

폐암의 조기진단

영남대학교 의과대학 내과학교실

이현우 · 이관호

서 론

1997년 세계보건기구의 발표에 의하면 폐암, 위암, 직-결장암, 간암, 유방암, 식도암, 구강암, 자궁경부암의 세계 8대 암 중에서 가장 높은 사망률은 폐암에 의해서였다. 그러나 폐암에 의한 사망률은 미국이나 유럽과 같은 선진국에서는 감소되고 있는 경향이나 그외의 지역에서는 증가하고 있는 실정이다.

폐암에 대한 새로운 치료법이 꾸준히 개발되고 있으나 지난 200여년 동안 전체 폐암의 5년 생존율은 약 13%로 이를 향상시키지 못하였다(Ries 등, 1994; Shaw와 Mulshine, 1993). 전이된 폐암의 5년 생존율은 1.5%, 국소적 폐암의 5년 생존율은 1970년대에 37.8%에서 1980년대에 45.6% 정도로 향상되었다(Ries 등, 1994). Lung Cancer Study Group에서는 T1, N0 폐암의 5년 생존율을 약 80% 정도로 보고하였으며, 이는 향상된 병기 판정과 보다 엄격하게 수술 대상환자를 선정하였기 때문이었을 것이라 하였다(Gail 등, 1984; Williams 등, 1981; Martini와 Beattie, 1977).

지난 20년 동안 수술수기, 방사선치료와 화학요법이 많이 향상되었음에도 불구하고 폐암의 사망률을 낮추지는 못하였다(Shaw와 Mulshine,

1996). 이와 같은 관점에서 볼 때 폐암의 조기진단과 조기치료는 환자의 생존율을 향상시키는데 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 폐암의 조기진단으로 전통적으로 가장 널리 사용되고 있는 검사는 단순흉부엑스선 사진과 객담세포진검사이며, 최근에는 분자생물학적인 진단법이 향상되면서 폐암을 분자생물학적인 단계에서 조기진단하려는 노력이 시도되고 있다(Mulshine 등, 1991; Mulshine 등, 1993; Kyogashima 등, 1989). 이에 저자 등은 폐암의 조기진단법에 대하여 알아보고 앞으로 조기진단법의 가능성을 예측하여 보고자 한다.

폐암의 조기진단법

1. 흉부엑스선촬영과 객담세포진검사

폐암을 조기에 진단하기 위한 흉부엑스선검사는 1950년대부터 시작되었다(Kyogashima 등, 1989). 이후 흉부엑스선 기술이 상당히 향상되었음에도 불구하고 흉부엑스선촬영으로 폐암이 진단되는 경우는 60% 정도였으며 나머지 40%는 증상이 생기고 나서야 진단이 되었다(Tockman 등, 1985). 전통적으로 폐암의 조기진단에 흉부엑스선 촬영만 사용되다가 1970년 초에 Saccomano 등

(1974)이 객담세포진검사법을 개발한 이후 흉부엑스선검사와 객담세포진검사를 동시에 실시하는 경우 폐암의 진단율은 63%라 하였다. 이후 폐암을 조기진단하기 위하여 흉부엑스선촬영과 객담세포진검사가 동시에 실시되었다.

1970년대에 미국의 국립암연구소의 지원하에 (Berlin 등, 1984) Johns Hopkins병원(Tockman, 1986), Memorial Sloan Kettering병원(Melamed 등, 1984)과 Mayo Clinic(Fontana 등, 1986)의 3개 병원에서 폐암의 조기 집단 검진으로 흉부엑스선촬영과 객담세포진 검사의 가치에 관한 연구(그림 1)가 16년 동안 이루어져 그 결과가 1984년과 1986년에 각각 발표되었다(표 1). 대상 환자를 45세 이상의 흡연 남자 환자로 하였으며 세 연구 모두에서 집단 검진군에서 대조군보다 폐암의 진단율, 폐절제율, 조기 진단율, 5년 생존율이 유의하게 더 높았다. 그러나 폐암의 조기검진의 궁극적인 목표인 폐암의 사망률에는 두 집단 사이에

유의한 차이가 없었다.

이와 같은 연구결과는 폐암의 조기 집단 검진으로 흉부엑스선촬영과 객담세포진검사를 이용한 연구에 대한 의욕을 감소시켰으며 흉부엑스선촬영과 객담세포진검사는 폐암의 사망률을 감소시키는데 도움되지 않아 집단 선별검사로서의 의미가 없는 것으로 여겨졌다(Shaw와 Mulshine, 1996; Kyogashima 등, 1989). 이들 연구결과에서 생존율과 사망률의 차이를 보이는 원인에 대해서 Bailar(1984)는 다음과 같은 3가지 편견에 의한 것으로 설명하였다. 첫째는 폐암의 조기 발견기간의 편견(lead-time bias) (그림 2)으로 폐암이 조기검진에 의해서 초기에 발견되는 경우 대조군보다 생존율은 증가하지만 결국 사망률은 대조군과 같기 때문에 사망률에는 영향을 주지 않았다는 것이다. 예를 들면 병기 1에서 발견되어 수술을 받은 후 나중에 고립성 폐결절로 재발된다면 결국은 다시 전이암으로 사망하게 되어 생존율은 증가되지만 사망률에는

