

Lung Cancer Screening

Young-Woong Won

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality worldwide, including in Korea. Although various treatment modalities have been developed, the prognosis of patients with lung cancer is still very unfavorable. Most patients with lung cancer are diagnosed at an advanced stage, and palliative care remains the only therapeutic option for these patients. Accordingly, early detection of lung cancer may lead to a decrease in lung cancer-related mortality. Therefore, considerable interest has been generated in the development of screening tools to detect lung cancer at an early stage. Although chest radiography and sputum cytological evaluation have been used to screen patients for lung cancer, the sensitivity and specificity of these procedures are not adequate. Recently, low-dose computed tomography (LDCT) has emerged as a promising screening technique, and several trials have demonstrated its benefit in the high-risk population. One such well-designed and well-conducted trial, the National Lung Screening Trial (NLST), showed a 20% reduction in lung cancer-related mortality. Based on the results of NLST and other trials, screening for lung cancer using LDCT is recommended in asymptomatic patients who are at a high risk for lung cancer, with regard to age and smoking history. The present report is a comprehensive review of available evidence on the benefits and risks of lung cancer screening and summarizes some recommendations.

Key Words: Lung Neoplasms; Early Detection of Cancer; Computed Tomography, X-Ray

서론

2006년부터 2010년까지의 한국중앙암등록(Korea Central Cancer Registry, KCCR)의 자료를 분석한 보고에서 폐암은 4번째로 흔히 발생하는 암이며, 특히 남성에서는 3번째로 많이 발생하는 암이다. 또한 5년 생존율이 19.7%로 모든 암 중에서 가장 불량한 예후를 보이며[1], 이와 같은 결과는 미국의 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 암통계 자료와도 비슷하다[2]. 폐암은 다른 암과 비교하여 높은 병기에서 진단되는 경우가 많은데, 남성 폐암환자의 39.6%와 여성 폐암환자의 43.0%에서 진단 시 원격전이가

있었다. 이러한 특징이 폐암의 불량한 예후원인으로서 설명될 수 있는데, 남성 폐암환자의 병기별 5년 생존율은 원격전이가 있는 경우가 국소병기에 비교하여 매우 낮은 생존율을 보인다(3.9% 대 41.2%) [1]. 따라서 수술 혹은 방사선치료 등의 국소치료가 가능한 병기에 폐암을 발견한다면, 폐암환자의 생존율을 개선할 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 일부 암에서 조기진단을 위한 선별검사의 효용성이 입증된 것처럼, 폐암의 조기진단을 위한 선별검사법의 개발 및 임상적용은 지속적으로 연구와 논의가 되고 있다.

Correspondence to: Young-Woong Won
우471-701, 경기도 구리시 경춘로 153,
한양대학교구리병원 혈액종양내과
Division of Hematology and Oncology,
Department of Internal Medicine,
Hanyang University Guri Hospital,
153 Gyeongchun-ro, Guri 471-701, Korea
Tel: +82-31-560-2237
Fax: +82-31-560-2237
E-mail: wonhero@hanyang.ac.kr

Received 24 November 2013

Revised 22 January 2014

Accepted 24 January 2014

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

1. 폐암의 선별검사에 대해 시행된 연구들

1) 폐암의 선별검사로써 저용량전산화단층촬영(low-dose computed tomography, LDCT)

(1) National Lung Screening Trial (NLST)

