, DANTE, DLCST, MILD 중 지침에 따라 최소 1개에서 최대 4개 모두를 인용하고 있었다. 가장 대규모로 시행된 NLST 연구와 달리 나머지 세 연구는 연구의 규모가 작고, NLST 연구보다 낮은 연령대의 인구가 포함되어 있거나, 추적관찰기간이 상대적으로 충분하지 못하거나, 무작위배정의 방법이 적절하지 못하다는 점 등의 문제를 가지고 있어서 결과의 타당성에 의문이 제기되었다.

본 권고안에 담길 내용의 근거가 되는 연구의 범위를 놓고 폐암 검진 권고안 제정위원회 논의결과 NLST 연구만을 타당한 근거로 놓고 권고안을 만들 것을 결정하였다. 그 결과 고위험군을 대상으로 매년 시행하는 저선량 흉부CT는 폐암사망률을 20% (NNS 320), 전체사망률을 7% (NNS 219) 낮춘다는 NLST 연구의 결과를 채택하였다.

다른 3개의 무작위 비교임상시험이 모두 저선량 흉부CT 선별검사를 시행함으로써 유의한 사망률의 감소를 입증하지 못하였음에 비추어 잘 설계되고 수행된 NLST의 연구결과는 고위험군에 대한 저선량 흉부CT의 유용성을 증명하는 중요한 연구결과이나 아직 이 같은 결과를 보인 연구결과가 단지 한 개에 불과하고, 동반상병과 폐암발생 역학이 외국과 동일하다고 확신할 수 없는 국내를 기반으로 수행된 역학연구가 없으므로 NLST 연구의 틀을 국내의 지침에 그대로 적용할 수 있는 견고한 근거라고 보기에는 제한점이 있다.

미국에서 흡연에 의한 사망자 중에 폐암으로 인한 사망이 28~35%이고, 나머지는 호흡기질환, 심혈관질환, 대사질환, 기타 암 등으로 사망한다.⁴⁴⁾ 일차예방인 금연은 폐암 사망 뿐 아니라 심혈관질환, 호흡기질환으로 인한 사망을 낮추는 효과가 있는 반면에 폐암 선별검사는 완치 가능한 조기 폐암을 찾아내고 진행성 폐암을 예방하여 폐암 사망만을 낮추는 효과가 있으므로 폐암 선별검사를 시행함과 동시에 대상자들에게 금연을 유도하는 것이 매우 중요하다.

저선량 흉부CT 선별검사의 양성률은 양성 결절을 어떻게 정의하느냐에 따라 그 결과가 매우 다양하게 나타난다. 모든 결절을 양성으로 판단한 경우는 양성률이 20-53%였었고, 결절의 부피 500mm^3 이상과 용적배가시간 400일 미만을 기준으로 양성을 정의하였던 NELSON 연구의 양성률은 6%였고, 위양성률은 단지 1.2%에 불과하였다.¹⁴⁾ 선별검사에서 유 양성 소견자는 확진을 위한 이차 검사를 거치게 되기 때문에 높은 양성률은 의료적 부담이다. 우리나라의 경우 외국에 비해 결핵 유병률이 높아서⁴⁵⁾ 저선량 흉부CT 선별검사에서의 양성률은 더 높아질 것으로 예상된다. 따라서 NLST에서의 양성기준을 우리나라에 그대로 적용하였을 때 양성률이 어느 정도인지 여부와 산출된 양성률이 선별검사 실시에 적절한지 여부를 검토해야 한다. 만약 NLST에서의 양성기준으로 판정하였을 때 양성률이 너무 높다면 NELSON 연구에서 도입하였던 결절의 부피와 용적배가시간으로 양성 결절을 판정하는 기준 도입을 검토해 볼 수 있다.

이차 검사로 모든 사람이 침습적 검사를 받는 것은 아니고, 대부분은 그 이전에 실시한 영상 사진 혹은 차후에 촬영할 영상사진을 비교함으로써 침습적 검사를 시행할지 판단하게 된다. NLST에서도 양성자의 5.9%만이 침습적 진단검사를 받았다. NLST에서 연구기간 6.5년 동안 저선량 흉부CT 선별검사 군의 1.7%가 폐암이 아닌데 침습적인 진단 검사를 받았고, 흉부 x선 사진 선별검사 군의 0.4%가 폐암이 아닌데 침습적인 검사를 받았다. 침습적 검사를 시행하는 기준이 체계적으로 이루어진 NLST 연구와 달리 이러한 체계적 기준이 마련되지 못한 실제 진료현장에서 양성 결절에 대한 침습적 검사 실행률이 높아지게 되면 합병증 발생의 증가, 침습적 진단검사의 폐암 진단을 저하를 유도하여 폐암 선별검사에 대한 부정적인 인식이 커질 수 있으므로 양성 결절에 대한 추적검사와 침습적 진단을 시행하는 근거 중심적 기준을 마련해야 한다.

용적 배가시간이 400일을 넘는 경우 과진단의 가능성이 있는 것으로 평가하는데, 400일 이상의 배가시간인 경우는 통상적 진료에서 3%가 발견되는 것에 반해 선별 검사에서는 25%가 발견되었다.²¹⁾ NLST에서 저선량 흉부CT에 의하여 발견된 폐암 중 18.5%가 과진단으로 추정된 바 있다.⁴⁶⁾ 과진단은 선별검사의 의료비용을 높이고, 과치료를 유발시킬 수 있으므로 선별검사를 도입할 때 반드시 고려해야 할 사항이다.

저선량 흉부CT 선별검사의 방사선 피폭 정도는 약 1.5mSv로 미국에서 연간 방사선

피폭량 3-4mSv에 비해 낮았다. NLST에서 2년 간 선별검사를 받을 경우 1인당 평균 8mSv의 방사선에 노출될 것으로 추정하였다. ITALUNG trial에서는 4년간 방사선 피폭량은 평균 6.2-6.8mSv, 최대 20-22mSv 인 것으로 조사되었다. 최근 Fleischner 진료지침에 따라 선별검사로 발견된 결절을 55세부터 20-30년 간 추적 검사할 경우 결절에 대한 추적 검사 횟수까지 고려한 CT검사, PET-CT검사 등 방사선량은 최대 누적 방사선피폭량이 20년간 280mSv, 30년간 420mSv로 추산되었고 이는 핵 종사자와 원폭 생존자들의 평생 방사선 노출보다 크다고 보고하였으나 이는 최대로 산출할 때의 추정치이다.⁴⁷⁾ 최근 기기의 발달로 양성 결절의 추적검사 중 방사선 노출의 위험은 예상하는 것보다는 훨씬 낮을 것으로 생각된다.⁴⁸⁾ 방사선 피폭에 의한 폐암 발생을 원폭생존자나 의료영상에 관한 공식기관 및 위탁연구 등에서 추정해 볼 때, NLST에서 저선량 흉부CT 선별검사 받은 사람 2,500명 중 1명이 방사선 피폭으로 인한 암발생 위험이 있는 것으로 추정되었다.²⁸⁾ 55-80세의 고위험군 (30갑년, 금연 15년 이내)에서 폐암 조기진단을 위해 매년 저선량 흉부CT 선별검사를 실시할 경우로 시뮬레이션한 연구에서 폐암사망률을 14% 감소시켜 10만명 당 521명의 폐암사망을 예방할 수 있는 반면, 방사선피폭으로 인한 폐암 사망은 24명으로 추정되었다. 방사선 피폭에 의한 암발생은 10-20년이 지난 후에 나타나는 결과이다. 현재는 방사선 위해에 의한 폐암 사망보다는 폐암 검진으로 인한 사망률 감소 이득이 우세할 것으로 생각된다.⁴⁹⁾ 그러나, 여러 모델에 의한 연구에서 비흡연자와 42세 이하의 연령에서는 이득보다 잠재적 위험이 더 클 것을 시사하였다.⁵⁰⁾ 선별검사 중 발견되는 이상 병변에 대한 추가 검사와 폐암으로 진단되었을 때 근치적 치료를 받을 수 있는 체력 조건을 가져야 하므로 선별검사는 증상이 없는 건강한 사람을 대상으로 시행되어야 한다. 본 권고안은 최소 30갑년 이상의 흡연력이 있는 현재 흡연자 또는 과거 흡연자로서 금연한지 15년이 경과하지 않은 55-74세의 사람들을 권고 대상으로 지정하였는데, 이는 폐암선별검사의 이득을 입증한 NLST에서 채택하였던 기준이다.¹⁰⁾ 미국에서 시행된 NLST의 기준을 우리나라에 적용 가능할지에 대해서는 검사 대상에 포함되는 양국민의 기대여명을 비교해야 하는데, 우리나라 75세 국민의 2012년 기대여명 통계(남녀 평균 12.38년, 남자 10.46년, 여자 13.52년)와 미국인 75세 국민의 2008년 기대여명 통계(남녀 평균 11.7년, 남자 10.6년, 여자 12.5년)가 비슷하였다.⁵¹⁾⁵²⁾ 또한 폐암의 진행 정도에 따른 5년 생존률을 국가별로 비교했을 때 폐암이 국한된(localized) 경우 우리나라는 46.3%, 미국은

52.2%였고, 국소 진행된(regional) 경우 27.2%, 25.1%로 양국의 수술 가능한 폐암 환자의 생존률이 유사했다.²⁾ 이를 근거로 폐암 환자의 NLST에서 선택한 선별검사 대상자 기준을 우리나라에 적용해도 될 것으로 판단한다. 현재까지 폐암선별 검사를 시작하는 최적의 시기와 종료 점에 대한 명확한 근거는 없다. NLST보다 폐암 발생 위험이 낮을 것으로 예상되는 기준을 적용했던 DANTE 연구와, DLCST 연구에서 저선량 흉부CT 선별검사로서 폐암 사망률을 낮출 수 없었다.¹¹⁾¹²⁾ 두 연구에서 저선량 흉부CT 시행군의 폐암사망률이 감소하지 않았던 이유는 시험 대상군의 크기가 사망률의 의미 있는 차이를 보일 수 있을 만큼 충분한 크기로 설계되지 않았을 뿐만 아니라 NLST 보다 폐암 발생 위험이 적은 사람들이 연구 대상자로 포함되었기 때문일 수 있다. 고위험군일수록 선별검사에 의한 폐암 사망률 감소 효과는 더 크게 나타나는 경향이 있다. 연령, 체질량지수, 폐암의 가족력, 흡연량, 금연 기간, 폐기종 진단 여부에 따라서 폐암 사망 확률 예측 모델을 만들고 NLST 참여 대상자를 그 확률에 따라서 5분위로 나누어 조사하였을 때, 1명의 폐암 사망자를 줄이기 위하여 필요한 검진 대상자의 수는 폐암 사망 확률이 가장 낮은 1분위 군에서 5,276명, 2분위 군에서 531명, 3분위 군에서 415명, 4분위 군에서 171명, 5분위 군에서 161명으로 조사되었다.⁵³⁾

NLST 연구에서 적용된 기준 이외의 위험인자를 가진 대상자들에 대한 선별검사 여부는 아직 객관적 근거가 부족하여 공식적으로 권고할 수 없으나 라돈 피폭, 폐암의 가족력, 만성폐쇄성폐질환(COPD) 또는 폐섬유증(pulmonary fibrosis)에 해당하는 폐질환 병력, 위험한 직업력 또는 암병력, 폐암 완치 후 5년이 경과한 경우 등의 위험 요인을 가진 사람들은 개개인의 특수 상황과 선별검사의 이득, 위해, 비용-효과적 측면을 고려하여 시행 여부를 결정해야 할 것이다. 또한 폐암 선별검사의 대상자를 고위험군에서 중위험군을 확대하였을 때 얻게 되는 선별검사의 이득과 위해 수준에 대한 체계적 연구가 필요하다.