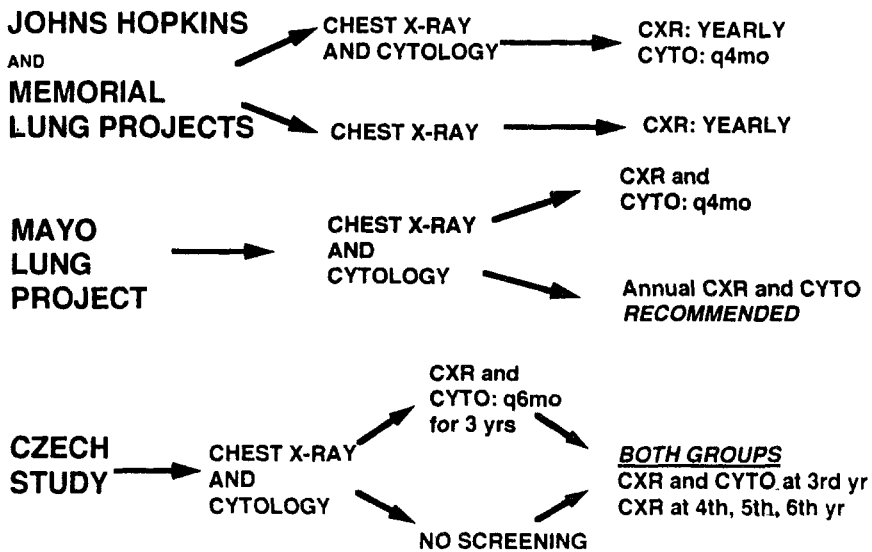


Fig. 1. Schemata of four randomized studies on lung cancer screening. CXR = chest x-ray. CYTO = cytologic study.

Table 1. Results of previously published prospective randomized trials of lung cancer screening

| Study | Population | Diagnostic Tools | Results | | |
|---------------------------------------|---|--|---------------|-----------|-----------|
| | | | Resectability | Survival | Mortality |
| Mass Radiographic Services, NW London | 55,000 male factory workers over 45 years | Chest radiography every 6 months for 3 years vs. at study entry and 3 years | Increased | No effect | No effect |
| Mayo Lung Project | 10,933 men | Chest X-ray and sputum cytology initially and every 4 months vs. no intervention | Increased | Increased | No effect |
| Hopkins Lung Project | 10,000 men | Annual chest X-ray with vs. without sputum cytology every 4 months | Increased | Increased | No effect |
| Memorial Lung Project | 10,000 men | Annual chest X-ray with vs. without sputum cytology every 4 months | Increased | Increased | No effect |
| Czechoslovakia | 6,364 male smokers age 40-64 | Chest radiography and sputm cytology every 6 months for 3 years vs. chest radiography at entry and 3 years, then annual radiography for 3 years on both groups | Increased | Increased | No effect |

영향을 미치지 않는다는 것이다. 둘째는 유명기간(그림 3)에 의한 편견(length bias)으로 서서히 진행하는 성상을 가진 폐암은 조기검진이 잘 되며 대조군에서도 악성이 매우 강한 폐암도 진단이 비슷하게 동시에 되었다면 집단검진에 의해 진단된 폐암의 생존율은 높게 관찰될 수 있기 때문에 생존율과 사망률에 차이를 보였다고 하였다. 셋째는 과잉진단(overdiagnosis) (그림 4)에 의한 편견으로 조기 검진으로 양성 질환이나 잠재기가 긴 폐암이 진단되었다면 대조군보다 생존율은 증가될 수 있지만 결국 환자는 폐암이나 양성 질환이었던 환자가 폐암이외의 심근 경색증과 같은 다른 질환으로 사망하는 경우에 생존율은 증가되지만 사망률에는 차이를 보이지 않았다는 것이다.

그러나 최근 Strauss 등(1997)은 이들의 결과를 해석하는데 있어 의의를 제기하였다. 즉 집단 검진군에서 폐암의 발생률이 더 높았고 Mayo Clinic에서는 두 집단에서 흉부엑스선촬영을 동시에 실시하였기 때문에 흉부엑스선촬영이 집단검진으로서의 의의가 적었을 것이라 하였다. 그들은 이와 같은 통계의 해석의 다양화를 주장하면서 폐암의 조기진단으로 흉부엑스선촬영과 객담세포진검사의 의의에 대해서 다시 심사숙고하여 판정할 것을 주장하고 있다. 이와같이 최근에 미국 국립암센터의 지원으로 연구한 3병원의 결과에 대한 해석이 다양하게 되고 있기 때문에 폐암의 조기진단으로 흉부 엑스선촬영과 객담세포진검사의 의의에 대해서는 결론을 내리기보다는 현재 미국 국립암연구

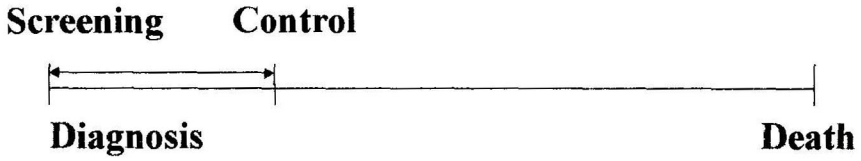


Fig. 2. Diagram of lead-time bias.

