

## 폐암 조기 진단

충남대학교 의과대학 호흡기내과  
김 주 옥

□ 종 설 □

### Lung Cancer Screening

Ju Ock Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital & Cancer Research Institute, Daejeon, Korea

#### 서 론

폐암연구의 중요한 목표는 생존률 향상에 있다. 지난 10년간 일반적 치료인 방사선, 항암화학, 수술적 요법들에 대한 연구가 있었지만 폐암의 생존률 향상은 기대 이하인 실정이다. 전립선암, 유방암, 대장암과 같은 암들이 조기 선별검사로 생존률 향상을 가져온 데 반하여 1970-1980년대 미국 국립 암센터(NCI)와 여러 나라에서 객담검사와 흉부단순 촬영을 가지고 시행된 7개의 대규모 연구에서는 비록 초기 병기에 발견하는 경우는 많았으나 사망률 감소 효과가 없었다(Figure 1)<sup>1</sup>. 이러한 기대 이하의 보고에도 불구하고 폐암의 조기진단의 필요성이 꾸준히 제기되어 왔는데 이는 전 세계적으로 암과 관련된 사망의 수위를 차지하는 질환으로 진행된 폐암의 경우 5년 생존률이 15%미만이라는 점과 완치를 기대할 수 있는 증상이 없는 I, II 병기의 환자가 전체 환자의 30%이하라는 점 때문이었다.

초기 대규모 연구들이 여러 bias(overdiagnosis, leadtime, length time)문제 뿐만 아니라, 암이 있다고 하여도 조기폐암의 경우, 객담검사 및 단순 흉부 촬영의 민감도가 높지 못하여 생긴 결과로 여기고 있다. 이에 1990년대 후반부터, 최근 발달한 분자생물학(객담, 혈액, 날숨), 방사선학(저선량 나선식 CT), 형광 기관지 내시경을 이용한 폐암의 조기 발견을 위한 연

구들이 있어왔고 현재도 계속 진행 중에 있다.

최근에 폐암조기진단을 위한 방법들이 제시되었는데, 저선량 나선식 CT, 형광기관지경 및 객담을 이용한 검사들이 가장 유용한 방법으로 보고되고 있다<sup>28,29</sup>.

저선량 나선식 CT의 경우 단순 흉부 방사선 촬영에서는 발견 할 수 없는 폐 주변부의 작은 크기의 결절을 확인 할 수 있고, 폐 중심부 기도의 경우는 기존의 객담 세포진 검사에 더하여, 조기 전암성 내지 암성 병변 시 확인되는 각종 분자 유전 생물학적 표지자(tumor marker)를 확인하는 과정을 통하여, 자가 형광 기관지 내시경의 경우(Autofluorescence bronchoscopy; 이하 AFB)는 객담검사와 함께 저선량 나선식 CT에서는 확인 할 수 없는 기도내 미세병변을 확인할 수 있어 조기 발견율을 향상시킬 수 있다고 보고되고 있다.