흉부 x선 사진의 장점은 적은 비용으로 쉽게 검사 가능하며 방사선 피폭량이 적은 것이지만 치명적인 단점은 CT에 비하여 작은 병변과 흉곽의 정상적인 구조물에 가려지는 부위의 병변은 발견하기 어렵다는 점이다. 대규모로 시행된 무작위 비교임상시험인 PLCO 연구(N=154,901)와 4개 임상연구의 메타분석(N=81,303) 결과는 흉부 x선 사진이 폐암선별검사로 사용될 수 없다는 근거를 제시하고 있다.³⁰⁾³¹⁾ 과거에 비하여 흉부 x선 사진의 질이 계속 향상되고 있으므로 미래에는 흉부 x선 사진의

선별검사로서의 가치를 재평가할 수도 있으나 현재까지의 연구 결과를 종합하면 흉부 x선 사진은 폐암 선별검사로서 사용할 수 없다.

미국에서 시행된 매년 흉부 x선 촬영을 하고 4개월마다 객담 세포진 검사를 추가하였던 두 임상연구를 통합 분석한 결과는(N=20,426) 객담 세포진 검사를 흉부 방사선 촬영에 추가하여도 폐암 사망률을 의미 있게 감소시키지 못했다(RR, 0.88; 95% 신뢰구간: 0.74-1.05). 그러나 이 연구의 하위분석에서는 편평상피암이면서 흡연량이 상대적으로 많았던 경우에는 폐암 사망률 감소(RR 0.81, 95% 신뢰구간: 0.67-1.00)의 가능성을 제시하였으나 그 이후에 후속 연구로 입증된 바가 없으므로 현재로서는 객담 세포진 검사를 폐암 선별검사로 권고할 수 없다.³²⁾

조기 암 진단을 위한 선별검사로 사용될 수 있는 혈청 종양 표지자는 현재로서 거의 없다. 유일하게 prostate-specific antigen (PSA)이 전립선암의 선별검사로 거론되고 있으나 이 또한 진단적 한계가 있으므로 공식적으로 권고되지 않는다. 현재 폐암에서 흔히 사용되는 종양 표지자로는 CEA, SCC-Ag, Cyfra 21-1가 있고, 소세포폐암인 경우 비소세포폐암보다 NSE가 상승되어 있는 경우가 더 많다. 종양 표지자들의 공통적 문제점은 폐암 진단의 민감도와 특이도가 높지 않고 조기 폐암일수록 그 값이 현저하게 감소된다는 것이다. 다만 이들이 진단 시점에 상승되어 있었다면 환자의 치료 경과, 근치적 치료 후 재발에 대한 추적관찰에 유용하게 사용될 수도 있다.

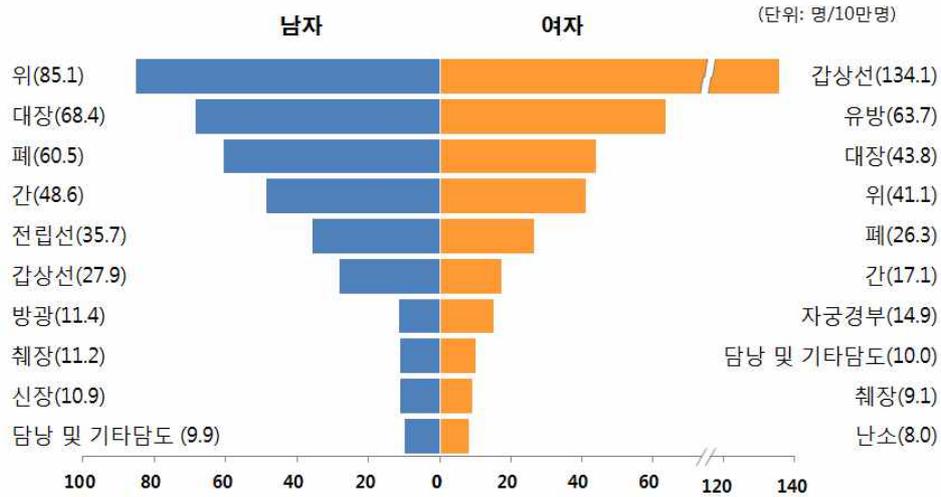
NLST의 연구는 폐암의 고위험군을 대상으로 400명상 이상의 종합병원 이상에서 다학제 진료 가능성이 높은 수준의 병원에서 일반적인 흡연군보다 좀 더 교육을 많이 받고 사회적경제적 수준이 높은 사람에서 잘 조직화된 상황에서 시행한 결과 폐암특이 사망률을 감소시킬 수 있었으므로 폐암검진을 시행하는 기관은 이에 상응하는 수준을 갖추고 있어야 검진에 좋은 결과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 폐암검진에서 발견되는 높은 위양성률을 고려할 때 결절 진단에서 결절의 특징 및 성장에 대한 정보를 얻기 위해서는 최소 16채널 이상의 다중 검출기를 사용할 것을 권고하며 (부록 10,11), 폐결핵 등 육아종성 질환이 호발하는 우리나라에서의 현실을 고려하여 결절의 추적 검사에 대한 가이드라인을 개발하여 불필요한 검사를 감소시킬 수 있도록 해야 할 것이다. 최근 미국영상의학회에서 검진에서 발견된 결절에 대한 판독 및 추적검사 방법으로 Lung-Rads를 제안하였다 (부록 12). 향후 촬영방법 및 촬영의 질관리, 폐 병변의 분류와 추적 검사방침에 대한 교육 프로그램 개발이

필요하며 폐암검진 저선량 흉부CT 판독인증 영상의학과 전문의에 대한 추후 논의가 이루어져야 할 것이다. 또한 수검자에게 저선량 흉부CT에서 발견되는 소견은 폐암이 아닌 결절이 발견될 경우가 있음을 설명하고, 검진의 이득과 위해의 균형은 아직도 확실하지 않음을 설명하고 침습적인 진단이나 치료 과정에서 위험이 있음을 반드시 설명해야 한다. 검진을 시행한다고 폐암에 의한 사망이 없는 것은 아니며 정상 소견으로 판정 받더라도 후에 폐암이 발생할 수 있음을 반드시 설명해야 한다.

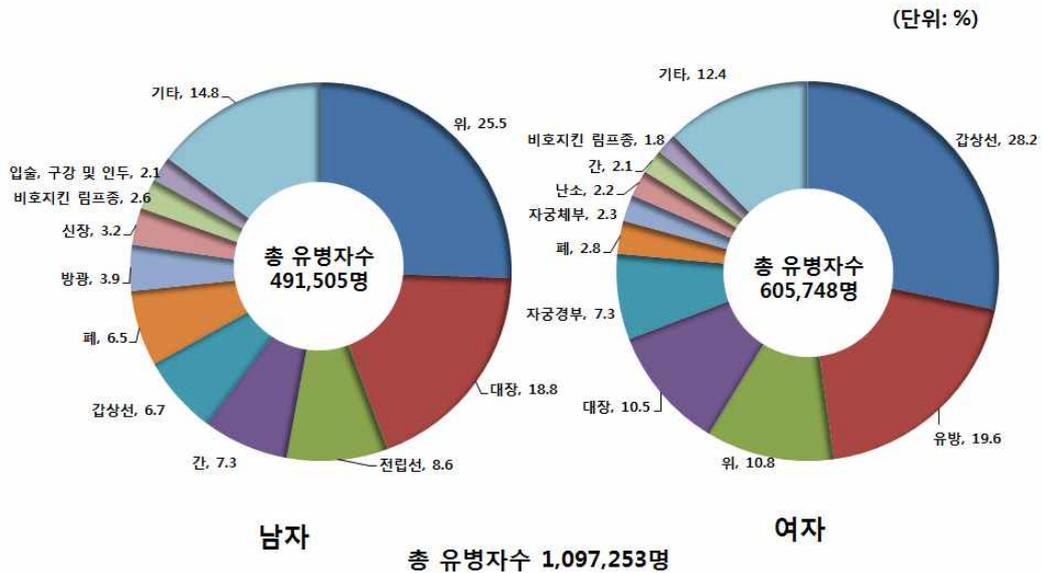
폐암 선별검사의 대상이 되는 고위험군을 규정하는 기준에 의하여 선별검사의 유효성이 결정되며 고위험군 기준은 비용-효과적 문제가 첨예화되는 국가검진사업으로 도입되기 전에 반드시 결정되어야 할 문제이다. NLST에서 채택하였던 연령과 흡연력을 기준으로 한 고위험군의 정의 외에 직업, 환경, 가족력, 과거력 등 폐암 발생의 위험인자를 반영한 폐암 발생 예측 모델을 개발해야 한다. 우리나라에서도 30-80세의 남자 1,324,804명을 대상으로 폐암 발생 위험인자를 조사한 바 있는데, 1일 1갑 이상의 현재 흡연자, 어린 나이에 흡연을 시작한 경우, 저체중, 적은 신체 활동량, 공복시 고혈당이 폐암 발생 위험을 증가시키는 것으로 나타났다.⁵⁴⁾ 결절의 2차원적 측정에 의한 막대한 위양성률은 불필요한 자원의 낭비를 유발하므로 용적배가시간을 가미한 3차원적 측정법 도입이나 혈액 바이오마커를 이용하여 위양성자를 제외하는 방법에 대한 연구가 필요하다. 발견된 양성 결절에 대한 근거 중심적 접근 방법을 다룬 연구는 전무한 실정이며, 이는 비용-효과적 문제에 직접적인 영향을 미치는 것이므로 주요 연구 대상이 될 것이다. 검진 주기를 매년 또는 격년으로 할 것인지, 언제까지 검진을 지속할 지에 대한 연구도 필요하다. 적은 방사선 노출로 양질의 영상을 얻는 기술이 나날이 발전하므로 이를 폐암 선별검사에 도입하는 지속적인 노력과 획득한 영상을 정확히 판독하는 숙련된 전문의를 체계적으로 양성해야 한다. 폐암 선별검사와 별도로 참여자에 대한 금연 교육이 필수적임을 잊지 말아야 한다. 이 보고서는 폐암 선별검사로서 폐암 사망률과 전체 사망률을 감소시킨 NLST 결과를 중요한 근거로 하여 권고안을 마련한 것이지만 현재 유럽을 중심으로 진행 중인 유사 연구의 결과를 면밀히 관찰해야 하며 추후 이들 연구를 메타분석하고 상기한 미지의 사항들에 대한 근거를 창출하는 노력이 있어야 할 것이며 그것들에 기반한 수정된 권고안이 마련되기를 기대한다.