미국에서 시행된 폐암의 선별검사연구로서 LDCT와 흉부단순촬영(chest PA view, CXR)을 이용한 선별검사의 효과에 대해 비교 연구하였다. 2002년부터 2004년까지 55세부터 74세까지 최소한 30갑년(pack-years)의 흡연력을 가진 무증상의 인구를 대상으로 하였다. 피험자들은 6.5년(중앙값)동안 추적관찰되었고, 2002년부터 2006년까지 선별검사가 시행되었으며, 2009년까지 추적관찰 되었다. 총 53,439명이 피험자로 등록되었고, 26,715명이 LDCT군에 26,724명이 CXR군에 배정되었다. LDCT군에서 7,191명(27.3%)의 피험자들과 CXR군에서 2,387명(9.2%)의 피험자들이 선별검사에서 양성소견이 관찰되었으며, 이 중에서 폐암은 LDCT군 중 292명(1.1%)과 CXR군 중 190명(0.7%)이 추가적인 검사를 통해 진단받았다. LDCT 선별검사의 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)는 각각 93.8%와 73.4%였다. 또한 LDCT 선별검사의 양성소견에 대한 양성예측도(positive predictive value, PPV)는 3.8%였으며, 음성예측도(negative predictive value, NPV)는 99.9%로 나타났다. 반면에 CXR군에서는 PPV는 5.7%였으며, NPV는 99.8%였다. 선별검사를 통해 폐암으로 진단된 피험자 중에 stage IA로 진단된 환자는 LDCT군에서 132예 및 CXR군에서 46예로 LDCT군이 확연히 많았던 반면에, stage IIB부터 stage IV 간에 빈도차이는 없었다[3]. 폐암발병률은 LDCT군에서 645예/100,000 person-years 및 CXR군에서 572예/100,000 person-years (rate ratio, 1.13; 95% confidence interval [CI], 1.03-1.23)으로 보고되었다. 폐암사망률은 LDCT군에서 247명/100,000 person-years 및 CXR군에서 309명/100,000 person-years으로 LDCT군에서 20.0%의 사망률 감소효과가 있는 것으로 나타났다(95% CI, 6.8-26.7; P = 0.004)[4].

(2) Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays Trial (DANTE Trial)

이탈리아에서 2001년부터 2006년까지 진행된 연구로 일반적인 검사인 객담세포검사(sputum cytology test) 및 CXR에 LDCT를 추가하는 선별검사의 효과에 대해서 연구하였다. 60세부터 74세까지 남성흡연자 또는 20갑년 이상의 흡연자를 대상으로 하였다. 2,472명의 피험자가 등록되었고, 1,276명이 LDCT군에 1,196명이 대조군으로 배정되었다. 33.7개월(중앙값)동안 추적 관찰하였다. 추적관찰 중 폐암으로 진단된 피험자는 각각 LDCT군에서 60명(4.7%)과 대조군에서 34명(2.9%)으로 보고되었다. 폐암진단 시 병기가 stage I이었던 환자는 LDCT군에서 2.6% (33명)와 대조군에서

1.0% (12명)로 통계적으로 유의하게 LDCT군에서 조기에 발견되었지만(P = 0.004), 절제가능성은 60% 대 50%로 비슷하였다(P = 0.347). 전체사망률 및 폐암관련사망률 모두 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다[5].

(3) Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST)

폐암에 대한 선별검사로써 LDCT를 시행하는 군과 폐암에 대한 선별검사를 시행하지 않는 대조군에 대한 비교연구이다. 2004년부터 2006년까지 덴마크의 단일기관에서 연구되었다. 50-70세 사이의 건강한 남녀 중에 20갑년 이상의 흡연자나 금연자를 대상으로 하였다. 4,104명의 피험자가 등록되었고, 각각 2,052명이 LDCT군과 대조군에 배정되었다. LDCT군 중 594명의 피험자에서 897개의 폐결절이 발견되었다. 이중 25명의 피험자들이 40회의 침습적인 추가검사, 시술 또는 수술을 받았고, 총 17명(0.83%)이 폐암으로 진단되었고, 9명(53%)이 진단 시 병기가 stage I이었다. LDCT 선별검사의 위양성률은 7.9%로 보고하였다. 17명의 폐암환자 중 11명의 환자가 수술적 치료를 받았으며, 항암화학요법은 5명의 환자에게 시행되었다[6].