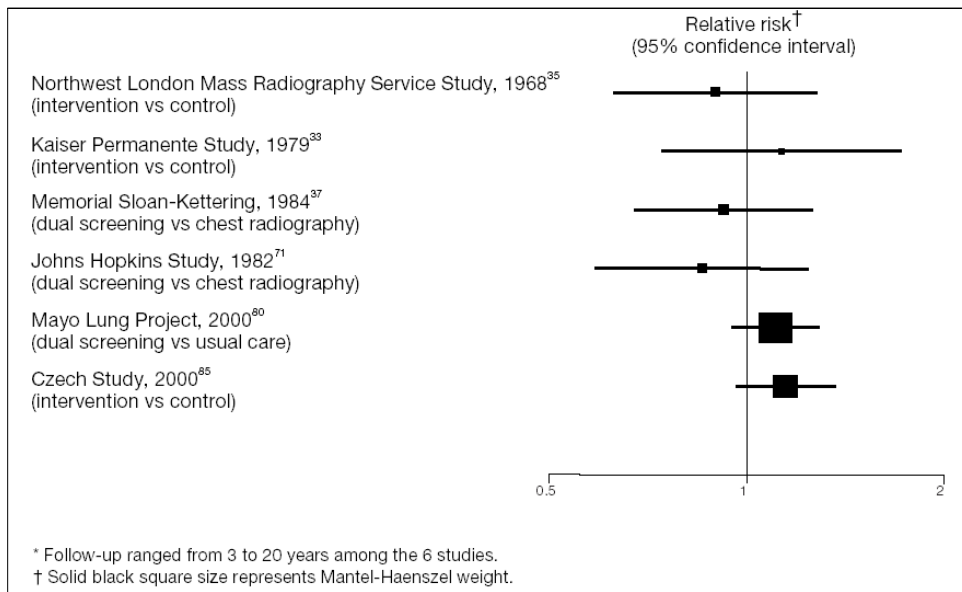
이에 본 글에서는 폐암의 조기 발견을 위한 Low dose spiral CT, Autofluorescence bronchoscopy 및 객담에서의 MAGE (melanoma antigen gene)등을 이용한 연구들에 대해서 소개하고자 한다.

#### 1. 저선량 나선식 CT (Low-dose spiral CT)

1980년대 후반 single-detector low dose spiral CT가 소개된 이후 최근 multi-detector low dose spiral CT (16 scanner 이상)가 개발되면서 1mm 병변까지도 발견이 가능하게 되었다.

폐암 조기 발견을 위한 미국, 일본, 유럽에서 시행되었던 7개의 대규모 연구들을 살펴보면, 대조군이 없는 (one-arm study) 연구들이었고, 고 위험군으로 삼았던 대상 환자들은 나이나 흡연력에서 다소 차이가 있었다. 이런 연구들의 결과를 종합해 보면 저선량 나

Address for correspondence: **Ju-Ock Kim, M.D.**  
Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital.  
Chung Gu, Dae-Sa, Dong, 640, Daejeon.  
Phone : 042-220-7158 Fax : 042-257-5753  
E-mail : jokim@cnu.ac.kr



**Figure 1.** Mortality in randomized controlled trials\* of lung cancer screening with chest radiography with or without sputum cytology adapted from Hunphrey et al<sup>1</sup>

선식 CT가 단순 흉부 촬영보다는 훨씬 민감하여 암 성병변의 발견율에서 0.03-0.12% vs. 0.43-2.7%로 우수하였고, 발견된 암의 병기도 1병기의 경우가 55-93%로 비교적 높았으며 조직학적 형태는 선암의 비율이 높았고, 조기 선별검사에서의 유병률이 추적 검사 시의 발생률(0.07-1.9%)보다 높았다. 하지만 악성이 아닌 비석회화 폐결절의 발견율도 증가(5.1 - 51.4%)시켜, 비록 비석회화 된 폐결절의 침습적 검사의 대상은 크기가 1cm이상이거나 추적검사 시 크기가 증가하는 경우로 한정하였음에도 불구하고, 20-30%정도의 환자는 추가적인 침습적 검사가 시행되었다.(Table 2)<sup>2-12</sup>.

한편 국내에서 시행한 정등<sup>13</sup>의 보고에 의하면 45세 이상 6406명을 대상으로 저선량 나선식 CT를 시행하여 2255명(35%)에서 1개 이상의 결절을, 폐암은 23명(0.36%)에서 발견하였다. 23예중 15예는 20갑년 이상의 고위험군에서 발생하였고, 8예는 20갑년 미만이나 비흡연자에게서 발견되었다.