9. 부 록

부록 1. 폐암의 역학

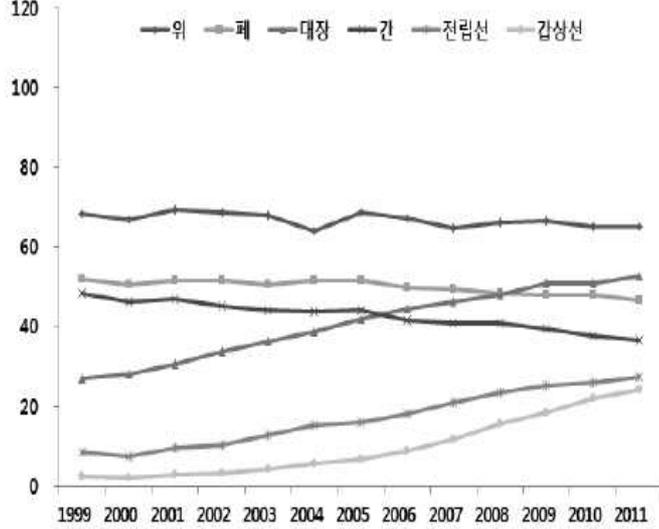


< 성별 10대 암종 조발생률: 2011 >



< 성별 주요 암종 유병자 분율: 2011 >

(단위: 명/10만명)

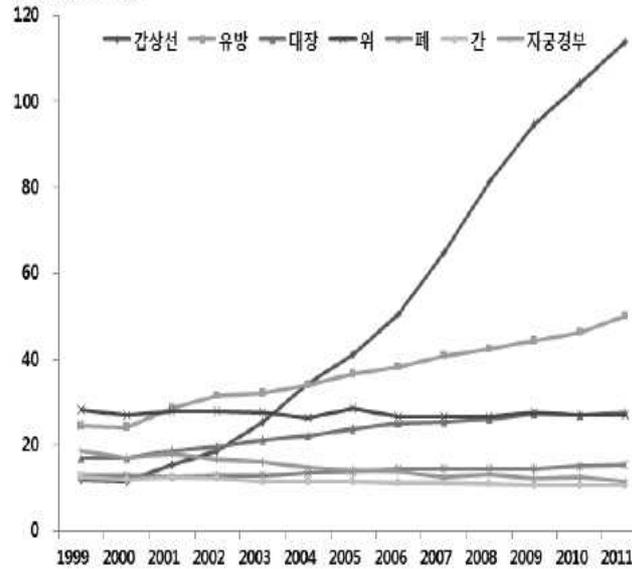


암종	발생연도		연간 변화율 (%)
	1999	2011	
위	68.4	65.0	-0.4 [△]
대장	27.0	52.7	6.1 [*]
폐	51.9	46.7	-0.8 [△]
간	48.5	36.7	-2.1 [△]
전립선	8.5	27.5	12.1 [*]
갑상선	2.3	24.0	25.0 [△]

* P < .05

<폐암의 연령표준화발생률 추이: 남자 >

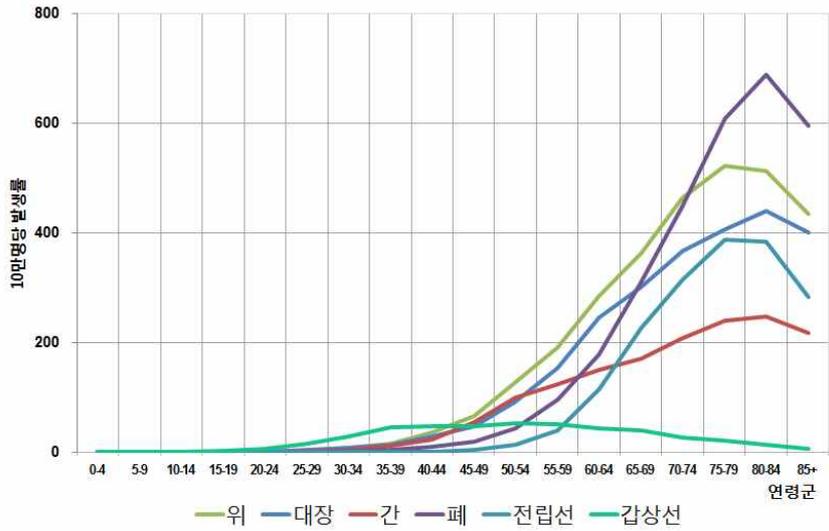
(단위: 명/10만명)



암종	발생연도		연간 변화율 (%)
	1999	2011	
갑상선	11.9	113.8	23.5 [*]
유방	24.5	50.0	6.1 [*]
대장	17.1	27.6	4.5 [△]
위	28.3	26.9	-0.3
폐	12.9	15.5	1.7 [△]
자궁경부	18.6	11.7	-3.9 [△]
간	12.3	10.5	-1.5 [△]

[△] P < .05

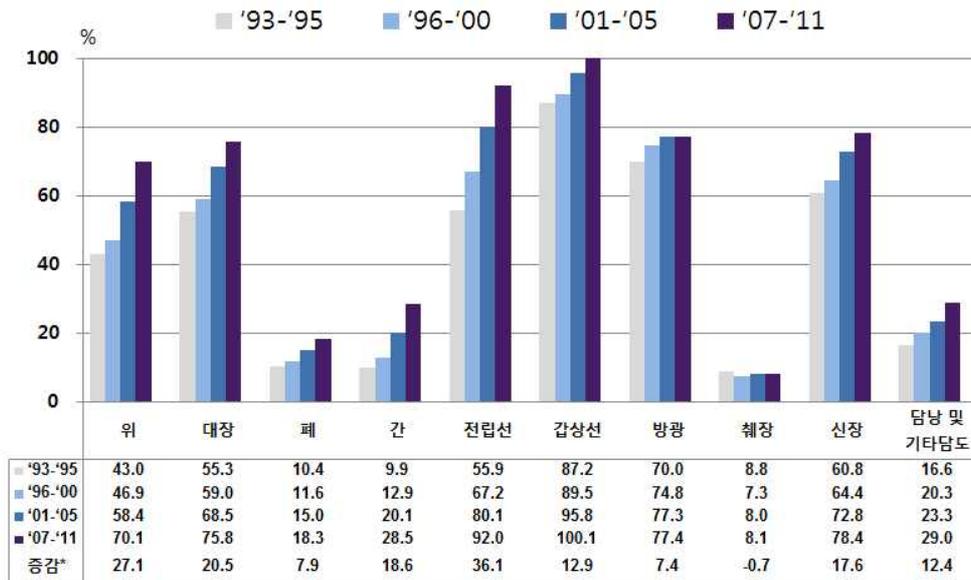
<폐암의 연령표준화발생률 추이: 여자>



< 폐암의 연령군별 발생률: 남자, 2011 >

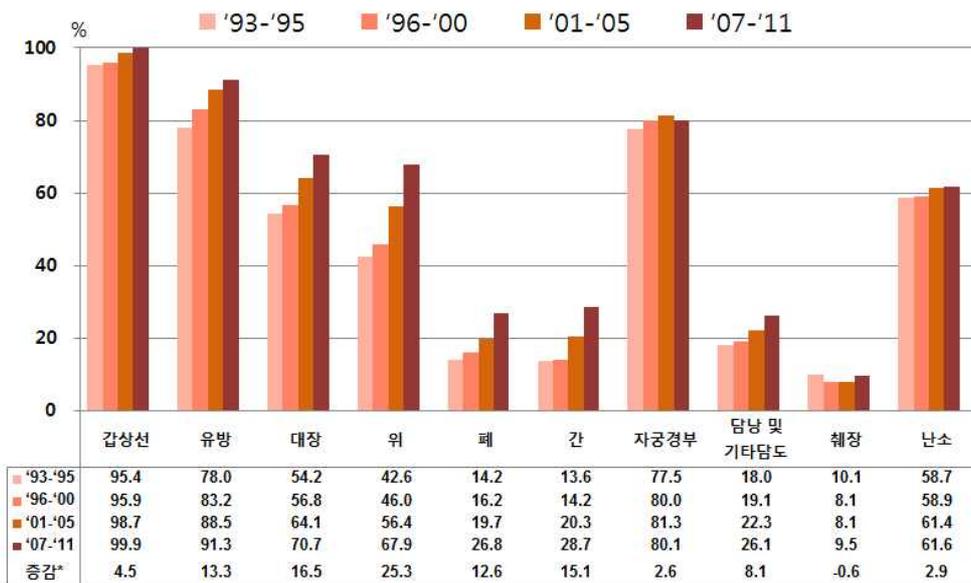


< 폐암의 연령군별 발생률: 여자, 2011 >



* 증감: '93-'95년 대비 '07-'11년 암발생자의 생존율 차이

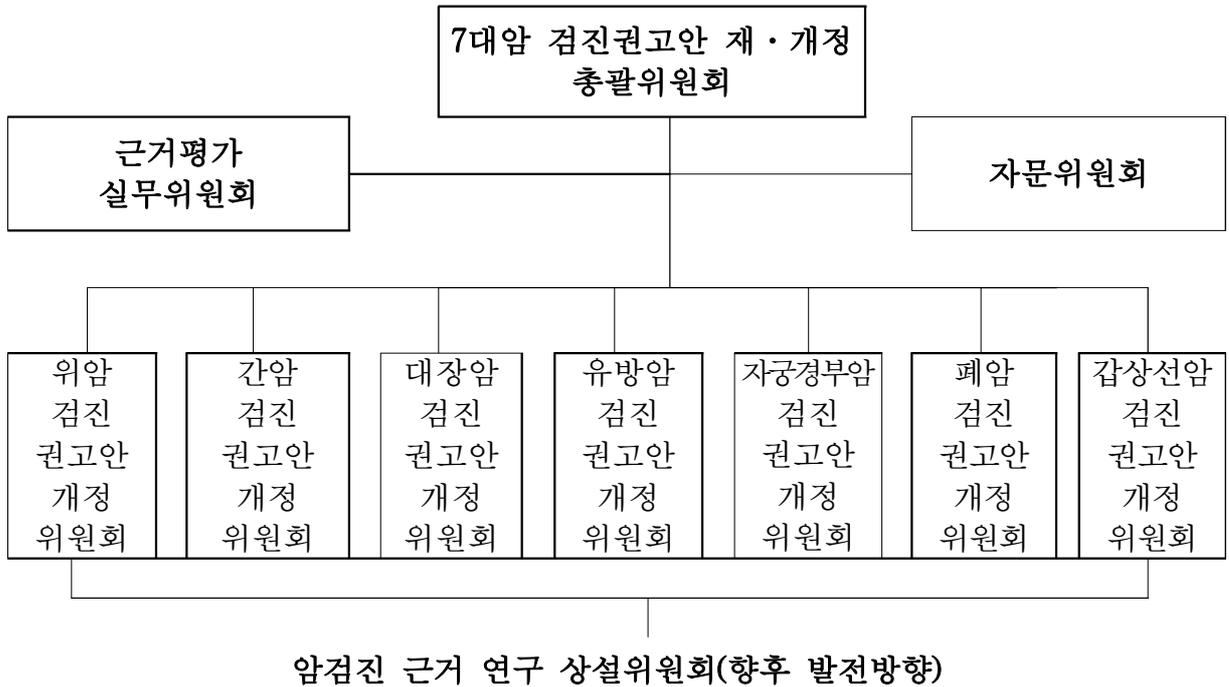
< 폐암의 5년 상대생존율 : 남자, 2011 >



* 증감: '93-'95년 대비 '07-'11년 암발생자의 생존율 차이

< 폐암의 5년 상대생존율 : 여자, 2011 >

부록 2. 국가암검진 권고안 제·개정 위원회 구성



<자문위원회>

	이름	소속 및 전공	비고
위원	이덕형	국립암센터, 예방의학	국가암관리사업본부장
위원	김동익	연세의대, 영상의학	대한의학회 회장
위원	조희숙	강원의대, 의료관리학	대한의학회 임상진료지침부문 정책이사
위원	김열홍	고려의대, 혈액종양내과	대한암학회 학술이사
위원	안윤옥	한국보건의료연구원	보건의료근거연구본부 본부장
위원	김영식	울산의대, 가정의학	대한가정의학회 이사장
위원	박은철	연세의대, 예방의학	연세대학교 의과대학 교수
위원	김 윤	서울의대, 의료관리학	서울대학교 의과대학 교수
위원	김옥주	서울의대, 의료윤리학	서울대학교 의과대학 교수
위원	이태진	서울보건대, 보건경제학	서울대학교 보건대학원 교수

