

NSCLC-Screening: Pro

Rolf Inderbitzi, Thomas Scherer, Jürg Barandun, Karl Klingler

Lungenkrebs ist in der Schweiz eine der häufigsten Todesursachen. 1995 betrug in der Schweiz die altersadaptierte Mortalitätsrate beim Bronchuskarzinom pro 100 000 Einwohner für Frauen 13,2 und für Männer 53,6 [1]; in absoluten Zahlen angegeben, erkrankten in der Schweiz jährlich 3200 und sterben 3000 Menschen an Lungenkrebs (www.krebsliga.ch). Die jährliche Lungenkarzinom-Mortalitätsrate ist höher als diejenige der Karzinome von Kolon, Prostata, Mamma und Pankreas [2]. Bei den Frauen steigt die Chance, an Lungenkrebs zu erkranken, jährlich rapid an und macht dem Mammakarzinom den Spitzenplatz streitig. Weltweit weist das Bronchuskarzinom die höchste Krebsmortalität auf und wird diesen Spitzenplatz bis 2040 behalten. Trotz grossem Einsatz und immensem Therapieaufwand mittels Chirurgie, Chemotherapie und Bestrahlung persistiert das 5-Jahres-Überleben der Lungenkrebs-Kranken seit mehreren Dezennien unter 15%. Diese bedrückenden Tatsachen verlangen nach Auswegen und sinnvollen Lösungen.

Früherkennung grundsätzlich sinnvoll

1964 wurde vom Franzosen Denoix das TNM-System zur Tumorbefundung und -einteilung initiiert und seit den frühen 70er Jahren von der «International Union Against Cancer» (Union Internationale Contre le Cancer, UICC) systematisiert. Seither bietet die TNM-Klassifikation dem onkologisch tätigen Kliniker dank ihrer auf anatomisch-morphologischen Kriterien beruhenden Kategorien eine angemessene und geeignete Entscheidungsgrundlage zur Behandlung bösartiger Tumoren. Die Einteilung in lokale (*Primärtumor T*), regionäre (*Lymphstationen N*) und vom Primärtumor unabhängige, ferne (*Organmetastasen M*) Krankheitslokalisationen weist bereits darauf hin, dass es prognostisch und therapeutisch grundsätzlich Sinn macht, ein Malignom im Stadium seines lokalen Wachstums zu diagnostizieren und zu entfernen; dies gilt auch für Lungenkrebs. Die mit Hilfe des TNM-Systems seit über 30 Jahren erstellten Analysen der Krankheitsverläufe beweisen, dass Patienten in einem frühen Krebsstadium von der chirurgischen Entfernung des Tumors profitieren, ja auf Heilung hoffen dürfen. Gemäss den aktuellen Angaben zum Lungenkrebs beträgt das

5-Jahres-Überleben im Stadium IIIb bloss 3–7%, im Stadium IV gar weniger als 1%, während von den im Stadium 1a diagnostizierten Patienten nach fünf Jahren noch 67% leben [3]. Darüber hinaus beeinflusst im Frühstadium auch die Tumorgrosse das Überleben signifikant. Bei Patienten mit Primärläsionen unter 1 cm Durchmesser steigt das 5-Jahres-Überleben auf 80% [4]. Saito hat nachgewiesen, dass die Entfernung sputumpositiver, radiologisch noch okkulten Plattenepithelkarzinome gar eine 5-Jahres-Überlebenschance von 93,5% beinhaltet [5].

Die fraglos wünschbare Diagnosestellung im Frühstadium der Krankheit ist jedoch schwierig, da dieses beim Bronchuskarzinom in der Regel asymptomatisch verläuft. Lungenkrebs ist deshalb zu diesem Zeitpunkt nur zufällig auffindig zu machen – oder aber, wie bei Karzinomen anderer Organe, mittels gezielter Früherkennung! Diese Einsicht hat dazu geführt, nach Früherkennungsmöglichkeiten von Lungenkrebs zu suchen und ihren prognostischen sowie klinisch-therapeutischen Wert zu evaluieren.