저선량 나선식 CT의 경우 몇 가지 문제점이 있는데, 첫째는 높은 비석회화 폐결절의 유병률인데, 이런 결절의 경우 일반적으로 90-95%는 악성이 아니라고 하며, 악성 여부는 크기가 중요하여 1cm 이상이면 악

성일 확률은 50%까지 증가하고, 5-10mm이면 20-30%, 5mm이하이면 확률은 단지 3% 미만이라고 보고되어<sup>14</sup>. 높은 유병률에 비해 낮은 암 발생률로 인해 침습적 검사 시 불필요한 의료비용의 증가, 이환률, 사망률, 삶의 질에 악영향을 미칠 수 있다는 것이다.

둘째는 추적 검사 시 계속되는 방사선 조사에 의해 폐암 발생 가능성을 높일 수 있다는 점인데, 저선량 나선식 CT의 effective radiation dose는 0.65 mSv (mrem)이며, 참고로 단순 흉부 촬영은 0.05 mSv, Conventional CT는 5.8mSv이다. 비록 한 번의 저선량 나선식 CT를 시행 한 경우 방사선 노출은 낮아 (2.5-9.0 mGy), 방사선 유발 폐암 위험도는 무시할 정도이나 매년 시행 할 경우 50세 여성 흡연자는 5%, 남성 흡연자는 1.5%정도로 위험도가 증가 할 수 있다<sup>15</sup>.

셋째는 이렇게 초기(Stage IA)에 발견한 암 때문에 보다 진행된 병의 유병률을 낮출 수 있으며(staging shift), 이것이 정말로 사망률을 낮출 수 있을 것인가에 대해서는 아직까지 확실히 알 수 없다는 것이다. 이러한 문제는 지난 1970년대 미국 국립 암센터 주도로 시행되었던 대규모 연구들에서도 제기되었던, 천천히 성장하는 종양을 과진단 한 bias가능성도 있으

Table 1. Low-dose computerized tomography lung cancer screening outcomes

	Study						
	Sobue et al. 2002. <sup>2</sup>	Sone et al. 2001. <sup>3-4</sup>	Henschke et al. 2001. <sup>5-6</sup>	Swensen et al. 2003. <sup>7-8</sup>	Diederich et al. 2004. <sup>9-10</sup>	Pastorino et al 2003. <sup>11</sup>	Nawa et al 2002. <sup>12</sup>
	ALCA, Japan	Shinshu, Japan	ELCAP, USA	Mayo, USA	Munster, Germany	Milan, Italy	Hitachi, Japan
Study design							
Age	>40	≥40	≥60	>50	>40	≥50	≥50
Smoking (Pack-years)	≥20	+/-	≥10	≥20	≥20	≥20	+/-
CT interval (months)	6	12	12	12	12	12	12
Chest X-ray	+	+	+	-	-	-	-
Prevalence status	23	25	27	29	31	34	33
Volunteers (total)	1369	3967	1000	1520	817	1035	7956
Lung cancer at chest X-ray	4 (0.12%)	1 (0.03%)	7 (0.7%)	-	-	-	-
Lung cancer at CT	15 (0.43%)	19 (0.48%)	27 (2.7%)	21 (1.4%)	11 (1.3%)	11 (1.1%)	37 (0.44%)
NSCLC	15	19	27	19	11	11	37
Stage I	14 (93%)	16 (84%)	23 (86%)	12 (63%)	7 (64%)	6(55%)	31 (82%)
SCLC	0	0	0	2	1	0	0
Non-calcified nodule (%)	186 (11.5%)	279 (5.1%)*	237 (24%)	782 (51.4%)	350 (43%)	298 (29%)	2099 (26.4%)
Invasive procedure for benign lesions	3/18 (17%)	6/29 (21%)	1/42 (4%)	8/40 (20%)	3/15 (20%)	6/28 (22%)	10/47 (21%)
Incidence results							
Volunteers (total)	1180	8303	1184	1478	668	1035	5568
Lung cancer	22 (1.9%)	35 (0.4%)	9 (0.8%)	10 (0.3%)	15 (0.9%)	11 (1.1%)	4 (0.07%)
Detected by CT	19 (86%)	34 (97%)	7 (78%)	9 (90%)	10 (67%)	11 (100%)	4 (100%)
NSCLC	18 (95%)	34 (100%)	6 (86%)	8 (89%)	10 (100%)	11 (100%)	4 (100%)
Stage I	14 (74%)	32 (94%)	5 (82%)	5 (55%)	7 (70%)	11 (100%)	4 (100%)
SCLC	1	0	1	1	0	0	0
Interval cancers	3	1	2	2	5	0	0
Invasive procedure for benign lesions	27/45 (55%)	9/43 (21%)	1/7 (14%)	8/40 (20%)	3/13 (23%)	6/28 (22%)	2/6 (33%)