부록 3. 가이드라인 검색어

검색엔진	검색식
PubMed	Lung Cancer Guideline\$2012-present
NGC	Lung Cancer 2012, 2013
USPSTF	Lung Cancer

부록 4. 2012년 이후 발간된 저선량 흉부CT와 사망률을 다룬 무작위 비교임상시험 연구의 최신성 검색 결과

검색엔진	연번	검색식	검색결과
Ovid - Medline Ovid - EMBase 통합	1	exp Lung Neoplasms/	230
	2	exp Mass Screening/	
	3	screen\$.mp.	
	4	((early or earlier or earliest) adj5 (detect\$ or diagnos\$ or discover\$ or find or finding)).mp.	
	5	exp early diagnosis/	
	6	2 or 3 or 4 or 5	
	7	1 and 6	
	8	limit 7 to (english language and humans and yr= "2013-Current")	
	9	randomize controlled trial.pt.	
	10	controlled clinical trial.pt.	
	11	randomized.ab.	
	12	randomly.ab.	
	13	trial.ab.	
	14	groups.ab.	
	15	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	
	16	8 and 15	

부록 5. 2012년 이후 발간된 저선량 흉부CT의 위험을 다룬 최신 문
헌 검색 결과

검색엔진	연번	검색식	검색결과
Ovid - Medline Ovid - EMBase 통합	1	exp Lung Neoplasms/	116
	2	exp Mass Screening/	
	3	screen\$.mp.	
	4	((early or earlier or earliest) adj5 (detect\$ or diagnos\$ or discover\$ or find or finding)).mp.	
	5	exp early diagnosis/	
	6	2 or 3 or 4 or 5	
	7	1 and 6	
	8	limit 7 to (english language and humans and yr= "2013-Current")	
	9	overdiagnos\$.tw.	
	10	hazard\$.tw.	
	11	harm\$.tw.	
	12	radiation exposure.tw.	
	13	9 or 10 or 11 or 12	
	14	8 and 13	

부록 6. 국내문헌 검색 결과

검색엔진	연번	검색식	검색결과
Koreamed	1	lung [ALL] cancer [ALL] screen* [ALL]	198
	2	lung [ALL] cancer [ALL] early [ALL] detection [ALL]	
	3	lung [ALL] cancer [ALL] early [ALL] diagnosis [ALL]	

검색엔진	연번	검색식	검색결과
KISS	1	폐암 and 선별	52
	2	폐암 and 검진	
	3	폐암 and 조기 발견	
	4	폐암 and 조기 진단	
	5	lung cancer screen	
	6	lung cancer early detection	
	7	lung cancer early diagnosis	

검색엔진	연번	검색식	검색결과
NDSL	1	(폐암 and (선별 or 검진 or 조기발견))	92
	2	((lung cancer) and screening)	

검색엔진	검색식	검색결과
Pubmed	((("screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields])) AND ((korea) OR korean)) AND lung cancer	238

부록 7. 권고안 핵심질문 요약

NCCN, draft

선별검사의 이득

1) 사망률

① 폐암 특이 사망률(Lung cancer sepcific mortality)

- 저선량 흉부CT는 chset X-ray에 비해 폐암 특이 사망률 (Lung cancer sepcific mortality)을 유의하게 20% 감소 시킴 (95% CI, 6.8-26.7; P = 0.004)
- 현재 임상에서 chset X-ray를 폐암검진으로 적용하고 있지 않다는 점을 고려하면 감소정도는 더 커질 것으로 기대됨
- 2년 초과하여 (3년 이상) 매년 폐암검진을 한다면 사망률 감소는 20% 이상이 될 것으로 기대됨
- NY-ELCAP에서는 screening cohort에서 폐암사망률이 40~60% 감소할 것으로 기대함

② 전체 사망률 (all-cause mortality)

- 저선량 흉부CT는 chset X-ray에 비해 전체 사망률 (all-cause mortality)을 유의하게 7% 감소시킴 (95% CI, 1.2-13.6; P = 0.02)
- 그러나 폐암 사망률을 제외한다면 유의성은 사라짐

2) 병기의 변화

① NLST

	IA	IIIB	IV
저선량 흉부CT	40%	12%	22%
CXR	21%	13%	36%

② Other study(with multiple years of follow-up): 65~85%에서 stage I 폐암 발견

	<p>3) 폐암 치료를 위한 Pneumonectomy 감소</p> <ul style="list-style-type: none"> - 저선량 흉부CT를 이용한 폐암검진 그룹의 1%에서 시행 - 증상이 있는 사람의 20~30%에서 시행 <p>4) 금연에 대한 효과</p> <ul style="list-style-type: none"> - 폐암검진이 금연율을 높이는 것으로 제시됨 - 그러나 이는 검진(결과)와는 무관하고, 검진 관련 임상시험에 참가한 참가자들이 건강에 관심이 많기 때문으로 기대됨 <p>5) 삶의 질 (NELSON)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 단기간으로는 저선량 흉부CT를 받은 사람들의 distress가 증가하나 음성이라는 결과를 받은 후에는 relief가 됨 - 2년 추적 결과, 폐암검진은 삶의 질에 부정적인 영향을 미치지 않음
<p>선별검사의 위해</p>	<p>1) 위양성</p> <p>Lung cancer screening studies (which have included only high-risk populations) have found a high rate of noncalcified nodules larger than 4 mm on LDCT screening, with false-positive rates ranging from 10% to 43%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - The cumulative risk of a false-positive result was 33% for a person undergoing lung cancer screening with 2 sequential annual examinations. - 불필요한 침습적 진단법 시행 : Approximately 7% of individuals with a false-positive result will undergo an invasive procedure (typically bronchoscopy) - the rate of major complications after an invasive procedure was very low (only 0.06%) after workup for a false-positive result in the CT screening group <p>2) 위음성</p>

	<p>3) 방사선 피폭</p> <ul style="list-style-type: none"> - 저선량 흉부 CT 를 이용하였을 때 평균 방사선 노출량은 1.4 mSv (SD, 0.5 mSv) (conventional CT: 7 mSv, CXR 보다는 10 배 이상 높음) - Radiation에 대한 과다노출: 미국 50~75세의 all current and former smokers 중 50%가 annual 저선량 흉부CT를 받았을 때 폐암이 1.8% 증가 - 저선량 흉부CT의 방사선 노출이 적지만 검진권고안을 개발할 때는 장기간의 노출을 고려해야 함 (특히 검진주기/횟수를 정할 때) - <p>4) 피검자의 삶의 질의 변화</p> <p>Recent data from the NELSON trial suggest that lung screening did not adversely affect quality of life. False-positive and indeterminate results may decrease quality of life because of mental anguish and additional testing.</p> <p>5) 비용 증가</p> <ul style="list-style-type: none"> - the number of high-risk individuals eligible for lung cancer screening at approximately 7 million (using NLST data), the annual cost in the United States would be about \$2.1 billion - In NLST, 24.2% of the LDCT scans were positive screens, but true-positive rate was only 3.6% at baseline screening (96.4% of false positive rate). - the economic effect of false-positive cancer screening results was estimated to be at least \$1000 per incident. (conservative estimate of the costs of workup after 1year for only the false-positive results would be \$1.63 billion)
<p>선별검사의 권고대상</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Age 55-74 y and ≥ 30 pack-year history of smoking and smoking cessation < 15 y (category 1) 2) Age ≥ 50 y and ≥ 20 pack-year history of smoking and one additional risk factor (category 2B)

	<ul style="list-style-type: none"> - radon exposure - occupational exposure - cancer history (폐암, lymphoma, 두경부암, 흡연관련 암) - family history of lung cancer - disease history (COPD or pulmonary fibrosis) - second hand smoke는 미포함
선별검사의 비권고대상	<p>1) Moderate risk: Age ≥ 50 y and ≥ 20 pack-year history of smoking or secondhand smoke exposure. No additional risk factors</p> <p>2) Low risk: Age < 50 y and/or < 20 pack-year history of smoking</p>
선별검사의 주기 및 지속	<p>1) 주기: Annual screening is recommended for these high-risk individuals</p> <p>2) 지속기간 : until they are 74 years of age based on the NLST</p>
선별검사로서의 CXR 사용	Chest radiographs are not currently recommended for lung cancer screening as standard practice
시행기관의 요건	<p>1) 저선량 흉부CT 촬영 장비의 조건과 질관리</p> <p>A detector collimation of 1.5 mm or less is necessary for optimal use of 3-dimensional applications. For accurate nodule volumetric analysis, some radiologists feel that a detector collimation of 1 mm or less is needed. Measurement and evaluation of small nodules are more accurate and consistent on 1-mm thick images compared with 5-mm images. There may be a similar but less-pronounced benefit in evaluating nodules on 1-mm reconstructed images after detecting them on 2.5- to 3.0-mm thick slices. Because slice thickness, reconstruction algorithms, and postprocessing filters affect nodule size measurement, the same technical parameters should be used for each screening LDCT. (Table 2)</p>

	<p>2) 저선량 흉부CT 판독의사의 자격 NC</p> <p>3) 선별검사 시행 의료기관의 요건 NC</p> <p>4) 기타: As policies for implementing lung screening programs are designed, a focus on multidisciplinary programs (incorporating primary care doctors, pulmonologists, radiologists, thoracic surgeons, medical oncologists, and pathologists) will be helpful to optimize decision making and minimize interventions for patients with benign lung disease.</p>
--	--

ACS, 2013

선별검사의 이득	<p>Screening with LDCT has been shown to substantially reduce the risk of dying from lung cancer.</p> <p>1) 검진군의 폐암 특이도 사망률 변화 20% difference in the lung cancer death rate between the LDCT arm and the CXR arm (rate ratio [RR], 0.80; 95% confidence interval [95% CI], 0.73-0.93)</p> <p>2) 검진군의 전체 사망률 변화 6.7% reduction in deaths from any cause (RR, 0.93; 95% CI, 0.86-0.99), of which a large fraction was due to fewer deaths from lung cancer</p> <p>3) 검진에 의한 폐암발견 비율과 당시 병기의 변화 NC</p> <p>4) 검진이 금연에 미치는 효과</p>
-----------------	--

	<p>There also appears to be little supporting evidence that simply undergoing CT screening affects quitting rates</p>
<p>선별검사의 위해</p>	<p>1) 위양성</p> <ul style="list-style-type: none"> - There is a significant chance of a false-positive result, which will require additional periodic testing and, in some instances, an invasive procedure to determine whether or not an abnormality is lung cancer or some non-lung cancer-related incidental finding. - Fewer than 1 in 1000 patients with a false-positive result experience a major complication resulting from a diagnostic workup. - Death within 60 days of a diagnostic evaluation has been documented, but is rare and most often occurs in patients with lung cancer. <p>2) 방사선 피폭</p> <p>While there is agreement that there are possible harms of radiation associated with repeated screening examinations and subsequent higher-resolution diagnostic examinations, these risks are not precisely quantifiable</p> <p>3) 불필요한 침습적 진단법 시행</p> <ul style="list-style-type: none"> - The rate of invasive procedures among participants with abnormal imaging results who ultimately were determined not to have lung cancer was low: only 2.7% - Although the risk of death in the noncancer patients was low (0.024%), the potential for serious adverse events associated with positive LDCT examinations must be discussed with patients considering undergoing screening