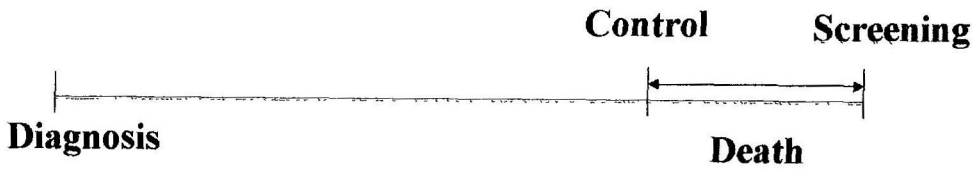


Fig. 3. Diagram of length bias.



Fig. 4. Diagram of overdiagnosis bias.

소에서 전립선-폐-대장-난소암에 관한 집단선별검사에 대한 연구(Roth 등, 1995)가 진행되고 있기 때문에 그 결과를 기다려 보아야 할 것으로 생각된다.

2. 형광 내시경을 이용한 조기 진단

조기 폐암 병변은 크기가 작고 층이 얇기 때문에 백색광을 사용하는 일반 기관지내시경으로 진단하기는 어렵다(Woolner, 1983). 실제로 일

반 기관지 내시경으로는 점막 병변의 크기가 0.5cm 이하거나 결절의 크기가 1.5mm 이하일 때는 진단하기가 어렵다(Woolner 등, 1984; Edell 과 Cortese, 1987). 폐암 병변 부위의 면적이 2cm² 이상이거나 결절의 직경이 0.5cm 이상일 경우에는 이미 암세포가 기관지벽의 연골 부위 이하까지 전이가 일어난 것으로 알려져 있다(Edell과 Cortese, 1987; Cortese 등, 1983). 1960년 Lipson 등(1961)은 hematoporphyrin derivative(HpD)를 합성하여 이를