\* : Non-calcified nodule prevalence of Shinshu report is initial screening 5483 persons.

ALCA = Anti Lung cancer action project, ELCAP = Early lung cancer action project.

며, 실제 유병률이 추적 검사 시 확인되는 발생률보다는 현저히 높은 점은 이를 의심케 한다. 사망률에 대해서는 대규모 무작위 대조군 연구가 미국(n=50,000; National Lung Screening Trial), 프랑스(n=21,000; Depiscan), 네덜란드(n=24,000; Dutch Lung Cancer Screening Trial)에서 시행되고 있고 그 결과를 기다려 보아야 할 것 같다.

넷째는 역설적으로 발달한 영상학적 기술에 의한 문제인데, 최근 사용되는 MDCT를 사용한 경우는 해상도가 좋아 한 사람에게도 다수의 결절들이 발견될 수가 있고, 이는 방사선과 의사로 하여금 병변을 놓치게 하는 실수를 유발할 수 있다는 것이다. 최근 이를 보완한 컴퓨터 프로그램(CAD)을 이용 할 경우 도움을 얻을 수도 있다고 한다<sup>15</sup>.

위에 제기한 문제점이 아닌 저선량 나선식 CT의 추가적인 잇점도 있어서, Swensen<sup>8</sup>과 MacRedmond<sup>16</sup>의 보고에 의하면, 폐내 다른 질환(기관지 확장증, 폐기종)과 영상을 얻을 수 있는 다른 장기의 이상(유방암, 심장-협심증/심방종양, 부신-incidenta-loma)여부도 확인할 수 있는 추가적인 잇점도 있다고 하였으나 이 또한 폐내 비석회화 결절과 같이 임상적으로 큰 의미가 없는 질환의 이환율만 높여 불필요한 침습적인 검사를 초래할 수 있어 오히려 해가 될 수도 있다고 하였다.

또한 저용량 CT는 폐의 말초에 위치한 비소세포 폐암을 진단하는 데에는 민감도가 높은 반면, 중심기도에 있는 병변을 찾는 것에는 제한점이 있다는 것<sup>30</sup>이 밝혀져서 형광기관지경이나 객담을 이용한 하기의

**Table 2. Improvement of sputum analysis summarized from Kennedy et al<sup>23</sup>**

Nuclear image analysis	DNA-specific nuclear staining method : quantitative image cytometry (automated or semi-automated ; computer aided cytometry)
Immunohistochemistry	Monoclonal Ab to heterogeneous nuclear riboprotein: hnRnPA2/B1, hnRNP B1, p53 associated cytokeratin, and guanidinobenzoate
DNA analysis	RT-PCR : cancer/testis antigen (CTAG; MAGE, LAGE, MY-ESO, SSX etc.)
RNA analysis	RNA extraction and identify productive marker (RT-PCR): neuroendocrine marker (preprogastric-releasing peptide)
DNA-methylation	p16INKA, MGMT, RARbeta-2, etc al: high false positive rate
FISH analysis	c-myc, EGFR, 5p15, CEP6
K-ras mutations	
p53 mutations	

진단기법을 함께 사용하는 것이 바람직한 것으로 알려져 있다.