	<p>4) 진단과정 중 주요 합병증</p> <p>the risk of death and major complications associated with any diagnostic evaluation for benign findings was 4.1 and 4.5 per 10,000, respectively</p>
선별검사의 권고대상	patients aged 55 years to 74 years who have at least a 30pack-year smoking history, currently smoke, or have quit within the past 15 years, and who are in relatively good health
선별검사의 비권고대상	<ul style="list-style-type: none"> - Clinicians should not discuss lung cancer screening with LDCT with patients who do not meet the above criteria. - Subgroup analysis to determine whether or not the benefit of screening varied by age and smoking history is not yet available
선별검사의 주기 및 지속	<p>1) 주기</p> <p>Adults who choose to be screened should follow the NLST protocol of annual LDCT screening</p> <p>2) 지속기간</p> <p>until they reach age 74 years</p>
선별검사로서의 CXR 사용	CXR should not be used for cancer screening.
시행기관의 요건	<p>1) 저선량 흉부CT촬영 장비의 조건과 질관리</p> <p>NC</p> <p>2) 저선량 흉부CT 판독의사의 자격</p> <p>NC</p> <p>3) 선별검사 시행 의료기관의 요건</p> <p>The NLST established quality parameters for the study: 1) minimum equipment standards; 2) a standard screening</p>

	<p>protocol, with acquisition variables designed to insure a low-dose examination; and 3) radiologists and technologists completed training in image acquisition and interpretation</p> <p>4) 기타</p> <p>organized screening program at an institution with expertise in LDCT screening, with access to a multidisciplinary team skilled in the evaluation, diagnosis, and treatment of abnormal lung lesions.</p>
--	---

국내-2012 흉부영상의학회 지침

선별검사의 이득	<p>NLST: 폐암 특이 사망률을 20% 감소</p> <p>CXR, sputum RCTs: 사망률 감소를 보여주지 못함</p>
선별검사의 위해	<p>1) 방사선 피복</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50세의 여성흡연자가 75세까지 매년 저선량 흉부CT 시행할 경우 방사선에 의한 폐암 발생 위험 0.85% vs 방사선조사 외의 요인에 의해 발생하는 폐암 발생 위험 17% - 미국의 연구: 50-75세 사이의 전체 흡연자가 저선량 흉부CT를 이용하여 매년 폐암검진을 시행한다면, 방사선조사로 인해 추가적으로 발생하는 폐암의 발생은 1.8% (0.5%~5.5%) - 저선량 흉부CT를 이용한 폐암검진이 5% 이상의 사망률 감소를 가져올 수 있다면 방사선조사의 위험을 상회 (저선량 흉부CT가 고위험군에서 20%의 사망률 감소를 보이기 때문에 방사선 조사의 위험을 상회하는 임상적 유용성 있음)
선별검사의 권고대상	<ul style="list-style-type: none"> - 55~74세 - 30년갑 이상 흡연력 - 현재 흡연 or 금연 15년 미만

	- 완치가 불가능하거나 기대여명 제한하는 동반질환이 있으면 권고하지 않음
선별검사의 비권고대상	- 55세 미만, 74세 초과 연령 - 30년갑 미만의 흡연력 - 흡연을 중단한지 15년 이상의 이전 흡연자 - 완치가 불가능하거나 기대여명을 제한하는 동반질환이 있는 사람
선별검사의 주기 및 지속	1) 주기:매년 2) 지속기간 : 지속기간에 대한 근거 없음
선별검사로서의 CXR 사용	해당내용 없음
시행기관의 요건	1) 저선량 흉부CT촬영 장비의 조건과 질관리 최소 4중 검출기 이상 Table 6 , Table 7,8,9 절편두께(5mm이하)에 따른 저선량 흉부CT 정도관리 평가기준 필요 2) 저선량 흉부CT 판독의사의 자격 3년간 최소 300건 이상의 흉부 CT와 연간 최소 200 개 이상의 흉부 X-선 촬영을 감독하고 판독한 경력 영상의학과 전문의 저선량 흉부CT에 관한 개인교습 3) 선별검사 시행 의료기관의 요건 NLST 기준 400병상 이상의 대학병원 Multidisciplinary

USPSTF, draft

선별검사의 이득

1) 검진군의 폐암 특이 사망률 변화

- NLST: 0.80 (0.73-0.93)
- DANTE : 0.83 (0.45-1.54)
- DLCST: 1.37 (0.63-2.97)
- MILD: 1.99 (0.80-4.96)

2) 검진군의 전체 사망률의 변화

- NNS: 0.93 (0.86-0.99)
- DANTE: 0.85 (0.56-1.27)
- DLCST : 1.46 (0.99-2.15)
- MILD: 1.80 (1.03-3.13)

3) 검진에 의한 폐암 발견 비율과 발견 당시 병기의 변화

- Modeling evidence suggests that an annual screening program starting at age 55 years and ending at age 80 years (among current or former smokers with a 30 pack-year smoking history and <15 years since quitting) resulted in approximately 50% of lung cancer cases detected at an early stage

4) 검진이 금연에 미치는 효과

- No differences in smoking cessation rates, relapse rates, or intensity

선별검사의 위해	<p>1) 방사선 피복</p> <ul style="list-style-type: none"> - 저선량 흉부CT 0.6~1.5mSv - Cumulative exposure, 6~7mSv - Screen 시작 나이와 scan 횟수와 연관 - Estimated radiation induced lung cancer death < 1% <p>2) 위양성 및 추적검사</p> <ul style="list-style-type: none"> - Positive result: 9.2~51.0% (Subsequent screening에서는 낮아짐) - PPV: 2.2~36.0% (Subsequent screening: 4~42%) - 불필요한 침습적 진단법 시행 및 주요 합병증 (NLST) 																							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">저선량 흉부CT</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">CXR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Needle biopsy</td> <td style="text-align: center;">99</td> <td style="text-align: center;">53</td> </tr> <tr> <td>Bronchoscopy</td> <td style="text-align: center;">303</td> <td style="text-align: center;">92</td> </tr> <tr> <td>Surgery</td> <td style="text-align: center;">673</td> <td style="text-align: center;">234</td> </tr> <tr> <td>at least one complication occur in ass</td> <td style="text-align: center;">245</td> <td style="text-align: center;">81</td> </tr> <tr> <td>Maj complication</td> <td style="text-align: center;">73</td> <td style="text-align: center;">23</td> </tr> <tr> <td>Maj complication (W/O lung cancer)</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>Death within 60 days of an invasive procedure (all with lung cancer)</td> <td style="text-align: center;">16</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> </tbody> </table>		저선량 흉부CT	CXR	Needle biopsy	99	53	Bronchoscopy	303	92	Surgery	673	234	at least one complication occur in ass	245	81	Maj complication	73	23	Maj complication (W/O lung cancer)	12	4	Death within 60 days of an invasive procedure (all with lung cancer)	16
	저선량 흉부CT	CXR																						
Needle biopsy	99	53																						
Bronchoscopy	303	92																						
Surgery	673	234																						
at least one complication occur in ass	245	81																						
Maj complication	73	23																						
Maj complication (W/O lung cancer)	12	4																						
Death within 60 days of an invasive procedure (all with lung cancer)	16	10																						

3) 진단과정 중 주요 합병증

Of the 17,053 positive tests evaluated, there were approximately 61 complications and six deaths after a diagnostic procedure

4) 위음성

0~20% - false reassurance not evaluated

5) 과진단

- more than 119 cases of LC among 26722 participants in the LDCT group
- fewer late-stage cases of lung cancer in the LDCT group than in the chest radiography group
- By CISNET Model : 9.5~11.9%
- 25% were slow-growing or indolent (based on volume doubling time), thus possibly indicating a degree of overdiagnosis with LDCT
- Estimated over diagnosis : 4%

6) 피검자의 심리적 변화(또는 삶의 질의 변화?)

- Did not affect overall health-related QOL
- No long-term difference in anxiety / increase short-term anxiety among positive or indeterminate results

7) Incidental finding과 관련된 harm은 증거 부족

선별검사의 권고대상	healthy persons with a 30 pack-year or more history of smoking who are ages 55 to 79 years and have smoked within the past 15 years
선별검사의 비권고대상	No trials evaluated persons at low or average risk, no report by sex or race or ethnicity Lack current evidence
선별검사의 주기 및 지속	1) 주기 - annual screening strategies between the ages of 55 and 80 years 2) 지속기간 The highlighted program—screening current or former smokers ages 55 to 79 years with a 30 pack-year or more smoking history and discontinuing screening (or not starting) after 15 years of smoking abstinence
선별검사로서의 CXR 사용	-
시행기관의 요건	-

AATS, 2012

선별검사의 이득	<p>1) 검진군의 폐암 특이 사망률의 변화 NLST 결과: 20% 감소 (within the first 3 years of screening)</p> <p>2) 검진에 의한 폐암 발견 비율과 발견당시의 병기의 변화 (저선량 흉부CT arm) 1yr :Stage I 63%/IIIB,IV 21% End (3 years active screening plus 4 years of follow-up only): Stage I 50%/IIIB,IV 33%</p>
선별검사의 위해	-
선별검사의 권고대상	<ul style="list-style-type: none"> - age 55-79 years for smokers and former smokers with a 30 pack year history of smoking - Lung cancer survival - Age ≥ 50 ≥ 20 pack year smoking and added risk $\geq 5\%$ of developing lung cancer within 5 years (COPE: FEV1<70%, 환경/직업적 요인, 기암 또는 방사선 치료, 유전적/가족적 과거력)
선별검사의 비권고대상	Individuals for whom adequate treatment cannot be offered because of comorbidity or functional status, regardless of age, should not undergo screening.
선별검사의 주기 및 지속	<p>1) 주기: 매년</p> <p>2) 지속기간: 79세까지</p>
선별검사로서의 CXR 사용	CXR alone should not be used as a screening tool
시행기관의 요건	-

ACCP & ATS, 2013

선별검사의 이득	<p>1) 폐암 특이 사망률의 변화</p> <ul style="list-style-type: none"> - CXR + sputum RCTs, CXR study: 유의한 결과를 보이지 않음 - 저선량 흉부CT: <ul style="list-style-type: none"> NLST: 20% 감소, (RR, 0.80; 95% CI, 0.73-0.93; P=0.004) DANTE, DLCST: 유의한 결과를 보이지 않음 (DANTE: RR, 0.97; 95% CI, 0.71-1.32; P=0.83) (DLCST:RR, 1.15; 95% CI, 0.83-1.61; P=0.06) <p>2) 검진에 의한 폐암 발견 비율과 발견 당시 병기의 변화</p> <ul style="list-style-type: none"> - PLCO- CXR vs control: advanced stage에 차이 없음 						
선별검사의 위해	<p>1) 방사선 피복</p> <p>NLST LDCT: 1.5mSv à 8mSv Average background in US: 3-4 mSv 다른 연구 6.2~6.8mSv à 20~22mSv for 4 years 의료영상 위험 <50mSv for single, 100mSv for multiple Estimated radiation induced cancer in NLST: 1 cancer death/2,500 (10~20년후)</p> <p>2) 불필요한 침습적 진단법 시행과 주요 합병증</p> <p>The rate of invasive procedures : low, 1~4% 약 25% (0~45%)의 invasive procedure는 benign disease에서 시행됨</p> <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 25%; text-align: center;">저선량 흉부CT</th> <th style="width: 25%; text-align: center;">CXR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>deaths within 2 months of a diagnostic</td> <td style="text-align: center;">8/10000</td> <td style="text-align: center;">5/10000</td> </tr> </tbody> </table>		저선량 흉부CT	CXR	deaths within 2 months of a diagnostic	8/10000	5/10000
	저선량 흉부CT	CXR					
deaths within 2 months of a diagnostic	8/10000	5/10000					