(4) Multi-centric Italian Lung Detection (MILD)

2005년부터 2011년까지 이탈리아에서 시행된 연구로서 폐암의 선별검사로써 LDCT와 선별검사를 시행하지 않는 대조군을 비교 하였다. 20갑년 이상의 49세 이상의 피험자를 대상으로 하였다. 4,099명의 피험자가 등록되었고, 이중 2,376명이 LDCT군(매년 LDCT 시행 - 1,190명, 격년 LDCT 시행 - 1,186명)과 1,723명이 대조군으로 배정되었다. 현재 흡연중인 피험자가 LDCT군보다 대조군에 보다 많이 포함되었다(89.7% 대 68.6%). 추적관찰기간은 4.4년(중앙값)이었고, 각군에서 최대 6년 동안 추적관찰 하였다. LDCT군에서 총 49명이 폐암으로 진단되었고, 진단 시 stage IA가 57.1% 및 stage IB가 8.2%로 65.3%가 stage I에서 진단되었다. 폐암의 누적발생률(cumulative incidence rate)은 대조군 310.9/100,000명, 격년 LDCT시행군 457.0/100,000명과 매년 LDCT시행군 620.2/100,000명으로 나타났다. 폐암사망률은 대조군 108.5/100,000명, 격년 LDCT시행군 108.8/100,000명과 매년 LDCT시행군 216.0/100,000명으로 나타났고, 각 군 간에 폐암사망률에서의 통계적인 차이는 없었다[7].

(5) ITALUNG

폐암의 선별검사로써 LDCT를 시행 받는 군과 대조군으로서 선별검사를 시행하지 않는 군을 비교하는 이탈리아에서 시행된 비교 연구이다. 55-69세의 20갑년 이상의 흡연력을 가진 인구를 대상으로 하였다. 3,206명의 피험자가 등록되어, 1,593명의 피험자가 대조군으로 배정되었고, 1,406명의 피험자가 LDCT 선별검사를 시행 받았다. LDCT 선별검사를 시행 받은 피험자 중에 20예(20/1406, 1.5%)

의 폐암이 진단되었고, stage I의 비소세포폐암은 10예(47.6%)였다[8].

2) 폐암의 선별검사로써 흉부단순촬영(chest X-ray, CXR)

(1) Mayo Lung Project (MLP)

Mayo Lung Project는 폐암의 선별검사로써 CXR의 역할에 대한 최초의 무작위 대조군 연구였다. CXR과 객담검사를 6년간 매 4개월마다 시행하는 선별검사군과 일반진료 및 매년 CXR과 객담검사를 권고하는 대조군을 비교하는 연구로 1971년부터 1983년까지 수행되었다. 45세 이상의 남성 흡연자 10,933명이 등록되었다. 무작위 배정을 통해 선별검사군에 4,618명과 대조군에 4,593명이 배정되었다. 유병률 조사에서 폐암의 유병률은 0.83% (91예)로 나타났다. 유병률 조사 이후에 추적관찰 중에 선별검사군에서 206명(4.5%), 대조군에서 160명(3.5%)이 폐암으로 진단되었다. 20년 동안의 추적관찰 후에, 폐암사망률은 선별검사군에서 4.4/1,000 person-years과 대조군에서 3.9/1,000 person-years로 보고되었다[9,10].

(2) Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial

(PLCO Screening Trial)

매년 폐암의 선별검사로써 CXR를 시행하는 선별검사군과 일반적인 진료 외에 선별검사를 시행하지 않는 대조군을 비교하는 연구로 1993년부터 2001년까지 환자등록을 하였고, 2004년까지 선별검사를 시행하였다. 55세부터 74세까지의 일반인이 대상이었고, 154,934명이 등록되었으며, 77,464명이 선별검사를 시행하는 선별검사군으로 배정되었다. 이 중에서 45.1%가 비흡연자들이었다. CXR에서 양성률은 등록 시 8.9%였으며, 추적관찰 중 6.6-7.1%였다. PPV는 등록 시 2.0% 및 1년/2년/3년에 각각 1.1%/1.5%/2.4%로 나타났다. 흡연자들에게 있어서 PPV는 등록 시 5.9% 및 1년/2년/3년에 각각 3.3%/4.2%/5.6%로 나타났다. 선별검사군에서 선별검사를 통해 306명이 폐암으로 진단되었고, 대조군에서 75명이 폐암으로 진단되었다. 두 군에서 폐암 진단 시 stage I이었던 환자는 각각 50.4% 및 27.4%로 보고되었다[11].