**2 자가 형광 기관지 내시경 (AFB: Autofluorescence bronchoscopy)**

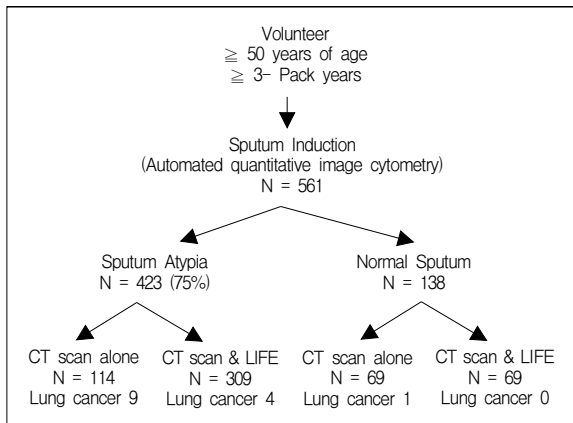
중심기도에 발생하는 편평 상피세포암은 대장 용종이 선암으로 발전하는 것처럼 이형성(dysplasia)이 시간 경과에 따라 상피내암, 침습적 암으로 발전하는 것으로 이해되고 있다(multi-step cancerization), 이미 진행된 침습적인 암성병변이 아닌 보다 더 초기의 전암성 내지 암성 병변의 경우 표재층에 국한되어 증식(상피내암의 경우 75%)하여 백색광 기관지 내시경(white light bronchoscopy; 이하 WLB)로는 확인이 불가능한데, 일반적으로 2cm size가 되어야 확인이 가능하다고 하며, WLB로는 상피내암 내지 이형성 병변의 발견율은 약 30% 내외만이 확인 가능하다고 한다<sup>17-18</sup>. 이에 따라 대안으로 개발 된 것이 형광 기관지 내시경으로 광과민제를 외부에서 투여하는 형광기관지 내시경의 경우 광과민제가 워낙 고가이고 피부반응을 포함한 과민 반응으로 사용의 제약 때문에, 기관지 점막 조직의 자체 형광을 이용한 AFB가 사용되고 있다.

AFB의 경우 전 세계적으로 LIFE (Laser Induced Fluorescence Endoscopy, Xillix Technologies, Vancouver, Canada)가 가장 많이 사용되고 있고 그 밖에 D-Light AF System (Karl Storz Company,

Tuttlingen, Germany), SAFE 1000 system (Pentax Asahi Optical, Tokyo, Japan), 및 EFI system (Richard Wolf company, Germany)이 사용되고 있다.

전암성 병변 내지 초기 암성병변에 대한 Lam 등<sup>17</sup>의 기존 연구들의 분석(meta-analysis)에 의하면 LIFE system을 이용한 검사 시, 발견율은 WLB에 비하여 1.1-6.3배정도 높은 것으로 알려져 있으며, 유럽에서 시행되었던 최초의 무작위 대조군 연구인 Häußinger 등<sup>43</sup>의 보고에 의하면 유병률에 있어 고위험군간에도 유병률에 차이가 있어 폐암의 모든 고위험군 환자의 유병률은 5.1%이었고, 각 대상 환자를 세분하여 객담 세포진 검사에서 양성이었던 그룹에서는 11.1%로 비교적 높게 보고하였다. 이는 AFB의 선별 검사 목적으로서의 사용 시 중요한 지침이 될 수 있는데 후에도 논의하겠지만 객담 세포진 검사를 포함한 새로워진 객담검사(Table 2)를 통하여 환자를 선별하고 이에 따라 시행 시 양성 병변 발견율을 높일 수 있다고 한다.

실례로 Kennedy 등(Colorado SPORE subgroup)<sup>19</sup>은 40갑년 이상의 흡연력이 있는 만성 폐쇄성 폐질환을 가진 고위험군 환자 533명에 대하여 객담 세포진 검사를 시행한 결과 암(상피내암 이상)으로 진단된 환자가 9명(1.7%)였고, 중등증 이형성으로 판단한 경우는 133명(25%)으로 상당히 높게 보고하면서, 중등증 이형성으로 진단된 133명 중 추가적으로 자가 형광 기관지경을 시행한 환자 43명중에서도 4명(9%)에서도 암성 병변을 발견 할 수 있었다고 하여 추가적



**Figure 2.** 20. Noncalcified pulmonary nodule detected by CT was 259 persons(46%), and lung cancer prevalence was 2.3%(14/561). Adapted from McWilliams et al.<sup>20</sup>.