Studien des National Cancer Institute (NCI)

Wie sind die damaligen NCI-Studien zu gewichten? Sind ihre Ergebnisse zurecht in Stein gemeisselt? Ist es verfehlt, nutzlos oder gar kontraproduktiv [13], beim Bronchuskarzinom Früherkennungsanstrengungen zu unternehmen? Die drei Screeningstudien wurden an der Mayoklinik der Johns Hopkins University und dem Memorial Sloan-Kettering Cancer durchgeführt [6–9]. Insgesamt wurden über 30 000 Personen in die Untersuchungen eingeschlossen. Die Untersuchungen sollten prüfen, ob mit regelmässigen Thoraxröntgenbild-Untersuchungen, mit oder ohne zusätzliche zytologische Sputumuntersuchungen, die Lungenkrebsmortalität reduziert werden könne.

Die Studienresultate wurden in den nachfolgenden Jahren intensiv diskutiert, wobei mehrere grundsätzliche Schwachpunkte zutage traten.

Die Sensitivität der Untersuchungsmethoden lag sehr tief; sie betrug bei der Sputumzytologie 20%, beim Thoraxröntgenbild 40%. In den Kontrollgruppen fand jeweils eine erhebliche Kontamination durch Intervalluntersuchungen statt; bestand ein klinischer, labormässiger

Anlässlich der Jahrestagung 2002 der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie

Korrespondenz:
PD Dr. med. Rolf Inderbitzi
LungenZentrum Hirslanden
Witellikerstrasse 36
CH-8008 Zürich

Inderbitzi@Lungenzentrum.ch

oder bildgeberischer Verdacht für das Vorliegen eines Tumors, wurden zusätzliche, ungeplante Untersuchungen vorgenommen, was zum Ausschluss der Probanden aus der Studie führte. Die Dropout-Rate lag insgesamt sehr hoch: 30% in der Thoraxröntgenbild-Gruppe, gar 50% in der Sputum-Gruppe! Weitere methodische Probleme beeinträchtigten die Studienaussagekraft. Erwartet wurde beispielsweise ein Mortalitätsunterschied von 50% zwischen Früherkennungs- und Kontrollgruppe; effektiv betrug dieser Unterschied für das gesamte Kollektiv jedoch bloss 13% und für Stadium-Ia-Patienten 29%. Diese Umstände verminderten die statistische Aussagekraft der Resultate wesentlich [14–16]. Im Mayo-Studienarm beispielsweise wären zum Erreichen des erwarteten 50%-Mortalitätsunterschieds statt 10 000 deren 20 000 Probanden und statt 9 20 Jahre Studiendauer notwendig gewesen.

In einer aktuellen Beurteilung der NCI-Studien sind auch die technisch stark weiterentwickelten Möglichkeiten bildgebender Verfahren beim Erkennen von Lungenrundherden zu berücksichtigen. Diesbezüglich ist es nicht ohne Bedeutung zu erwähnen, dass in der Mayo-Klinik-Gruppe retrospektiv 90% der peripheren und 75% der perihilären Karzinome bereits auf älteren Thoraxröntgenbildern sichtbar gewesen waren [17]! Zur Erinnerung: Im konventionellen Röntgenbild liegt die sichere Nachweisgrenze für Lungen-Rundherde bei einem Durchmesser von 2 cm, während technisch aktuelle Computertomographen diese bereits ab 2–3 mm Durchmesser gültig nachzuweisen vermögen [17–19].

Klinische Erfahrung versus statistische Theorie

Trotz relativ bescheidener Untersuchungsmethoden (Thoraxröntgenbild, Sputumproben) der NCI-Studien wurde damals bei 336 Lungenkrebs-Patienten im Stadium I die Diagnose gestellt. In der untersuchten Population änderte sich die Krebsmortalität indessen nicht signifikant. Dieses Ergebnis ist sicherlich unter anderem auf die oben angeführten Studienmängel zurückzuführen; es wurde und wird aber auch mit Hilfe der Begriffe «Lead-time»-, «Length-time»- und «Overdiagnosis»-Bias diskutiert und erklärt [20].

«Lead-time»-Bias bedeutet, dass die Diagnose zwar früher gestellt wird, der Endpunkt (Tod an Lungenkrebs) jedoch unbeeinflusst bleibt. Die breit abgestützten Erfahrungen des klinischen Alltags, welche sich unter anderem in der TNM-Klassifikation spiegeln, finden sich jedoch in den theoretischen Berechnungen kaum gespiegelt; diese decken sich nicht mit der klinischen Erfahrung und geben vor allem den

tatsächlichen Lebensverlauf des einzelnen Krebskranken nicht wieder. Aber auch die NCI-Ergebnisse selbst entziehen sich dieser rein theoretischen Interpretation. Flehinger beispielsweise hat in einer sorgfältigen Analyse die Evidenz erbracht, dass ein früh diagnostizierter Lungenkrebs zwar zwingend lebensgefährdend, jedoch grundsätzlich kurativ behandelbar ist; von den 336 NCI-Patienten im Stadium I wurden 291 operiert, 70% von ihnen lebten nach 5 Jahren noch. 45 Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen trotz Resezierbarkeit des Tumors nicht operiert; von diesen lebten nur 10% über 5 Jahre [21].