2. 폐암에 대한 선별검사로써 chest X-ray 또는 low-dose computed tomography의 사망률 감소 효과

흡연자를 대상으로 한 CXR의 선별검사에 대한 PLCO Screening Trial 결과는 고위험군에서 이득이 있을 수 있다고 보고하였지만[12], 아직 폐암의 선별검사로써 CXR의 사용에 대한 근거는 불충분하다. 폐암의 선별검사로써 LDCT에 대한 연구 중에서, 30갑년 이상이면서 55세 이상의 고위험군을 대상으로 연구한 NLST에서 LDCT는 CXR와 비교하여 20%의 폐암사망률을 감소시켰다[4]. 하지만 역시 폐암의 고위험군인 20갑년 이상 흡연자 또는 60세 이상의 남성흡연자를 대상으로 한 DANTE Trial에서는 LDCT군에서 사망률 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았

다[13]. 그러나 DANTE Trial은 사망률에서의 차이를 도출하기에는 비교적 적은 수의 피험자가 등록되었으며, 추적관찰기간도 짧았다는 단점이 있다. 다른 연구 중에서 비교적 저위험군과 보다 젊은 연령을 대상으로 한 DLCST와 MILD연구에서는 LDCT가 폐암사망률을 감소시키지 못하였음을 보고하였다[6,7]. 종합하면 일부 연구들에서 LDCT가 폐암사망률을 감소시킨다는 결과를 얻지 못했으나, 보다 적절한 연구설계 및 연구수행을 통해 결과를 도출한 NLST연구의 결과를 바탕으로 선별검사로써 LDCT가 폐암사망률을 감소시킬 수 있다고 보여진다. 또한 NLST연구에는 폐암의 고위험군이 보다 많이 포함되었기에 폐암의 선별검사로써 LDCT는 고위험군에서 특히 효용성이 있다.

3. 폐암에 대한 선별검사로써 low-dose computed tomography의 단점

선별검사는 적절한 민감도가 중요하지만, 불필요한 추가검사를 줄이기 위해 위양성률도 낮아야 한다. 이를 통해 질환이 없는 인구에 경제적 또는 의학적 피해를 줄여야 한다. NLST연구 결과에 의하면 폐암의 선별검사로써 LDCT의 민감도는 94%로 상대적으로 높은 편이지만, 특이도는 73%로 비교적 낮았다. NLST연구에서 LDCT 또는 CXR 선별검사를 통해 양성결과를 보인 피험자 중에서 98.1%인 9,397명이 추가적인 진단검사를 받았다. 특히 LDCT 선별검사 양성군의 90.4%인 6,369명이 추가검사를 받았고, 각각의 추가검사를 통해 폐암을 진단받은 피험자의 비율은 다음과 같다: 양전자단층촬영(positron emission tomography, PET), 23.5% (171/728); 경피적생검술(percutaneous cytologic or biopsy procedure), 63.2% (98/155); 기관지내시경, 51.6% (158/306); 진단적 수술, 69.7% (207/297)[4]. 따라서 낮은 특이도는 추가적인 평가 및 검사를 필요로 하게 되는데, 이에 따르는 추가적인 비용이 소요되며, 경우에 따라서는 조직생검과 같은 침습적인 검사를 양성질환에 대해 시행하게 되는 경우도 있음을 유념해야 한다.

선별검사 과정에서 검사의 합병증이 발생할 수도 있다. 이런 합병증에 대해서는 NLST연구에서만 보고하였는데, LDCT에서 양성소견이었으나 최종적으로 폐암이 아닌 양성질환으로 진단된 피험자들에서의 합병증만을 살펴보면 다음과 같다. 검사시행 후 60일 이내에서 사망은 0.06%에서 발생하였고, 중대한 합병증은 0.36%에서 나타났다. 합병증은 약 반수에서 영상검사만을 시행한 상태에서 발생하였으나, 중대한 합병증의 대다수는 수술적 시술 이후에 발생하였다. 선별검사 과정에서 시행된 모든 검사 이후에 발생한 사망률은 4.1예/10,000명었고, 중대한 합병증 발생률은 4.5예/10,000명으로 보고되었다[4]. 또한 선별검사의 양성소견은 추가적인 검사를 통해 최종결과가 나오기까지 단기간동안 환자의 걱정 및 정신적 고통을 증가시키는 문제점이 있을 수 있다[14,15]. 따라서 폐암에 대한 선별검사를 시행하기에 앞서 대상자에게 이런 문제점을 설명하

고, 선별검사의 결과설명시 검사결과의 의학적 의미를 자세히 설명할 필요가 있다.