인 형광기관지경의 필요성을 강조하였다.

McWilliams 등(Vancouver group)<sup>20</sup>은 고위험군의 환자에 대하여 객담(automated quantitative image cytometry), Low dose CT, 그리고 형광기관지 내시경을 동시에 최초로 시행한 screening 검사로서, 객담 검사에 이상이 있는 group이 암이 발견될 확률이 높고, Low-dose CT뿐만 아니라 추가로 형광기관지 내시경을 시행 시 양성 병변의 발견율을 4명 더 추가로 확인하여 형광기관지경 검사의 필요성을 강조하였다(Figure 2).

AFB의 추가적인 장점은 조기 양성 내지 전암성 병변의 발견으로 유전학적 내지 자연 경과적 정보를 주어 암의 발생과정이라든지 예방요법에 관한 연구에 도움을 줄 수도 있을 것이라 생각되며, 단점으로는 선암이나 소세포 폐암의 전암성 병변에 대한 발견에도 뛰어난 능력을 갖고 있는지 알 지 못하며, 상피하(점막하) 조직의 병변에 대해서는 발견율이 현저히 떨어지고, 검사 자체의 특이도가 낮아 확인되는 많은 이상 병변에 대한 조직 검사 시 소요되는 시간과 비용면에 대한 효율성이 확실치 않으며, 이렇게 확인된 병변에 대한 치료 후 과연 사망률을 낮출 수 있는가에 대해서도 확실치 않다<sup>21</sup>.

최근에 매우 흥미로운 보고가 한개 있었는데 모든 전암성(premalignant) 병변이 WHO 분류에 따라 진행하지 않는다는 것으로서 8년간 추적검사에서 53%

의 전암성 병변이 regression 되었다는 것<sup>31</sup>이다. 따라서 전암성 병변에 대한 보다 많은 자료가 필요할 것으로 보인다.

### 3. 객담 검사 (Sputum Analysis)

이전의 대규모 연구들에서 폐암의 선별검사 목적으로 사용된 객담 세포진 검사의 경우, Sing 등<sup>22</sup>의 문헌 고찰과 함께 발표한 내용에 따르면 현성 폐암이 있다고 하여도 객담검사에서 양성인 확률은 40.3%, 기관지 내시경을 이용한 brush cytology까지 함께 시행했을 경우에도 64% 정도라고 하였다. 이는 현성 폐암이 확실한 경우의 환자들에 대한 보고로 선별검사목적의 대상의 조기 폐암의 경우는 이보다 더 낮은 것으로 생각된다.

세포진 검사는 중심기도에 위치하는 편평상피 세포암이나 소세포암의 진단에 유용하고, 비용이 저렴하며 특이도가 높은 검사로 알려져 있다. 그러나 이러한 검사는 민감도가 낮고 병리학자에 따라 판독결과가 달라지는 낮은 재연성의 문제를 갖고 있다. 이러한 낮은 민감도를 극복하기 위해 최근 발달한 분자 생물학의 도움을 얻어 지난 20여 년간 양성 내지 전암성 병변에 대한 수백 개의 분자생물학적 표지자가 확인되었고, 이들은 같은 암인데도 다른 진행 양상을 보이는 암에 대한 예후를 예측하는데 도움을 주는 것으로 알려져 있으며, 일부는 폐암의 형태학적 변화 이전에 객담에서 발견되어 폐암 발생의 예측 인자로 여겨지고 있다<sup>23-25</sup>.