«Length-time»-Bias sagt aus, dass langsam wachsende Tumoren diagnostiziert würden, welche auf den Lebensverlauf der betroffenen Personen keinen wesentlichen Einfluss hätten. «Overdiagnosis»-Bias schliesslich beschreibt das Extrem des «Length-time»-Bias. Dieser Terminus besagt, dass bei einem Patienten Lungenkrebs diagnostiziert und behandelt werde, wo dies für das Überleben des Patienten nicht bloss irrelevant, sondern durch unnötige Tumorbehandlung potentiell gefährlich sei [22, 23]. Diese Argumentation ruft wiederum nach Entgegnungen. Viele Studien weisen Sinn und Effizienz einer möglichst frühen Behandlung des Bronchuskarzinoms nach [3–5, 21]. Sie widersprechen zudem der theoretischen Annahme, dass es «harmlose», nicht lebensbedrohliche Bronchialkarzinome gebe, welche «überdiagnostiziert» würden. Unbehandelt stirbt die überwiegende Mehrzahl von Lungenkrebs-Patienten innert kurzer Zeit. 90 der 92 nicht operierten Patienten (mit grundsätzlich resezierbarem Tumor) der NCI-Studie starben vor Ablauf von 5 Jahren an den Krebsfolgen, obwohl sie zum Diagnosezeitpunkt als gesunde Probanden gegolten hatten! Das oft benützte Argument, in Autopsiestudien würden häufig klinisch irrelevante Mikrokarzinome diagnostiziert [24], vermag die Hypothese der «Überdiagnose» beim Lungenkrebs ebenfalls nicht zu stützen. Bei einer derzeitigen Lebenserwartung von 75–85 Jahren ist es ohne weiteres einsehbar, dass die Autopsiestatistik eines durchschnittlichen Pathologie-Institutes in einem Land westlicher Industrienationen bei nicht onkologisch bedingten Todesfällen asymptomatische Karzinomherde aufführt. Steel [24] hat für die häufigsten Krebsarten durchschnittliche jährliche Wachstumsraten errechnet. Es vergehen ungefähr 8 Jahre, bis ein Mikrokarzinom zum 1 cm grossen Bronchuskarzinom angewachsen ist, aber nur weitere 14 Monate bis zum Erreichen einer Tumorgrosse von 3,2 cm. Im Gegensatz zum alten, polymorbiden Menschen, der an irgendeiner Folge seiner Grundkrankheiten stirbt, wird der gesunde Proband, der wegen seines Risikoprofils der Krebsfrüherkennung zugeführt wird,

mit grösster Wahrscheinlichkeit an seinem Bronchuskarzinom sterben, wenn es nicht frühzeitig behandelt wird [21, 26–27].

Fallsuche, nicht Screening

Mit Früherkennungsmethoden werden klinisch stumme Krebserkrankungen gesucht; die Präsenz von Symptomen ist Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung und verschlechtert die Prognose drastisch. Im NCI-Patientenkollektiv der Mayo-Klinik sank die 5-Jahres-Überlebensrate von 40% bei asymptomatischen Patienten auf 0% bei nachweislichen Symptomen. Ebenfalls ist bei symptomfreien Patienten eine kurative Resektion in 60–80% möglich – verglichen mit 11–14% im Falle von nachweisbaren Symptomen [7, 16, 28]. Eines der vordringlichen Ziele derzeit laufender Studien besteht deshalb in der Suche und Definition einer asymptomatischen, klinisch gesunden Risikopopulation, um die Möglichkeiten der Früherkennung so früh, aber auch so gezielt als möglich einzusetzen. Folgende Risikofaktoren werden evaluiert: Einschlussalter, Umfang des Zigarettenkonsums, frühere Krebserkrankungen im Kopf-, Hals- und Atemwegsbereich, Vorhandensein von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit expiratorischem Erstsekundenvolumen (FEV₁) unter 70% [29, 30], potentielle Kanzerogenizität im Arbeitsplatzbereich sowie stattgehabte Krebserkrankungen in der Verwandtschaft.