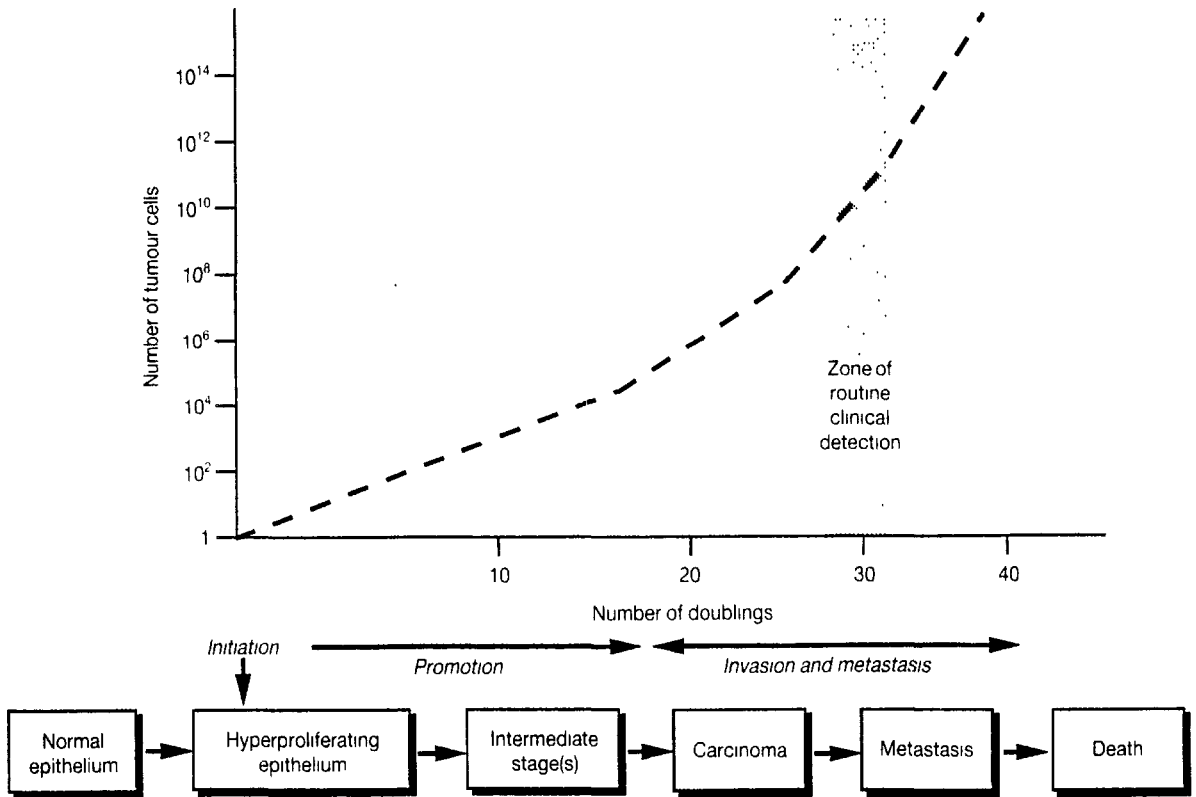


Fig. 5. The progression of epithelial cancer. In the mid-1970s, tumour cell kineticists had determined that the tumor burden of even an early stage primary cancer was in actuality a very late phase of the natural history of that lesion. To permit truly early cancer detection, it may be possible to use the emerging understanding of the process of molecular carcinogenesis (as represented in the bottom of the figure) proposed by Vogelstein and co-workers for colon carcinogenesis. Identification of molecular events involved with early carcinogenesis from the bronchial epithelium of a subject being screened for early lung cancer may be an effective approach to detecting a stage of lung cancer where effective forms of intervention may be applied to eliminate the focus of cancer.

기관지내시경을 하기 약 1일이나 2일전 정맥 주사 후 크립톤 이온 레이저로 자외선을 주사하여 암세포가 붉은 색깔로 변하는 것으로 암병변 부위를 진단하였다. 그러나 HpD는 작은 병변 부위에서는 약하게 변색되고 염증 세포에도 흡수될 뿐만 아니라, 광감수성등과 같은 부작용이 있어서 사용하는 데 제한성이 있었다. 최근에 Lam 등(Lam 등, 1990; Lam 등, 1992; Lam 등, 1993)이 백색광대신 청색광을 사용하여 전암성 병변과 암병변을 진단할 수 있는 형광 기관지내시경을 개발하였다. 즉 442nm의 파장을 가지는 헬륨-카드뮴 레이저의 청색광을 조사하면 정상 폐조직은 녹색으로 암조직은 갈색으로 변하게 된다. 이 형광 기관지내시경은 부작용도 적고 HpD 등과 같은 전처치 없이 간단하게 시술할 수 있어서 두경부암이나 폐암병기 1에서 수술 후 생길 수 있는 2차성 폐암의 조기 진단에 효과적으로 이용할 수 있을 것으로 생각한다.

3. 분자생물학적 표지자

(1) 새로운 집단검진검사의 필요성

폐암을 조기진단하기 위한 집단검진으로 흉부 엑스선촬영과 객담세포진검사가 도움이 되지 않는다는 발표 후 폐암을 조기에 진단하려는 노력과 열정이 줄어들어 이 분야에 관한 연구는 잘 이루어지지 않았다(Mulshine과 Scott, 1995).

1975년 De Vita(1983)에 의한 상피세포의 진행(그림 5)에 따른 이론에 의하면 암은 직경이 1cm 일 때 암세포수는 약 10^9 개 정도이며 이때 적절한 치료를 하여도 이미 다른 부위로 전이가 되었기 때문에 결국에는 사망하게 된다는 것이다. 따라서 암이 전이가 되지 않은 전암성 단계에서 암을 일찍 발견하여 치료를 하는 것이 암으로 인한 사망률을 감소시킬 수 있을 것으로 보고 전암성 단계에서 폐암을 조기발견 하려는 시도가 진행 중에 있다(Mulshine 등, 1991; Mulshine 등, 1993;

Kyogashima 등, 1989).

(2) 폐암의 발암 현상과 조기진단의 적절한 검체

폐암은 다양한 발암 물질에 직접적으로 노출되는 부위인 기관지의 상피 세포에서 발생한다. 기관지 상피 세포는 여러가지 자극 물질에 노출되었을 때 세포내의 DNA에 변화를 일으키고 상피세포의 과증식과 이형화(atypia)가 일어난다. 발암 물질에 장기간 노출된 상피 세포는 발암 현상이 진행되어 결국에는 암으로 변화된다. 이와같은 발암 물질은 매우 다양하기 때문에 암세포의 형태도 다양하게 발생될 수 있다(Mulshine과 Scott, 1995). 따라서 폐암의 조기 진단은 소수의 표지자로 진단하는 것은 불가능하다. 세계보건기구에서도 폐암의 세포 형태를 23가지로 분류하고(Linnoila와 Aisner, 1995) 있을 정도로 폐암의 세포 형태는 이질적인 발암 물질이 동시에 관여하기 때문에 매우 다양하게 나타난다. 그러나 한편으로는 폐암을 조기 진단하기 위하여 적어도 1,000여가지 정도의 다양한 표지자를 동시에 검사하기는 의학적으로나 경제적으로 현실성이 없다(Mulshine과 Scott, 1995). 폐는 부위에 따라 형태-발생학적으로 차이가 있음(Mulshine 등, 1993)을 고려하여 폐 부위에 따라 종양 발생시의 표지자가 다를 수 있기 때문에 폐 부위에 따른 공통적인 종양 표지자를 연구하자는 주장도 있다(그림 6). 이들 이론에 따르면 폐를 3부분으로 구분하여 상부 aerodigestive tract와 비슷한 생물학적 성상을 가지는 주기관지 부위, 분비 기능을 가지는 중간 기관지, 환기 기능을 담당하는 말초 기관지에 따라 각각 세포가 다르고 서로 다른 생물학적 성상을 가지며 특수한 종양 표지자를 가질 것이기 때문에 이들 부위에 따른 종양 표지자를 연구하자는 이론이다.