이러한 표지자의 확인은 객담뿐 아니라 혈중(DNA, proteomic profile, microsatellite alteration), 날숨(exhaled breath; alkane or monomethylated alkane, p53 mutation))에서도 확인하는 방법이 연구되고 있으나 객담내의 표지자에 대한 연구가 가장 활발하다<sup>25-26</sup>. 객담 검사라고 하면 전통적인 세포진 검사를 포함한 전체 세포 분석(Whole cell analysis - cytology, nuclear image analysis, protein analysis)법과 세포내에서 추출한 핵산(DNA, RNA)분석법으로 분류 할 수 있으며 세부 항목은 너무 많아 일일이 열거하기 어려울 정도이다(Table 2).

유전자 검사(흡연과 같은 carcinogen이 유전자에 직접 작용하여 변형초래-Somatic molecular genetic damage)로는 소세포 폐암과 깊은 연관이 있다는 3p 유전자의 allele deletion (3p,5q,9p,11q,17p,13q,18q, and 22q)과 다른 고형암과 연관이 있으면서 흡연, 이형성증, 상피내암과 연관이 있다는 암억제 유전자 p53의 비활성화, Rb and P16 (functional relationship in cell-cycle control)등 여러 가지가 있으나 비용과 검사방법의 어려움으로 어려워 실제 임상적으로 이용가능한 것은 그리 많지 않다.

현재 선별검사 목적으로 이용 시 주목받고 있는 몇 가지 검사는 McWilliams 등<sup>20</sup>이 유도 객담에 대해 시행했던 검사인 Automated quantitative image cytometry (세포내 존재하는 핵에 특수 염색을 시켜 이것을 컴퓨터를 이용한 분석), 선암과 깊은 연관이 있으며 객담 세포진 검사 음성시기에도 발견 가능하다고 알려진 K-ras mutation, 고위험군의 선별에 도움이 될 수 있을 것이라고 여겨지는 DNA repair capacity 측정법등이 있다<sup>15,23,25</sup>.

이밖에 우리나라에서도 객담내 발현한다는 MAGE (melanoma antigen gene)을 이용한 폐암 환자에서의 발현율에 관한 연구<sup>27</sup>가 있었는데 MAGE A1-A6를 모두 발견할 수 있는 common primer를 이용한 RT-nested PCR 연구에서 비폐암 환자의 객담에서는 2.1%에서 양성반응을 얻었고, 폐암환자의 자연객담에서 발견율은 47.5%, 유도객담, BAL, 그리고 pleural fluid까지 포함하여 시행한 결과에서는 발견율을 70%까지 향상된다고 보고하였다. 이 연구에서는 기존의 세포진 검사에서의 양성율은 31%, 암 표지자인 telomerase의 양성율은 29.6%로 객담(자연 & 유도객담)의 MAGE A1-6 RT-nested PCR법의 양성율이 54.3%로 통계학적으로 의미있게 높아(p<0.01), 선별 검사로서의 가능성을 제시해 주었다.

#### 4. 요약

기존의 폐암 발생의 고위험군(나이, 흡연력, FEV<sub>1</sub>, 가족력, 직업적 발암물질의 노출력, 기존의 폐암 및 두경부 종양)에 대한 저선량 나선식 CT와 기관지

내시경 검사로 선별 검사 시 폐암의 유병률은 높아야 2%내외이고 대부분 그보다 낮은 것으로 알려져 있다. 특이도는 49-90%, 양성예측률은 10%이하로 선별검사 시 불필요한 검사를 초래하고 그에 따른 이환률과 사망률을 증가시키며 비용적인 문제를 야기하는 것으로 알려져 있다.

이에 기존의 고위험군에 대해 대상 환자를 더욱 더 좁힐 필요가 있으며, 이는 실제 임상적으로 이용 가능한 생물학적 표지자의 개발의 필요성이 있다고 하겠다.

그러나 현재까지 알려진 폐암조기검진에 대한 각종 진단 수기 중에서 상기의 3가지 방법(저선량 MDCT, 자가형광기관지경 및 객담내 MAGE)을 한꺼번에 시행하는 program은 비용적인 문제는 있지만 시도해 볼 만한 방법이라고 생각된다.