	<p>evaluation of a detected finding</p> <hr/> <p>deaths within 2 months of a only imagng 1.9/10000 1.5/10000</p> <hr/> <p>diagnostic evaluation</p> <hr/> <p>Benign에서만 보면 Death vs major 저선량 흉부CT 4.1, 4.5 CXR 1.1, 1.5 US data에 의하면 이런 환자 중 1.5~4%가 사망할 수 있음. NLST: Resection에 의한 사망은 <1% vs (3~5%) 3) 과진단 retrospective하게 볼 때 유용. 예후를 예측할 때는 little practical application 4) 위양성 - Nodule detection rate: 20% (RCTs: 3~30%, cohorts: 5~51%) - Benign nodules: >90% (False positive)</p>
선별검사의 권고대상	- For smokers and former smokers who are age 55 to 74 and who have smoked for 30 pack-years or more and either continue to smoke or have quit within the past 15 years
선별검사의 비권고대상	- individuals who have accumulated fewer than 30 pack-years of smoking or are either younger than age 55 or older than 74 - individuals who quit smoking more than 15 years ago - individuals with severe comorbidities that would preclude potentially curative treatment and/or limit life expectancy
선별검사의 주기 및 지속	1) 주기: Annual screening 2) 지속기간: Not known

<p>선별검사로서의 CXR 사용</p>	<p>In patients at risk for developing lung cancer, screening for lung cancer with chest radiograph (CXR) once or at regular intervals is not recommended (Grade 1A)</p>
<p>시행기관의 요건</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Screening should be conducted in a center similar to those where the National Lung Screening Trial was conducted, with multidisciplinary coordinated care and a comprehensive process for screening, image interpretation, management of findings, and evaluation and treatment of potential cancers - good quality screening program include the availability of major VATS

부록 8. 선별검사 위해의 근거표

1) 위양성

위양성				
출처	연구설계	연구목적 및 연구대상자	연구내용	
Horeweg (2014)	무작위 비교임상시험	Nelson trial	[NELSON trial] -screeningpositive:5mm이상, doubling time 400일 미만 -참여자: 15,822명 (저선량 흉부CT-7,583명 No screening-7,909명) -저선량 흉부CT군에서 양성자: 458명 (6%) -저선량 흉부CT군에서 폐암 진단: 200명 (2.6%) -truepositive:42%(458명 중 200명) -Falsepositive:59.4%(458명 중 293명) -f/u:5.5년	
Saghir (2011)	무작위 비교임상시험	* Danish Lung Cancer Screening Trial *과거 흡연력 또는 현재 흡연하고 있는 남녀 4104명 대상	* 중재군: 5년간 LSCT screening *재검사인 경우: Nodules 사이즈: 악성이 아닌 5 ~ 15 mm *진단검사 의뢰 -Growing nodules: 25% 이상 증가 -Volumedoublingtime: 400일 이하 -nodules 15mm 이상 *대조군: no screening-폐암진단은 임상연구 이외에 별도로 시행가능함 *폐암발견율: 기저시점-0.83%; 새롭게 발견율-0.67% --> 전반적인 발견율: 0.70% (9800명 중 69명) *진단 위양성률: 기저시점-7.9%; 2라운드-34 (1.7%), 3라운드-39 (2.0%), 4라운드-32 (1.6%), 5라운드- 35 (1.9%).	
Aberle (2011)	무작위 비교임상시험	* The National Lung Screening Trial (NLST) *등록기간: 2002년 8월~2004년 4월 *등록대상자: 미국 33개	* 중재군: 저선량 흉부CT- 26,722명 *대조군: chest radiography- 26,732명 *선별검사 순응률: 90% 이상 *선별검사 양성률: 24.2% (저선량 흉부CT) vs. 6.9% (CXR) *선별검사 양성자 중 96.4% (저선량 흉부CT) 94.5% (CXR)이 위양성이었음	

병원에서 폐암 고위험군 등록

즉, 저선량 흉부CT의 경우 24.2% 중 23.3%가 위양성이었고, CXR의 경우 6.9% 중 6.5%가 위양성이었음

Gohagan (2004)	무작위 비교임상시험	* Lung Screening Study (LSS) * 무증상 폐암 고위험군 * 2000년에 3,318명의 heavy or long-term smoker 중 PLCO에 참여하지 않는 사람등록	* 중재군: 저선량 흉부CT-1,660명 * 대조군: CXR-1,658명 * 선별검사 수검율: 저선량 흉부CT (96%) vs. CXR (93%) * 선별검사 양성률: 저선량 흉부CT (20.5%) vs. CXR (9.8%) * 폐암진단: 저선량 흉부CT (30명) vs. CXR (7명) * 높은 위양성률은 선별검사 비용과 진단 후에 발생할 수 있는 합병증, 정서적 스트레스 등 부담이 생기게 된다.
van Klaveren (2009)	무작위 비교임상시험	* 7557명	* noncalcified nodule 평가: volume or volume-doubling time * Growth의 정의: 2번 scan 해서 용적이 적어도 25% 이상 증가했을 때 * 음성판단: 결절 용적이 50 mm ³ 일 경우 음성으로 판단 * 3라운드 선별검사 실시 대상 - 용적이 50-500 mm ³ 이었으나 3개월 동안 성장을 보이지 않은 경우 - 용적배가시간 (volume-doubling time)이 400일 이상인 경우 * 선별검사 양성률: 2.6%-첫번째 검사, 1.8%-두번째 검사 * 민감도: 94.6% (95% CI: 86.5~98.0) * NPV: 99.9%(95%CI,99.9to100.0) * 선별검사 음성 판정을 받은 7361명 중 20명이 2년 추적관찰에서 폐암발견됨
Croswell (2012)	무작위 비교임상시험	* 대상자: 연간 30갑이상의 담배를 피우는 55-74세의 현재 혹은 과거 흡연자: 3190명	* False-positive 정의: 선별검사 양성인 있으나 음성판정을 받았거나 12개월 이상 추적관찰에서 폐암 진단을 받지 않은 경우 * 2라운드 선별검사 결과를 평가에서 적어도 1번이상 위양성인 경우 - 저선량 흉부CT군: 21% (95% CI, 19% to 23%) after 1 screening 33% (CI, 31% to 35%) after 2 - CXR: 9%(CI,8%to11%)/15%(CI,13%to16%) * 저선량 흉부CT군에서는 총 7%의 참여자가 위양성으로 판명 * CXR군에서는 4%가 위양성으로 판명
Menezes (2009)	cohort	* 50세 이상의 적어도 연간 10갑 이상 흡연력이 있고 일반적으로 건강한 성인 3352명 등록	* 양성판정: 적어도 1개 이상의 5mm 이상 크기의 non-calcified nodule 또는 8mm 이상의 non-solid nodule이 발견될 경우 * 기저시점 선별검사 결과 - 3352명 중 600 (18%)이 양성판정 - 82명은 진단검사 의뢰됨 - 62명이 폐암 진단

Swensen (2005)	cohort	* 대상자: 연간 20갑 이상 흡연하는 50세 이상 폐암 고위험군 1520명	* 매해 5년간 CT 선별검사 결과 _1520명 중 1118명 (74%)에서 3356개의 uncalcified lung nodules이 발견됨 _폐암진단은 68 명 (31 initial, 34 subsequent, 3 interval cancers) *위양성률: 관찰이나 수술을 통해 uncalcified lung nodules이 benign으로 된 경우로 정의 했을 때 위양성의 범위는 92.4% to 96.0% (Table 1) *적어도 1번 이상 위양성: 69% *결론: 저선량 흉부CT 선별검사는 폐암으로 인한 사망률을 감소시킨다는 가능성을 지 지하지 않고 높은 위양성과 과진단 때문에 이득 보다는 위해가 큰 것으로 보인다.
TSUSHIMA (2008)	cohort		* 저선량 흉부CT 선별검사 결과: 275 결절이 발견됨 _84명은 positive _99명은 semi-positive _13명은 benign _결절이 양성으로 분류될 민감도와 특이도는 100% / 97% _폐암진단의 민감도와 특이도는 87.5% / 91.7%
Henschke (2004)	cohort	*[Early Lung Cancer Action Projects (ELCAP) I and II] *대상자: 60세 이상, 연간 10갑이상 흡연했던 사람	*1968명을 대상으로 매해마다 선별검사 수행* CT에서 양성일 경우 진단검사 수행 *CTscreeningpositive _베이스라인: 12% (95%CI: 11-14%) _반복검사: 6% (95%CI: 5-6%) *stageI _베이스라인: 95% (95%CI: 88-99%) _반복검사: 93% (95%CI: 77-99%)
Toyoda (2008)	cohort	*일본 오사카 40세 이상 성인 중 20갑 이상 흡연하거나 객담검사(혈성담 (haemosputum)이 발견된 경우 저선량 흉부CT 또는 CXR	* 총 13,381명 중 _low-doseCTscreening:7183명 _chestX-rayscreening:36,085명 *Detectionmethod를 이용하여 민감도와 특이도 측정 _저선량 흉부CT의 민감도와 특이도: 88.9%, 92.6% _CXR의 민감도와 특이도: 78.3%, 97.0% *Incidence를 이용하여 민감도측정 _저선량 흉부CT:79.5%vs.chestX-ray:86.5% *저선량 흉부CT의 민감도와 특이도를 전통적인 방법과 비교해 보았을 때,

_detection방법으로 측정할 경우 민감도는 더 높았고 특이도는 더 낮았다.
 _incidence방법으로 측정했을 경우 민감도가 더 높지 않았다.
 _그래서 overdiagnosis의 잠재적인 위험이 있을 것으로 여겨진다.

Veronesi (2008)	cohort	* Cosmos single-center screening trial *5201명 고위험군을 대상으로 저선량 흉부CT수행	* Nodule의 크기가 5mm 미만일 경우 1년 뒤 저선량 흉부CT 수행 *Nodule의 크기가 5-8mm 일 경우 3-6개월 뒤 수행 *8mm이상일 경우 PET-CT수행 *2754명 (53%) 1개 이상 non-calificed nodule 발견됨 *106명 lung biopsy 수행 --> 92명이 암으로 진단 --> 66%가 stage I *15명 (14%)이 surgical biopsy에서 benign <--False positive
Becker (2012)	무작위 비교임상시험	* 4052명 heavy smoker가 5년 저선량 흉부CT follow-up 추적관찰 연구에 등록됨	* 저선량 흉부CT 군: 2,029명 _1,488명 negative _540명 suspicious screens with early recalls (early recall rate 26.6 %) _31명 biopsies (biopsy rate 1.5 %) _22명 confirmed lung cancers (detection rate 1.1 %) _Amongthelungcancers:15명 adenocarcinomas/3명 squamous cell carcinomas/1명 small-cell lung cancer/3명 others _18명: stage I/ 1명: stage II /3명 stage III