폐암을 조기 진단하기에 적절한 검체인 객담은 암으로 진행된 세포나 대사물이 직접 섞여나

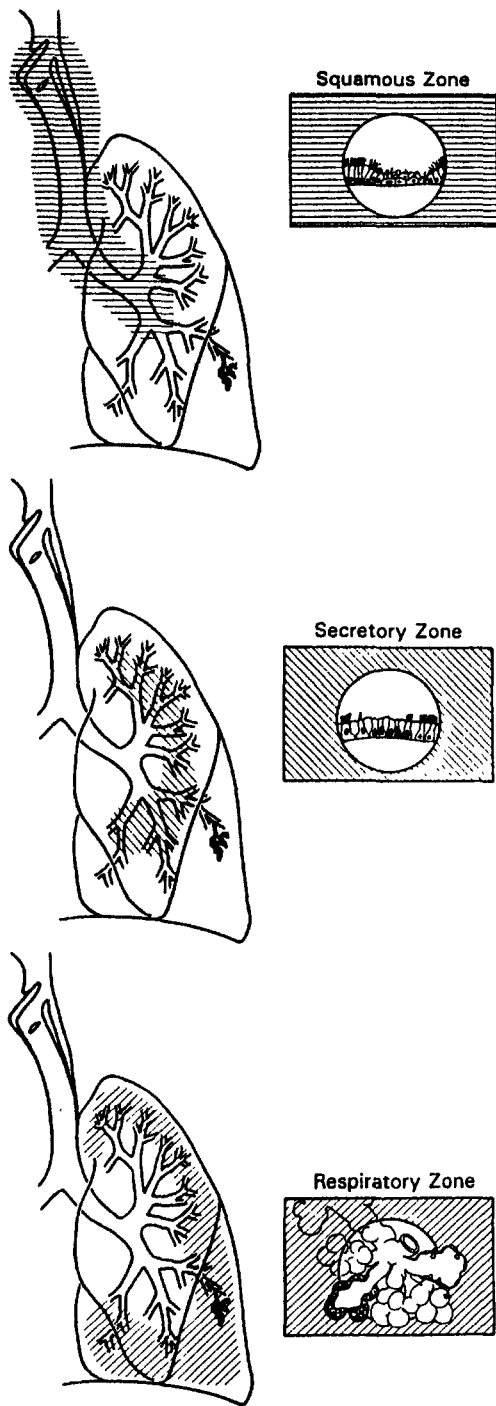


Fig. 6. Top, squamous zone biomarkers. Center, Secretory zone biomarkers. Bottom, Respiratory zone biomarkers.

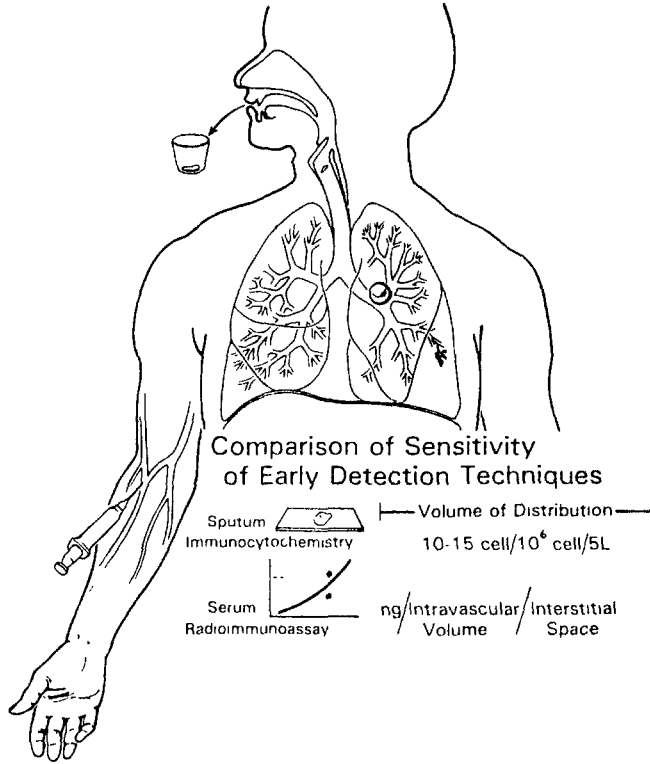


Fig. 7. Immunostaining of a sputum specimen from a 45-year-old smoker using the monoclonal antibody directed against the difucosylated Lewis X antigen 62 months prior to diagnosis of small cell lung cancer.

오기 때문에 암의 진행이 초기이거나 종양 부피가 적을 때도 조기에 진단될 수 있다. 그러나 혈액으로 폐암을 진단할 경우에는 종양 표지자가 혈액으로 진단되려면 적어도 폐암이 생긴 주위의 폐조직과 혈관에 충분한 농도로 평형이 이루어져야 혈액으로 진단이 가능하기 때문에, 암이 이미 이 단계에서는 혈관까지 진행되었기 때문에 조기 진단으로서의 의미가 적어진다(그림 7) (Shaw와 Mulshine, 1996). 따라서 폐암을 분자생물학적으로 조기 진단하기 위한 검체는 혈액보다는 객담이 더 적절하겠으며 종양 표지자도 폐의 부위에 따라 몇

가지 정도의 특수한 표지자를 연구하는 것이 폐암의 집단 조기검진에 효과적으로 이용될 수 있을 것으로 생각된다(Mulshine과 Scott, 1995).