4. Low-dose computed tomography를 통한 폐암의 조기

진단 및 수술적 치료의 예후 개선 효과

선별검사의 목적은 무증상의 초기단계에서 질환을 찾아내고 효과적인 치료를 조기에 시행하는 것이다. 이를 통해 생존기간을 연장하고 삶의 질을 개선할 수 있어야 한다. NLST, DANTE, DLCST, MILD, ITALUNG 등의 LDCT를 이용한 폐암의 선별검사 연구들의 결과를 보면, 공통적으로 LDCT 선별검사를 시행한 군이 대조군에 비하여 보다 조기에 폐암이 진단되었다[4-8]. 국소병기의 폐암이 진행병기보다 좋은 예후를 보이는 것은 조기에 발견되어 수술적 완전절제가 가능하기 때문이라고 설명할 수 있다. 따라서 LDCT를 이용한 폐암의 선별검사가 조기진단을 통해 예후를 개선할 수 있다는 가정이 가능하다. 1993년부터 2005년까지 다국가에서 31,567명의 무증상의 고위험군을 대상으로 시행된 LDCT 선별검사연구(International Early Lung Cancer Action Project, I-ELCAP)에서 총 484명이 폐암으로 진단되었고, 이 중에서 85% (412명)가 임상적으로 stage I이었다. 이 412명 중에서 375명이 수술적 절제술을 받았고, 29명은 항암화학요법이나 방사선치료를 받았지만, 나머지 8명은 치료를 받지 않았다. 진단 1개월 이내에 수술적 절제술을 받은 환자들의 10년 생존율(추정치)은 92% (95% CI, 88-95)로 매우 높았던 반면에 치료받지 않은 8명은 5년 이내에 전원이 사망하였다[16]. 아직까지 조기 폐암에 대한 수술적 절제의 효과에 대해서 무작위 대조연구들에 의한 명확한 근거는 부족하다[17,18]. 하지만 관찰연구들은 조기폐암이 진행병기의 폐암에 비해 좋은 예후를 보인다는 것을 보여주고 있다[1,2,19]. 따라서 LDCT를 통해 무증상의 조기폐암을 진단하여 수술적 치료를 시행하는 것을 통해 폐암으로 인한 사망률을 감소시킬 수 있다고 할 수 있다.

5. 폐암선별검사의 흡연을 감소에 대한 효과

흡연은 폐암의 가장 흔한 원인으로 폐암의 90% 정도가 흡연과 연관이 있는 것으로 알려져 있다[20]. 따라서 조기에 폐암을 진단하여 수술적 절제를 통해 예후를 개선하는 것뿐만 아니라 금연을 통해 폐암의 발생을 줄이는 것 또한 중요하다. 흔히 건강검진을 정기적으로 받는 인구는 건강에 관심이 많으면서 비교적 건강한 생활습관을 지향하는 경향을 보인다. 또한 폐암의 선별검사에 대한 연구에 자발적으로 참여한 피험자들 역시 일반인구에 비하여 폐암에 대한 관심과 인지도가 높을 수 있다. 그러므로 폐암선별검사를 받거나 연구에 참여하는 특정 집단은 선별검사를 반복하면서 흡연률이 감소할 것으로 예상할 수 있다. 반면에 선별검사를 통해 음성결과를 받은 인구집단은 폐암에 대한 걱정이 줄어들어 흡연을 더욱 강화할 것이라라는 가정도 가능하다. 소규모의 피험자를 대상