2) 과진단

과진단			
출처	연구설계	연구목적 및 연구대상자	연구내용
Infante (2009)	무작위 비교 임상시험	DANTE Trial *2,472명 등록 (저선량 흉부CT, 1,276; control, 1,196) *medianfollow-up=33months	* 폐암발견: 60명 (4.7%) 저선량 흉부CT군 vs. 34명 (2.8%) control군 (P=0.016) *Resectabilityrates:두군이 비슷 *stageI발견율: 저선량 흉부CT 54% vs. 대조군 34% (P=0.06) *advancedlungcancer:두군이 비슷 *폐암으로 인한 사망-저선량 흉부CT군: 20명 (1.6%) vs. control군 20명 (1.7%) *다른 이유로 사망: 26명 vs. 25명
Saghir (2011)	무작위 비교 임상시험	Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST) *4104명 등록	* 폐암 발견율 (베이스라인): 0.83% vs. 0.67% (p=0.535) *폐암진단: screening group (69 vs 24, p<0.001) *lowstage:48vs21stageI/II(p=0.002) *high-stageIlungcancer:21vs16stageIII/IV(p=0.509) *사망: 61명 vs. 42명 (p=0.059) *폐암으로 인한 사망: 15명 vs. 11명 (p=0.428). *earlystage폐암 발견율이 6배가 더 높았음 *absolutestageshift가 없고, early stage cancers 비율이 34% 초과됨 --> 이것은 과진단 정도를 나타냄
Pastorino (2012)	무작위 비교 임상시험	MILD trial 4099명 중, 1723명 control group, 1186명 2년마다 저선량 흉부CT screening, 1190명 1년마다 저선량 흉부CT screening	폐암발생: 저선량 흉부CT-49명 (20명-2년/ 29명-1년) *17명-baseline에서 발견 *63%가 stage I *84%가 surgically resectable *Stagedistribution과 resection rates는 1년 선별/ 2년 선별 군에서 동일 *5년 누적 폐암 발생율: 311/100 000-control group, 457명 2년 선별군, 620명 1년 선별군 (P =0.036) *폐암으로 인한 사망율: 109, 109, and 216/100 000 (P = 0.21) *전체 사망율: 310, 363, and 558/100 000 (P = 0.13) *noevidenceofaprotectiveeffectofannualorbiennialLDCTscreening
Gohagan (2004)	무작위 비교 임상시험	Lung Screening Study (LSS) *저선량 흉부CT-1660명 CXR: 1658명	*폐암의심: 20.5%-저선량 흉부CT / 9.8%-CXR arm *스크리닝 양성자 중 폐암진단: 30명-저선량 흉부CT / 7명 CXR arm #stageI:16명 (53%)/ 6명 (86%)
Marcus (2006)	Cohort	Mayo Lung Project RCT-9211malecigarettesmokers	* 마지막 추적관찰: July 1, 1983-폐암사망율에 있어서 스크리닝 효과 없었음 *46명의 과잉진단이 있었음 *1983년 이후 폐암이 발생하지 않은 대상자 7118 추적관찰 - 의무기록, 설문조사, 사망자료 검토 *1971~1999년까지 폐암진단: 585명 intervention / 500명 usual-care (P = .009) -->두군의 차이가 통계적으로 유의했고, 85명의 추가적인 발견은 폐암선별검사의 과잉진단을 증명함 *68%(3140명 intervention/ 3136명 usual-care arm)-폐암이 아니라는 충분한 정보를 받음

*폐암유무에 대해 알고 있었던 3725명 intervention /3636명 usual-care arm 중, 약 16% / 14%가 폐암진단을 받음 (P =.018)

Veronesi (2012)	Cohort	<p>volume-doubling time (VDT)을 이용하여 과잉진단을 측정 *Nonrandomized, single-center screening study-2004~2005사이 저선량 흉부CT를 매년 5년간 받은 대상자</p>	<p>*175명이 폐암진단 --> 55명 베이스라인에서 발견 / 120명 추적조사에서 발견 *VDT: fast-growing(400일), slow-growing (400~599일), or indolent (600일) *120명 9명 (15.8%)은 새롭게 발견된 fast-growing (median VDT, 52 days) #101명 (84.2%)은 진행성이었는데, 이 중 70명 (58.3%)은 fast-growing / 31명 (25.8%)은 slow-growing / indolent (10.8%) cases. *폐암으로 인한 사망율: slow-growing or indolent에 비해 (0.9% per year) 새롭게 발견된 사람이 더 높음 (9.2% per year) cancer. *Stage I-fast-growing progressive cancer의 60% / new cancer의 45% --> 이들의 생존율은 좋았다.</p>
Boisell (2013)	Cohort	<p>NLST에 등록된 사례에 대해 추적관찰하여 과진단 추정</p>	<p>*정의: 증상이 발현되지 않은 진행되지 않는 암을 발견하는 것 *NLST에는 overdiagnosis rate가 보고되지 않았으나 사전 연구 결과 25%가 overdiagnosis</p>

3) 방사선 피폭

방사선 피폭				
출처	연구설계	연구목적	및 연구대상자	연구내용
Mascalch (2006)	무작위 비교 임상시험	무작위배정: 3,000명 1,500명-annual low-dose CT 4년간	50-70세 흡연자 1,500명-usual care	Italung-CT Trial 분석 ●ex-smoker와 never-smoker 간의 risk-benefit 분석 ●cumulative effective doses per 1,000 subjects ●MDCT: 3.3 Sv ●single-detector scanner: 5.8 or 7.1 Sv *잠재적인 방사선 피폭과 관련된 암 발생 위험 ●MDCT: 0.11/1,000명 ●single-detector scanner: 0.20-0.24/1,000명 *폐암으로 인한 사망을 감소 ●현재 흡연자: 20-30% ●과거 흡연자, 흡연력 없는자: 10% *위해보다는 이득이 크다. (흡연자의 경우)
Mascalchi (2012)	무작위 비교 임상시험	1406명의 현재 혹은 과거 흡연자		●1406명의 mean collective effective dose: 8.75 ~9.36 Sv (4년간) ●6.2 ~ 6.8 mSv (range 1.7-21.5 mSv)이 cranial-caudal length of the 저선량 흉부CT volume에 의한 것임 -->77.4%ofthedosewasowingtoannualLDCTand22.6%tofurtherinvestigations ●radiation-induced cancers ranged between 0.12 and 0.33 per 1000 subjects ●low-dose radiation indicates a substantially low risk
Mettler (2008)	Cohort	1980년~2007년까지 발행된 문헌 리뷰		*Effective doses for radiologic and nuclear medicine procedures. ●Standard radiographic examinations: 0.01-10 mSv ●CT: 2-20 mSv ●interventional procedures: 5-70 mSv

●nuclear medicine procedures: 0.3 and 20 mSv.
 [비교기준] annual effective dose from background radiation: 3 mSv.

Brenner (2003)	Cohort	히로시마와 나가사키 원폭피폭 생존자 자료와 비교함	<ul style="list-style-type: none"> ●The epidemiological data suggest that it is 10-50 mSv for an acute exposure and 50-100 mSv for a protracted exposure. ●5 to 125 mSv (mean dose, 34 mSv)=고형암으로 인한 사망율을 유의하게 높임 (P=0.025) ●원폭피복생존자: 5 ~ 100 mSv (mean dose, 29 mSv) 피폭된 경우, 일반인 5 mSv 피폭된 경우에 비해 고형암 발생을 유의하게 증가시킴 (P=0.05)
Boisell (2013)	Cohort	NLST에 등록된 사례에 대해 추적관찰하여 누적 방사선 피폭을 평가하고 이득과 위해 분석	<ul style="list-style-type: none"> *Ms L 사례: 누적 방사선 피폭량 -4.2 mSv, *잠재적인 이득이 위해에 비해 컸다. *그러나 폐암 위험이 낮거나 비교적 젊은 연령대의 경우 그 이득이 크지 않았다.

부록 9. 폐암검진을 위한 저선량 흉부CT 촬영 방법

촬영 방법: 폐암 검진을 위한 저선량 흉부CT의 촬영은 경구나 정맥 조영제는 사용하지 않으며 환자의 팔을 어깨 위로 하고 최대 호흡 상태에서 폐첨부에서 폐기저부까지 촬영한다. 촬영 시간은 한번 숨참음으로 10초 이내로 한다.⁹⁾⁴¹⁾ BMI가 30 이하인 수검자의 경우는 kVP 100-120 mAs는 40 이하로 하고 체격이 큰 경우 (BMI 30 초과) kVp는 120, mAS는 60 이하로 시행하며 표준체중의 수검자의 유효선량이 1.5mSV 수준을 권고하며 BMI가 30 이하인 경우 3mSV 및 BIM가 30 이상인 경우 5mSV를 넘어서는 안된다.⁶⁾¹⁴⁾³⁸⁾ 갠트리 회전속도는 0.5 이하, 검출기 조준은 1.5 mm 이하, 절편 두께는 2.5 mm 이하로 하고 1.5 mm 이하를 선호한다. 절편간격은 절편두께보다 작게 하며 3D 및 CAD 적용을 위해서 50% 중첩을 선호한다. 영상은 표준 알고리즘으로 한다. 추적 검사시 동일한 프로토콜을 사용한다. 판독은 PACS 워크스테이션에서 소프트 카피로 판독하며 17인치 이상의 영상의학과 판독전용 모니터를 사용할 것을 권고한다. 필요할 경우 관상 또는 시상면 재구성영상을 판독에 참고할 수 있다.⁹⁾

Low-dose computed tomography acquisition, storage, and interpretation⁴¹⁾

Acquisition	Small Patients (BMI ≤ 30)	Large Patient (BMI >30)
Total radiation exposure	≤ 3mSv	≤ 5mSv
kVP	100-120	120
mAs	≤ 40	≤ 60
All patients		
Gantry rotation speed	≤ 0.5	
Detector collimation	≤ 1.5mm	
Slice width	≤ 2.5mm; ≤ 1.5mm preferred	
Slice interval	≤ slice width; 50% overlap preferred for 3D and CAD applications	
Scan acquisition time	≤ 10 seconds (single breath hold)	
Breathing	Maximum inspiration	
Contrast	No oral or intravenous contrast	
CT scanner detectors	≥ 16	
Storage	All acquired images, including thin sections; MIPs and CAD renderings if used	
Interpretation Tools		
Platform	Computer workstation review	
Image type	Standard and MIP images	
Comparison studies	Comparison with prior chest CT images (not reports) is essential to evaluated change in size, morphology, and density of nodules; review of serial chest CT exams is important to detect slow growth	

BMI = body mass index; CAD = computer-aided diagnosis; CT = computed tomography; MIP = maximum intensity projection (Adopted from NCCN Guidelines version 1.2014 lung cancer screening)

부록 10. 의료기관 종별에 따른 CT 채널 수 현황(2013년 기준)

(단위 : 대)

CT 종류/의료기관	의원	요양병원	병원	종합병원	대수	백분율(%)
Conventional	130	1	67	2	200	10.37
1CH	162	3	234	41	440	22.81
2CH	74	1	113	12	200	10.37
4CH	46	0	116	39	201	10.42
6CH	18	1	37	25	81	4.20
8CH	6	0	15	12	33	1.71
10CH	0	0	1	1	2	0.10
16CH	32	0	93	141	266	13.79
20CH	1	0	1	0	2	0.10
24CH	0	0	2	5	7	0.36
40CH	1	0	0	2	3	0.16
64CH	41	0	36	238	315	16.33
128CH	17	0	18	115	150	7.78
160CH	1	0	0	2	3	0.16
256CH	1	0	0	14	15	0.78
320CH	0	0	4	7	11	0.57
합계	530	6	737	656	1929	100
백분율(%)	27.48	0.31	38.21	34.01	100	

출처 : 한국의료영상품질관리원

부록 11. 영상학과 전문의 근무형태에 따른 CT 채널 수 현황
(2013년 기준)

(단위 : 대)