(3) 연구가 진행중인 종양표지자

A. Tumor-associated antigens

정상적으로 태생기 폐세포의 세포벽에서 일어나는 탄소화물 대사는 조절이 정확하게 일어나다가 성인이 되면 태생기의 탄수화물대사 과정은 없어지게 된다. 그러나 폐암이 발현될 경우에는 태생기 탄수화물 대사가 다시 일어나는 것으로 알려

져 있다(Mulshine과 Scott, 1995).

Tumor-associated antigens는 암화 과정 초기에 여러가지로 분화되는 태생기 탄수화물이 객담으로 떨어져 나오는 것을 측정하여 폐암을 조기에 진단하자는 것이다. 이러한 종양 표지자들로는 Lewis Y(Miyake 등, 1988; Zenita 등, 1988), Lewis X(Mulshine 등, 1991), transglutaminase 1(Berendsen 등, 1989; Berndt 등, 1990), involucrin(Rice 등, 1992; Levitt 등, 1990), high molecular weight K1 keratin(Lippman 등, 1990) 등이 있다. Lewis Y는 편평상피세포암, 선암, 대세포암 등에서 발현되며 이와 같은 암세포의 약 50% 이하에서 발현된다(Shaw와 Mulshine, 1996). Lewis X는 분화가 잘 된 선암에서 발현되며 다른 세포의 폐암과 분화가 불량한 선암에서는 발현이 되지 않는다(Shaw와 Mulshine, 1996).

B. Neuropeptides

태생기동안 폐세포는 여러 가지 neuropeptides 발현의 조절이 잘 되어 있지만 폐의 발달이 거의 이루어진 후에는 이러한 태생기 neuropeptides의 조절 작용이 없어진다. 그러나 성인에서 폐에 손상이 가해지면 태생기 neuropeptides의 조절 작용이 다시 발현되어 여러 가지 neuropeptides가 만들어지게 된다. 폐암 발생 초기에 이러한 표지자들이 객담으로 떨어져 나온 것을 조사한다면 폐암을 조기 진단하는 데 도움이 될 것이다. Neuropeptides는 소세포암에서 다양하게 발현되며 비소세포암에서는 10 내지 20% 정도에서 발현된다(Berendsen 등, 1989; Linnoila 등, 1988).

C. Growth factors

기관지 상피 세포가 발암 물질에 지속적으로 노출되면 상피 세포의 유전적인 변화가 일어나고 여러 가지 성장인자가 분비되어 이미 손상을 받은

상피 세포의 성장을 촉진시킨다. 성장인자가 지속적으로 분비되면 이미 손상을 받은 상피 세포는 암세포로 발전되고 나아가 침윤성 폐암과 전이성 암으로 발전하게 된다(Mulshine 등, 1989). 이러한 성장인자는 손상받은 상피 세포가 암세포로 발전되기 전에 먼저 기관지 상피 세포에서 분비되기 때문에 폐암 발생 가능성이 높은 환자에서 이 표지자를 집단으로 조기에 측정해 본다면 폐암을 조기진단하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

폐암과 관계있는 여러 가지 성장인자 가운데에서도 gastrin-releasing peptide (GRP), insulin-like growth factors(IGF-1), transferrin(TF), epidermal growth factors(EGF) 등과 같은 4가지가 잘 알려져 있다(Mulshine 등, 1989). 각각의 성장인자가 폐암의 진행 과정에서 어느 단계에 관여하는지 등에 관해서는 아직 더 연구되어야 할 분야이다(Shaw와 Mulshine, 1996).

D. 혈청표지자

암이 주변 조직으로 침윤되는 초기는 이미 상피 세포의 기저막이 파괴되고 암세포가 혈관으로 진행된다. 종양 표지자가 혈액에서 검출되려면 암 조직의 주변 폐조직과 혈관에서 종양 표지자의 농도가 평형이 일어날 정도가 되어야 하기 때문에 혈액으로 폐암을 조기에 진단하는 것은 거의 불가능하다(Shaw와 Mulshine, 1996; Mulshine과 Scott, 1995). 현재까지도 전암 단계에서 의의있게 검출할 수 있는 혈액내 종양 표지자는 없는 실정이다(Shaw와 Mulshine, 1996; Roth 등, 1995; Mulshine과 Scott, 1995).

조기진단의 전망

폐암의 조기 진단으로 흉부엑스선촬영과 객담

세포진검사의 의의에 대해서는 여러 관련 학회에서 효과가 없다는 것으로 결론을 내리고 있으나 현재도 흉부엑스선 검사와 객담 세포진 검사를 이용한 집단 선별 검사의 의의에 관한 연구가 진행 중에 있기 때문에 그 결과를 기다려 보아야 할 것으로 생각된다.