Untersuchungsverfahren

Die aktuellste, aber auch am meisten kontroversen auslösende Früherkennungsmethode ist die «Low-dose»-Spiralcomputertomographie. Zu deren Evaluation ist seit Oktober 1999 eine grosse internationale Multizenterstudie (I-ELCAP; <http://www.ielcap.org>) angelaufen. Erste Resultate zeigen, dass damit Bronchuskarzinome in einem deutlich früheren Stadium erfasst und signifikant mehr Patienten einer kurativen Behandlung zugeführt werden können [31–36] als durch bisherige Screeningprogramme. Erste Follow-up-Analysen deuten zudem an, dass auch die kurzfristigen Überlebensraten deutlich verbessert werden können [33, 41]. Ein wichtiges Teilziel dieser Studie liegt in der Optimierung des Abklärungsalgorithmus, unter anderem, bei welcher Grösse und zu welchem Beobachtungszeitpunkt Lungenbefunde biopsiert werden sollen. Der computertomographischen, dreidimensionalen Rekonstruktionsmöglichkeit nachgewiesener Rundherde kommt hierbei möglicherweise eine zentrale Bedeutung zu; die Wahrnehmung einer Oberflächenveränderung des

rekonstruierten Befundes im zeitlichen Verlauf gilt auch ohne messbare Grössenveränderung als hochgradig malignitätsverdächtig.

Aus den NCI-Studien ist hervorgegangen, dass der *Sputumzytologie* eine relativ tiefe Sensitivität (um 20%) zur Erkennung früher Karzinome der zentralen Bronchien zukommt. Zudem waren zur endoskopischen Entdeckung der karzinomatösen Läsionen bei zytologisch positivem Sputumnachweis bis 5 Bronchoskopien notwendig [37, 38]. In diesen Situationen erwies sich die *Autofluoreszenz-Bronchoskopie* im Vergleich zur konventionellen Weisslicht-Bronchoskopie als Methode mit einer wesentlich höheren Sensitivität, für neoplastische ebenso wie für präneoplastische Läsionen [39–42]; daneben scheint sich die Methode angesichts des beachtlichen apparativen Aufwandes als primäre Screening-Methode allerdings wenig zu eignen.

Um die Sensitivität der Sputumzytologie zu erhöhen, wurden verschiedene Marker [43–45] und eine *automatisierte Sputumanalyse* [46–49] entwickelt. Die Automatisierung erlaubt eine standardisierte Überprüfung einer grossen Anzahl Sputumproben auf rationelle und wenig aufwendige Art. Ihr klinischer Einsatz als Früherfassungsmethode wird in Kombination mit der Autofluoreszenz-Bronchoskopie derzeit in einer deutschen Multizenterstudie getestet.

Kosten

Früherfassungsuntersuchungen verursachen zwangsläufig Folgekosten. Diese werden einerseits durch falsch positive Befunde, andererseits durch die Behandlung der diagnostizierten Krebserkrankungen verursacht. Bei erbrachtem Wirksamkeitsnachweis stellt sich für jede Screeningmethode die Frage nach dem finanziellen Aufwand. Bezüglich «Low-dose»-Spiral-Computertomographie sind verschiedene Kosten-Nutzen-Analysen durchgeführt worden [50–53]. Die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr hängen dabei von der untersuchten Risikopopulation ab. Je strikter man diese definieren und damit eingrenzen kann, umso effektiver wird die Vorsorge, was sich auf die Kostenfolge günstig auswirkt. Gemäss eigener Berechnungen im Rahmen der laufenden Studie als Schweizer ELCAP-Arm und aufgrund bekannter Kostenstrukturen [35] muss mit Kosten um CHF 15 000.– pro gewonnenes Patientenjahr gerechnet werden, wenn bei acht von 1000 untersuchten Personen Bronchuskarzinome – davon gemäss bisheriger Erfahrungen zu 85% im Stadium I – diagnostiziert werden.