채널수/ 근무형태	전속		비전속		없음	
Conventional	43	3.00%	72	19.57%	85	68.55%
1CH	271	18.86%	149	40.49%	20	16.13%
2CH	140	9.74%	54	14.67%	6	4.83%
4CH	147	10%	46	12.50%	8	6.45%
6CH	69	4.80%	10	2.72%	2	1.61%
8CH	28	1.95%	5	1.36%	0	0.00%
10CH	2	0.14%	0	0.00%	0	0.00%
16CH	242	16.84%	21	5.71%	3	2.42%
20CH	2	0.14%	0	0.00%	0	0.00%
24CH	7	0.49%	0	0.00%	0	0.00%
40CH	3	0.21%	0	0.00%	0	0.00%
64CH	309	21.50%	6	1.63%	0	0.00%
128CH	147	10.23%	3	0.82%	0	0.00%
160CH	3	0.21%	0	0.00%	0	0.00%
256CH	15	1.04%	0	0.00%	0	0.00%
320CH	9	0.63%	2	0.54%	0	0.00%
합계	1437	100%	203	100%	124	100%
백분율(%)	74.49%		19.08%		6.43%	

출처 : 한국의료영상품질관리원

부록 12. 미국영상의학전문이가 권고하는 폐암 CT 보고 및 자료체 계⁵⁵⁾

Lung-RADS Version 1.0 Assessment Categories Release date: April 28, 2014

Category	Category Descriptor	Category	Findings	Management	Probability of Malignancy	Estimated Population Prevalence
Incomplete	-	0	prior chest CT examination(s) being located for comparison part or all of lungs cannot be evaluated	Additional lung cancer screening CT images and/or comparison to prior chest CT examinations is needed	n/a	1%
Negative	No nodules and definitely benign nodules	1	no lung nodules nodule(s) with specific calcifications: complete, central, popcorn, concentric rings and fat containing nodules	Continue annual screening with LDCT in 12 months	< 1%	90%
Benign Appearance or Behavior	Nodules with a very low likelihood of becoming a clinically active cancer due to size or lack of growth	2	solid nodule(s): < 6 mm new < 4 mm			
			part solid nodule(s): < 6 mm total diameter on baseline screening non solid nodule(s) (GGN): < 20 mm OR ≥ 20 mm and unchanged or slowly growing category 3 or 4 nodules unchanged for ≥ 3 months			
Probably Benign	Probably benign finding(s) - short term follow up suggested; includes nodules with a low likelihood of becoming a clinically active cancer	3	solid nodule(s): ≥ 6 to < 8 mm at baseline OR new 4 mm to < 6 mm part solid nodule(s) ≥ 6 mm total diameter with solid component < 6 mm OR new < 6 mm total diameter non solid nodule(s) (GGN) ≥ 20 mm on baseline CT or new	6 month LDCT	1-2%	5%
Suspicious	Findings for which additional diagnostic testing and/or tissue sampling is recommended	4A	solid nodule(s): ≥ 8 to < 15 mm at baseline OR growing < 8 mm OR new 6 to < 8 mm	3 month LDCT; PET/CT may be used when there is a ≥ 8 mm solid component	5-15%	2%
			part solid nodule(s): ≥ 6 mm with solid component ≥ 6 mm to < 8 mm OR with a new or growing < 4 mm solid component endobronchial nodule			
		4B	solid nodule(s) ≥ 15 mm OR new or growing, and ≥ 8 mm part solid nodule(s) with: a solid component ≥ 8 mm OR a new or growing ≥ 4 mm solid component	chest CT with or without contrast, PET/CT and/or tissue sampling depending on the *probability of malignancy and comorbidities. PET/CT may be used when there is a ≥ 8 mm solid component.	> 15%	2%
4X	Category 3 or 4 nodules with additional features or imaging findings that increases the suspicion of malignancy					
Other	Clinically Significant or Potentially Clinically Significant Findings (non lung cancer)	5	modifier - may add on to category 0-4 coding	As appropriate to the specific finding	n/a	10%
Prior Lung Cancer	Modifier for patients with a prior diagnosis of lung cancer who return to screening	C	modifier - may add on to category 0-4 coding	-	-	-

IMPORTANT NOTES FOR USE:

- 1) Negative screen: does not mean that an individual does not have lung cancer
- 2) Size: nodules should be measured on lung windows and reported as the average diameter rounded to the nearest whole number; for round nodules only a single diameter measurement is necessary
- 3) Size Thresholds: apply to nodules at first detection, and that grow and reach a higher size category
- 4) Growth: an increase in size of > 1.5 mm
- 5) Exam Category: each exam should be coded 0-4 based on the nodule(s) with the highest degree of suspicion
- 6) Exam Modifiers: S and C modifiers may be added to the 0-4 category
- 7) Lung Cancer Diagnosis: Once a patient is diagnosed with lung cancer, further management (including additional imaging such as PET/CT) may be performed for purposes of lung cancer staging; this is no longer screening
- 8) Practice audit definitions: a negative screen is defined as categories 1 and 2; a positive screen is defined as categories 3 and 4
- 9) Category 4B Management: this is predicated on the probability of malignancy based on patient evaluation, patient preference and risk of malignancy; radiologists are encouraged to use the McWilliams et al assessment tool when making recommendations
- 10) Category 4X: nodules with additional imaging findings that increase the suspicion of lung cancer, such as spiculation, GGN that doubles in size in 1 year, enlarged lymph nodes etc
- 11) Nodules with features of an intrapulmonary lymph node should be managed by mean diameter and the 0-4 numerical category classification
- 12) Category 3 and 4A nodules that are unchanged on interval CT should be coded as category 2, and individuals returned to screening in 12 months
- 13) LDCT: low dose chest CT

*Link to McWilliams Lung Cancer Risk Calculator

Upon request from the authors at: <http://www.brocku.ca/lung-cancer-risk-calculator>

At Uptodate <http://www.uptodate.com/contents/calculator-solitary-pulmonary-nodule-malignancy-risk-brock-university-cancer-prediction-equation>

10. 참고문헌

1. 보건복지부. 폐암 5년 상대생존율 국제 비교. 2013.
2. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. val of korean adult cancer patients by stage at diagnosis, 2006-2010: national cancer registry study. *Cancer Res T reat* 2013;45:162-71.
3. Couraud S, Cortot AB, Greiller L, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue francaise (GOLF). *Ann Oncol*, 2013; 24(3):586-97.
4. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012;144(1):33-8.
5. Wender R. Fontham ET, Barrera E Jr, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2013;63(2): 107-17.
6. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, et al. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013;143(5 Suppl): e78S-92S.
7. Moyer VA. and U.S.P.S.T. Force, Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2014; 160 (5): p. 330-8.
8. Wood DE. Eapen GA, Ettinger DS, et al. Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012; 10(2):240-65.
9. Lee HK, Kim JH, Park YK, et al. Korean Society of Thoracic Radiology Guideline for Lung Cancer Screening with Low-Dose CT. *J Korean Soc Radiol*, 2012; 67(5): 349-65.
10. National Lung Screening Trial Research Team. et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 2011;365(5): 395-409.
11. Infante M. Cavuto S, Lutman FR, 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(5): 445-53.

12. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, 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(4): 296-301.
13. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, 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(3): 308-15.
14. Horeweg N, van der Aslst CM, Vliequenthart R, *et al.* Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *The European respiratory journal* 2013;42(6): 1659-1667.
15. Gohagan J, Marcus P, Faquerstrom R, *et al.* Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004;126(1):114-121.
16. van Klaveren RJ, Oudke7 M, Prokop M, *et al.* Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *The New England journal of medicine* 2009;361(23):2221-2229.
17. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, et al. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2010;152(8):505-512.
18. Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS, *et al.* Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: the Toronto experience. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2010;67(2):177-183.
19. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, *et al.* CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235(1):259-265.
20. Tsushima K, Sone S, Hanaoka T, et al. Radiological diagnosis of small pulmonary nodules detected on low-dose screening computed tomography. *Respirology (Carlton, Vic.)* 2008;13(6):817-824.
21. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, *et al.* Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2008;61(3):340-349.
22. Association AL. Providing guidance on lung cancerscreening to patients and physicians 2013 [Internet]. Available from : <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/lung-cancer-screening-guidelines/lung-canc>

[er-screening.pdf](#).

23. Wiener RS, Woloshin S, Woloshine S, et al. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Annals of internal medicine* 2011;155(3):137-144.
24. Marcus PM, Berqstralh EJ, Zweiq MH, et al. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98(11):748-756.
25. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, et al. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2012;157(11):776-784.
26. Mascalchi M, Mazzoni LN, Falchini M, et al. Dose exposure in the IT ALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. *The British journal of radiology* 2012;85(1016):1134-1139.
27. Albert JM. Radiation risk from CT: implications for cancer screening. *AJR. American Journal of Roentgenology* 2013;20:W80-87.
28. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307:2418-2429.
29. Brenner DJ. *Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. Radiology* 2004;231(2):440-5.
30. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011;306:1865-73.
31. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, et al. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 2003;58:784-9.
32. Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, et al. Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. *Cancer* 2009;115:5007-17.
33. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991;67:1155-64.
34. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86:44-53.
35. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit*

- Care Med 1997;156:320-32.
36. Ferrigno D, Buccheri G. Clinical applications of serum markers for lung cancer. *Respir Med* 1995;89:587-97.
 37. Ruano-Ravina A, Perez Rios M, Fernandez-Villar A. Lung cancer screening with low-dose computed tomography after the National Lung Screening Trial. The debate is still open. *Archivos de Bronconeumologia* 2013;49:158-165.
 38. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011; 258: 243-253.
 39. Frauenfelder T, Puhan MA, Lazor R et al. Early detection of lung cancer: A statement from an expert panel of the swiss university hospitals on lung cancer screening. *Respiration* 2014;8:254-264.
 40. Prokop M. Lung cancer screening: The radiologist's perspective. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2014;35:91-98.
 41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung Cancer Screening v 1.2014 [Internet]. Available from : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
 42. Field JK, Smith RA, Aberle DR, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report. *J Thorac Oncol* 2012;7:10-19.
 43. Rocco G, Allen MS, Altorki NK, et al. Clinical statement on the role of the surgeon and surgical issues relating to computed tomography screening programs for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013;96:357-360.
 44. 2014 Surgeons general' s report: The health consequences of smoking - 50 years of progress. Centers for Disease Control and Prevention.
 45. Kim HJ. Current Status of Tuberculosis in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2012;82(3):257-62.
 46. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(2):269-74.
 47. McCunney RJ, Li J. Radiation risks in lung cancer screening programs: a comparison with nuclear industry workers and atomic bomb survivors. *Chest* 2014;145(3):618-624.
 48. Frank L, Christodoulou E, Kazerooni EA. Radiation risk of lung cancer screening. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2013;34:738-747.

49. Berrington de Gonzalez A, Kim KP, Berg CD. Low-dose lung computed tomography screening before age 55: estimates of the mortality reduction required to outweigh the radiation-induced cancer risk. *J Med Screen* 2008;15: 153-158.
50. de Koning HJ, Plevritis S, Hazelton WD, et al. Benefits and harms of Computed Tomography Lung Cancer Screening Programs for high risk population. AHRQ publication No. 13-05196-EF-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.
51. Korean Statistical Information Service 2014 [Internet]. Available from : http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1B42&vw_cd=MT_ZTI&list_id=A5&seqNo=&lang_mode=ko&language=kor&obj_var_id=&itm_id=&conn_path=E1.
52. United States Census 2014, Expectation of Life at birth, 1970 to 2008, and Projections, 2010 to 2020 [Internet]. Available from : http://globocan.iarc.fr/Paages/DataSource_and_methods.aspx.
53. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 2013;369:245-54.
54. Park S, Nam BH, Yang HR, et al. Individualized risk prediction model for lung cancer in Korean men. *PLoS One* 2013;8(2):e54823.
55. American College of Radiology, ACR [Internet]. Available from : <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/LungRADS/AssessmentCategories.pdf>.