현재까지는 상피 세포암을 조기에 진단할 수 있는 정확한 표지자는 밝혀져 있지 않다. 앞으로 폐암의 발생 기전에 대한 분자생물학적인 연구가 더 진행되어 폐암의 발생 기전이 더 밝혀진다면 폐암 발생의 여러 단계에 관여하는 분자생물학적인 표지자들이 밝혀지고 이들 표지자로 폐암을 조기 진단하는 데 도움이 될 수 있을 것이다. 그리고 집단 검진을 위해서는 이러한 표지자들을 대량으로 측정할 수 있는 자동측정방법도 개발되어야 할 것이다.

요 약

폐암을 집단 검진으로 조기 진단하려는 노력은 현재까지 뚜렷한 성과를 얻지 못하고 있는 실정이다. 미국의 국립암연구소에서 실시한 흉부엑스선 촬영과 객담세포진 검사를 이용한 폐암의 집단 검진 결과는 검진군에서 대조군보다 유의하게 진단율이 높았으며 절제율도 더 높았고 5년 생존율도 향상시킬 수 있었다. 그러나 폐암을 조기 진단하기 위한 집단 검진의 궁극적인 목표인 사망률을 감소시키지는 못하였다. 최근에는 미국 국립암 연구기관에서 실시했던 결과에 대한 해석이 다양하여 아직까지도 폐암 조기 진단에 있어서 흉부엑스선촬영과 객담세포진검사의 의의에 관한 결론에 대해서는 논란이 되고 있다. 1993년부터 새로운 집단 검진에 관한 연구가 진행중에 있어서 그 결과가 나올 때까지는 흉부엑스선촬영과 객담세포진검사를 이용한 집단 검진의 의의에 대한 결과는

기다려 보아야 할 것이다.

분자생물학적으로 폐암을 조기 검진하기 위한 검체로는 혈액보다는 객담이 훨씬 적절하고 합리적인 검체이다. 폐암의 발생은 가장 먼저 기관지 상피 세포에서 일어나서 암화 과정의 여러 단계에서 다양한 종양 표지자가 객담에 섞여 나오기 때문에 이 표지자를 객담에서 측정하는 것이 훨씬 합리적인 조기 진단법이 될 수 있다. 동시에 폐암을 집단 검진으로 조기 진단하기 위해서는 종양 표지자를 대량으로 측정하기 위한 자동측정법도 개발되어야 할 것이다.

암을 예방하기 위하여는 여러면에서 방안이 연구되어야 한다. 즉 암발생의 가능성이 높은 대상을 선택하여야 하며 초기에 집단 검진으로 진단을 할 수 있어야 하고, 이러한 검진으로 추적 검사가 가능하여야 하며 마지막으로 결과를 판정할 수 있어야 한다. 이 가운데 현재까지 유일하게 실시할 수 없는 것은 조기 진단으로 사용할 수 있는 뚜렷한 종양 표지자가 없는 것이다. 이와 같이 현재까지는 폐암을 조기 진단하기 위한 특이한 표지자는 없으나 앞으로 폐암 발생 기전의 여러 단계가 체계적으로 밝혀진다면 그 과정에서 중요한 표지자들이 밝혀질 것이다. 그리고 이들을 간단하게 검사할 수 있는 검사법도 밝혀져 폐암 조기 진단의 궁극적 목적인 폐암으로 인한 사망률을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

Bailar John C III: Editorial, Screening for lung cancer - where are we now? Am Rev Resp Dis 80: 541-542, 1984.

Berendsen HH, de Leij L, Popprema S, Postmus PE, Boes A, Sluiter HJ: Clinical characterization