Prävention

Erfolgreiche Prävention reduziert die Bronchuskarzinom-Mortalität am effizientesten. Allerdings muss bedacht werden, dass auch erfolgreiche Rauchentwöhnungs-Programme auf eine 1-Jahres-Abstinenzrate von maximal 30% kommen [54–56]. Allen Anstrengungen entgegengesetzt nimmt zudem bei Jugendlichen und Frauen der Trend zum Rauchen zu. Zudem werden vermehrt Bronchuskarzinome bei Ex-Rauchern diagnostiziert [26], da die Inzidenz an Bronchuskarzinomen dem Rauchverhalten der Bevölkerung mit einer zeitlichen Latenz von 20–30 Jahren folgt [57]. Im Kontext dieses Artikels erwähnenswert ist der Umstand, dass in der ELCAP-Studie der Cornell-University von New York ein signifikanter Anteil der Probanden – durch die Teilnahme an der Studie offenbar motiviert – ihren Nikotinkonsum sistierte [58].

Schlussfolgerungen

Wird ein Bronchuskarzinom in einem frühen, asymptomatischen Stadium diagnostiziert, besteht eine kurative Therapiemöglichkeit. Die 5-Jahres-Überlebenschance von Patienten mit diagnostiziertem Lungenkrebs im Stadium I beträgt über 70%. Mit der «Low-dose»-Spiral-Computertomographie ist dieses frühe Stadium grundsätzlich nachweisbar. Es müssen offene Fragen geklärt werden, um diese Technik als sinnvolle Früherkennungsmethode etablieren zu können. Die von einer Untersuchung profitierende Risikopopulation muss exakt definiert

werden. Die diagnostische Sicherheit in der Wertung der erhobenen Befunde bezüglich weiterer Abklärungsschritte (histologische Diagnosesicherung, chirurgische Exzision) muss erarbeitet und standardisiert werden. Das optimale Zeitintervall zwischen zwei Untersuchungsgängen – wahrscheinlich von kürzerer Dauer bei Nachweis einer Lungenveränderung – muss sich als Studienresultat in einem gültigen Algorithmus niederschlagen. Für zentrale endobronchiale Läsionen, bei denen die Computertomographie keine zuverlässige Früherfassungsmethode darstellt, sind die Verwendung von Serum- oder Sputummarkern als Screeningmethode zu prüfen, um geeignete Kandidaten für eine endoskopische Abklärung zu selektionieren. Zur Beurteilung des volkswirtschaftlichen Aufwandes muss eine exakte Kosten-Nutzen-Analyse Bestandteil der laufenden Studien sein.

Die zur Verfügung stehenden neuen Techniken sind grundsätzlich geeignet, eine erfolgreiche Früherfassung des Bronchuskarzinoms zu evaluieren. Ob eine routinemässige Durchführung der Früherfassung empfohlen werden kann, wird erst die Auswertung der vielen, weltweit offenen Studien zeigen. Die Durchführung randomisierter Studien ist wünschbar, darf aber bis zum Vorliegen ihrer Ergebnisse bereits zuvor absehbare, aus sinnvollen Früherkennungsmassnahmen resultierende therapeutische Verbesserungen nicht verhindern. Dogmatischer Nihilismus und klinikferner Sophismus stellen keinen gangbaren Weg zur Verbesserung von Therapie- und Heilungschancen dieser ernsthaften, prognostisch bisher desolaten Erkrankung dar.

Literatur

- 1 Bundesamt für Statistik BSG. Krebssterblichkeit in der Schweiz 1997. In: Basel, Pharma Information. Das Gesundheitswesen in der Schweiz.
- 2 Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23–47.
- 3 Mountain CF. Value of new TNM staging system for lung cancer. *Chest* 1989; 96 (Suppl 1):47S.
- 4 Ishida T, Inoue T, Sugio K, Inoue K, Inuzuka S, et al. Early squamous lung cancer and longer survival rates. *Respiration* 1993;60:359–65.
- 5 Saito Y, Nagamoto N, Ota S, Sato M, Sagawa M, et al. Results of surgical treatment for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:401–7.
- 6 Berlin NI, Buncher CS, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Pro-
- 7 Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:561–5.
- 8 Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:555–60.
- 9 Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86: 44–53.
- 10 Newman L. Lung project update raises issue of overdiagnosing patients. *J Natl Cancer Inst* 2000;92: 1292–4.
- 11 Black WC. Overdiagnosis: An underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1280–2.
- 12 Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308–16.
- 13 Heffner JE, Silvestri G. CT Screening for Lung Cancer. Is smaller better? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:433–4.
- 14 Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer. A reappraisal of randomized trials on lung cancer screening. *Chest* 1995;017(6 Suppl):270S–9S.
- 15 Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung can-