#### 참고 문헌

1. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson MS. 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.
2. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002;20:911-20.
3. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-5.
4. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001;84:25-32.
5. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
6. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001;922:153-9.

7. Swensen S, Jett JR, Slon JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes AM, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:508-13.
8. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
9. Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of baseline examinations in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002;222:773-81.
10. Diederich S, Thomas M, Semik M, Lenzen H, Roos N, Weber A, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. *Eur Radiol* 2004;14:691-702.
11. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, de Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003;362:593-597.
12. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H, et al. Lung cancer screening using low-dose spiral CT. *Chest* 2002;122:15-20.
13. Chong SM, Lee KS, Chung MJ, Kjm TS, Kim HJ, Kwon OJ, et al. Lung cancer screening with low-dose helical CT in Korea: experience at the Samsung Medical Center. *J Korean Med Sci* 2005;20:402-8.
14. Diederich S, Wormanns D. Impact of low-dose CT on lung cancer screening. *Lung Cancer* 2004;45:S13-9.
15. McWilliams A, Lam S. Lung cancer screening. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:272-7.
16. MacRedmond R, McVey G, Lee M, Costello RW, Kenny D, Foley C, et al. Screening for lung cancer using low dose CT scanning: results of 2 year follow up. *Thorax* 2006;61:54-6.
17. Lam S, MacAulay C, le Riche JC, Palcic B. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *Cancer* 2000;89:2468-73.
18. Häußinger K, Becker H, Stanzel F, Kreuzer A, Schmidt B, Strausz J, et al. Autofluorescence bronchoscopy with light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomized controlled multicentre trial. *Thorax* 2005;60:496-503.
19. Kennedy TC, Miller Y, Prindiville S. Screening for lung cancer revisited and the role of sputum cytology and fluorescence bronchoscopy in a high risk group. *Chest* 2000;117:72S-9S.
20. McWilliams A, Mayo J, MacDonald S, le Riche JC, Palcic B, Szabo E, et al. Lung cancer screening: a different paradigm. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1167-73.
21. Banerjee AK, Rabbitts PH, George J. Fluorescence bronchoscopy: clinical dilemmas and research opportunities. *Thorax* 2003;58:266-71.
22. Sing A, Freudenberg N, Korsik C, Wertzel N, Klosa B, Hasee J. Comparison of the sensitivity of sputum and brush cytology in the diagnosis of lung carcinomas. *Acta Cytol* 1997;41:399-408.
23. Kennedy TC, Hirsch FR. Using molecular markers in sputum for the early detection of lung cancer: a review. *Lung Cancer* 2004;45:S21-7.
24. Thunnissen FB. Sputum examination for early detection of lung cancer. *J Clin Pathol* 2003;56:805-10.
25. Huber RM, Statakis DF. Molecular oncology: perspectives in lung cancer. *Lung Cancer* 2004;45:S209-13.
26. Phillips M, Cataneo RN, Cummin AR, Gagliardi AJ, Cleeson K, Greenberg J, et al. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath. *Chest* 2003;123:2115-23.
27. Jheon S, Hyun DS, Lee SC, Yoon GS, Jeon CH, Park JW, et al. Lung cancer detection by a RT-nested PCR using MAGE A1-6 common primers. *Lung Cancer* 2004;43:29-37.
28. Deppermann KM. Lung cancer screening: where are we in 2004. *Lung Cancer* 2004;45:S39-42.
29. Ashton RW, Jett JR. Screening for non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2005;32:253-8.
30. MacRedmond R, McVey G, Lee M, Costello RW, Kenny D, Foley C, et al. Screening for lung cancer using low dose CT scanning: results of 2 year follow up. *Thorax* 2006;61:54-6.
31. Breuer RH, Pasic A, Smit EF, van Vliet E, Vonk Noordegraaf A, Risse EJ, et al. The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. *Clin Cancer Res* 2005;11:537-43.