- of non-small cell lung cancer tumors showing neuroendocrine differentiation features. *J Clin Oncol* 7: 1614-1620, 1989.
- Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS: The National Cancer Institute cooperative early lung cancer detection program. *Am Rev Respir Dis* 130: 545-549, 1984.
- Berndt R, Nischan P, Ebeling K: Screening for lung cancer in the middle-aged. *Int J Cancer* 45: 229-230, 1990.
- Cortese DA, Pairolero PD, Bergstrahl EJB, Woolner LB, Uhlenhopp MA, Pichler JM, Sanderson DR, et al.: Roentgenographically occult lung cancer: a ten year experience. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 86: 73-80, 1983.
- De Vita CT Jr: The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. The James Ewing lecture. *Cancer* 51: 1209-1220, 1983.
- Edell ES, Cortese DA: Bronchoscopic phototherapy with hematoporphyrin derivatives for treatment of localized bronchogenic carcinoma: a five-year experience. *Mayo Clinic Proceedings* 62: 8-14, 1987.
- Fontana R, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR: Lung cancer screening: the Mayo Program. *J Occup Med* 28: 746-750, 1986.
- Gail MYH, Eagan RT, Feld R, Ginsberg R, Goodell B, Hill L, Holmes EC, et al.: Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer: a report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 54: 1802-1809, 1984.
- Kyogashima M, Mulshine JL, Linnoila RI, Jensen S, Magnani JL, Nudelman E, Hakomori S, et al.: Antibody 624H12, which detects lung cancer at early stages recognizes a sugar sequence in glycosphingolipid difucosylneolactonor-hexaosylceramide. *Arch Biochem Biophys* 275: 309-314, 1989.
- Lam S, Palcic B, Mclean D: Detection of early lung cancer using low dose Photofrin II. *Chest* 97: 333-337, 1990.
- Lam S, Hung JC, Kennedy SM: Detection of dysplasia and carcinoma-in-situ by ratio fluorometry. *American Review of Respiratory Disease*, 146: 1458-1461, 1992.
- Lam S, MacAulay C, Le Reiche JC: Detection of bronchial dysplasia and carcinoma-in-situ in high risk populations using fluorescence bronchoscopy. *Chest* 103: 261, 1993(abstract).
- Levitt ML, Gazdar AF, Oie HK, Schuller H, Thacher SM: Cross-linked envelop related markers for squamous differentiation in human lung cancer cell lines. *Cancer Res* 50: 120-126, 1990.
- Linnoila RI, Mulshine JL, Steinberg SM, Fana K, Matthews MJ, Cotelingam JM, Gazdar AF, et al.: Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine lung carcinomas. *Am J Clin Pathol* 90: 641-652 1988.
- Linnoila RI, Aisner SC: Pathology of lung cancer: an exercise in classification. In: Johnson BE, Johnson DH, eds. *Lung cancer*. New York, Wiley-Liss, New York, 1995, pp 73-82.
- Lippman SM, Lee JS, Lotan R, Hittlemano W, Waryovich MJ, Hong WK: Biomarkers as intermediate end points in chemoprevention trials. *JNCI* 82: 555-560, 1990.

- Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM: The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. *Journal of the National Cancer Institute* 26: 1-10, 1961.
- Martini N, Beattie EJ Jr: Results of surgical treatment in stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 74: 499-453, 1977.
- Melamed MR, Flehinger RB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N: Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 86: 44-53, 1984.
- Miyake M, Zenita K, Tanaka O, Okada Y, Kannagi R: Stage-specific expression of SSEA-1-related antigens in the developing lung of human embryos and its relation to the distribution of these antigens in lung cancers. *Cancer Res* 48: 7150-7158, 1988.
- Mulshine JL, Treston AM, Natale RB, Kasprzyk PG, Avis I, Nakanish Y, Cuttitta F: Autocrine growth factors as therapeutic targets in lung cancer. *Chest* 96(Suppl): 31-34, 1989.
- Mulshine JL, Treston AM, Scott FM, Avis I, Boland C, Phelps R, Kasprzyk PG, et al.: Lung cancer: rational strategies for early detection and intervention. *Oncology* 5: 25-32, 1991.
- Mulshine JL, Shaw GL, Cuttitta F: Applications of biomarkers for lung cancer early detection. In: Fortner JG, Rhoads JE, eds. *Accomplishments in cancer surgery*. JB Lippincott, Philadelphia, 1993, pp 204-210
- Mulshine JL, Scott F: Molecular markers in early cancer detection: New screening tools. *Chest* 107: 280S-286S, 1995.
- Rice RH, Qin Q, Pilato A, Rubin AL: Keratinocyte differentiation markers: involucrin, transglutaminase, and toxicity. *JNCI Monogr* 13: 87, 1992.
- Ries LAQ, Miller Ba, Hankey BF: *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1991*: National Cancer Institute, NIH Pub No 94-2789, Bethesda, MD, 1994, pp 263-270
- Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH: *Thoracic oncology*, 2nd ed, WB Saunders Co, 1995, pp 71-83
- Saccomanno G, Archer VE, Aerbach O, Saunders RP, Brennan LM: Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cell. *Cancer* 33: 256-170, 1974.
- Shaw GL, Mulshine JL: Monoclonal antibodies for early cytologic detection of lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 5: 201-209, 1993.
- Shaw GL, Mulshine JL: General strategies for early detection: New ideas and future direction in Lung Cancer. *Principles and practice*, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, pp 329-340
- Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ: Screening for lung cancer. *Chest* 111: 754, 1997.
- Tockman MS, Levin ML, Frost JK: Screening and detection of lung cancer. In *Lung Cancer*. Aisner J, ed. Churchill Livingstone, New York, 1985, pp 25-48
- Tockman M; Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins study. *Chest* 89(Suppl): 325S-320S, 1986.
- Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, Bernatz PF, Payne WS, Taylor WF, Ublehopp MA, et al.: Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82: 70-76, 1981.

Woolner LB: Pathology of cancer detected cytologically, in Atlas of Early Lung Cancer, National Cancer Institute Co-operative Early Lung Cancer Group, Igaku-Shoin, Tokyo, 1983, pp 107-121

Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, Sanderson DR, Bernatz PE, Payne WE, Pairolero PC, et al.: Roentgenographically occult lung cancer:

pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10 year period. Mayo Clinic Proceedings 59: 453-457, 1984.

Zenita K, Kirihata Y, Kitahara A, Shigeta K, Higuchi K, Htrashima K, Murachi T, et al.: Fucosylated type 2 chain polylactosamine antigens in human lung cancer. Int J Cancer 41: 344-350, 1988.