으로 한 연구에서는 폐암선별검사가 금연율을 증가시킨다고 보고하였으나[21], DLCST연구는 전체적으로 폐암선별검사가 흡연율을 감소시키지는 못하는 것으로 보고하였다(1년 시점 금연율: LDCT 군 11.9% 대 대조군 11.8%, $P=0.95$). 하지만 LDCT의 선별검사 결과에 따라 피험자의 흡연양상에 변화가 있는지에 대한 분석을 보면, 피험자등록시점에 시행한 LDCT결과 양성소견이었던 피험자들의 17.7%가 금연하였으나 음성소견이었던 피험자들은 보다 낮은 11.4%만이 금연을 하였다($P=0.04$). 반면에 피험자등록시점에 금연을 시작한 피험자 중에서, LDCT결과 양성소견이었던 피험자들은 4.7%만이 다시 흡연을 시작하였으나 음성이었던 피험자들은 10.6%가 흡연을 시작하는 것으로 나타났다[22]. 즉, LDCT 선별검사 자체에 의한 금연효과보다는 검사결과에 따라 흡연양상이 변화하는 것으로 판단된다. 이런 양상은 다른 연구에서도 비슷하게 관찰되었다[23].

6. 현재 폐암의 선별검사에 대한 권고사항

American College of Chest Physicians (ACCP), American Society of Clinical Oncology (ASCO)[24,25] 및 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)에서는 폐암의 고위험군(NLST연구를 근거로 하여 55-74세이면서, 30갑년 이상의 흡연자 또는 금연기간 15년 이내의 인구)을 대상으로 LDCT를 선별검사로 시행할 것을 권고하고 있다. 선별검사 간격은 근치적 치료가 적용 가능한 연령까지는 매년 시행할 것을 권고하기도 하지만 명확한 근거에 바탕을 둔 검사일정에 대한 권고사항은 없는 상태이다. 고위험군 이외의 인구에 대해서는 폐암의 선별검사로 LDCT를 시행하는 것의 이득이 크기 않기 때문에 권고하고 있지 않다.

결론

폐암의 고위험군(예를 들면, 55-74세이면서, 30갑년 이상의 흡연자와 금연기간 15년 이내의 인구)에 대해 LDCT를 선별검사로 시행할 수 있겠다. LDCT 선별검사는 폐암을 진료하는 여러 전문가들의 상호협력을 통해 시행되어야 하며, 동시에 금연에 대한 교육도 중요하게 다루어져야 한다. 또한 폐암에 대한 선별검사를 시행하기에 앞서 대상자에게 의학적, 비용적 및 삶의 질적인 면에서의 장단점들을 설명하고, 선별검사의 결과설명시 검사결과의 의학적 의미를 자세히 설명할 필요가 있다.

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Shin A, Lee JS. Survival of Korean adult cancer patients by stage at diagnosis, 2006-2010: national cancer registry study. *Cancer Res Treat* 2013;45:162-71.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron

- W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)[Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2009 [cited 2013 Nov 2]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/.
3. Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1980-91.
 4. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
 5. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:445-53.
 6. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;4:608-14.
 7. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15.
 8. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carozzi L, Comin C, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64:34-40.
 9. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:740-53.
 10. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:748-56.
 11. Hocking WG, Hu P, Oken MM, Winslow SD, Kvale PA, Prorok PC, et al. Lung cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:722-31.
 12. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011;306:1865-73.
 13. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomized Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296-301.
 14. Byrne MM, Weissfeld J, Roberts MS. Anxiety, fear of cancer, and perceived risk of cancer following lung cancer screening. *Med Decis Making* 2008;28:917-25.
 15. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Scholten ET, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J* 2011;38:154-61.
 16. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Mittinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-71.
 17. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001991.
 18. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:234S-42S.
 19. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136:260-71.
 20. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 2004;45 Suppl 2: S3-9.
 21. Ostroff JS, Buckshee N, Mancuso CA, Yankelevitz DF, Henschke CI. Smoking cessation following CT screening for early detection of lung cancer. *Prev Med* 2001;33:613-21.
 22. Ashraf H, Tønnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Døssing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax*. 2009;64:388-92.
 23. Townsend CO, Clark MM, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening. *Cancer* 2005;103:2154-62.
 24. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *Jama* 2012;307:2418-29.
 25. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. 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:e78S-92S.