- cer: another look; a different view. *Chest* 1997;111:754-68.
- 16 Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer* 1993; 72:1573-80.
 - 17 Muhm JR, Miller WE, Fontana RS, Sanderson DR, Uhlenhopp MA. Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs. *Radiology* 1983;148:609-15.
 - 18 Quekel LGBA, Kessels AGH, Goei R, van Engelsehoven JMA. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest* 1999;115: 720-4.
 - 19 Sone S, Li F, Yang ZG, Takashima S, Maruyama Y, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 2000;73:137-45.
 - 20 Patz EF, Jr, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1627-33.
 - 21 Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. *Chest* 1992;101:1013-8.
 - 22 Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3):CD001991.
 - 23 Ellis SM, Husband JE, Armstrong P, Hansell DM. Computed tomography screening for lung cancer: back to basics. *Clin Radiol* 2001; 56:691-9.
 - 24 Eddy DM. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989;111:232-7.
 - 25 Steel GG. Growth Kinetics of Tumors. *Br J Cancer* 1966;20:74-86.
 - 26 Sobue T, Yamaguchi N, Suzuki T, Fujimoto I, Matsuda M, et al. Lung cancer incidence rate for male exsmokers according to age at cessation of smoking. *Jpn J Cancer Res* 1993;84:601-7.
 - 27 McGarry RC, Song G, des RP, Timmerman R. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* 2002;121:1155-8.
 - 28 Sanderson D, Fontana R. Results of Mayo lung project: an interim report. *Recent Results Cancer Res* 1982;82:179-86.
 - 29 Burns D. Cigarette smoking. In: Aisner J, editor. *Comprehensive Textbook of Thoracic Oncology*. Baltimore: Williams&Wilkins, 1996: 51-65.
 - 30 Lam S, Lam B, Petty TL. Early detection for lung cancer. New tools for casefinding. *Can Fam Physician* 2001;47:537-44.
 - 31 Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:508-13.
 - 32 Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;201:798-802.
 - 33 Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002;20:911-20.
 - 34 Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, 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.
 - 35 Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
 - 36 Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, Eguchi K, Naruke T, et al. Detection failures in spiral CT screening for lung cancer: analysis of CT findings. *Radiology* 1999;212:61-6.
 - 37 Sanderson DR, Fontana RS, Woolner LB, Bernatz PE, Payne WS. Bronchoscopic localization of radiographically occult lung cancer. *Chest* 1974;65:608-12.
 - 38 Woolner LB, Fontana RS, Bernatz PE. Early bronchogenic carcinoma. Problems in detection, localization, and treatment. *Surg Clin North Am* 1973;53:761-8.
 - 39 Sutedia TG, Codrington H, Risse EK, Breuer RH, van Mourik JC, et al. Autofluorescence bronchoscopy improves staging of radiographically occult lung cancer and has an impact on therapeutic strategy. *Chest* 2001;120:1327-32.
 - 40 Venmans BJ, van Boxem TJ, Smit EF, Postmus PE, Sutedia TG. Bronchial intraepithelial neoplastic lesions in head and neck cancer patients: results of autofluorescence bronchoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:635-8.
 - 41 Venmans BJW, van Boxem AJM, Smit EF, Postmus PE, Sutedia TG. Clinically relevant information obtained by performing autofluorescence bronchoscopy. *J Bronchol* 2000;7:118-21.
 - 42 Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmont D, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998;113:696-702.
 - 43 Mulshine JL, Scott F. Molecular markers in early cancer detection. New screening tools. *Chest* 1995; 107(6 Suppl):280S-286S.
 - 44 Strauss GM, Skarin AT. Use of tumor markers in lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8:507-32.
 - 45 Tockman MS. Advances in sputum analysis for screening and early detection of lung cancer. *Cancer Control* 2000;7:19-24.
 - 46 Hoda RS, Saccomanno G, Schreiber K, Decker D, Koss LG. Automated sputum screening with PAPNET system: a study of 122 cases. *Hum Pathol* 1996;27:656-9.
 - 47 Marek W, Kotschy-Lang N, Muti A, Kohler CH, Nielsen L, et al. Can semi-automated image cytometry on induced sputum become a screening tool for lung cancer? Evaluation of quantitative semi-automated sputum cytometry on radon- and uranium-exposed workers. *Eur Respir J* 2001;18:942-50.
 - 48 Auffermann W, Bocking A. Early detection of precancerous lesions in dysplasias of the lung by rapid DNA image cytometry. *Anal Quant Cytol Histol* 1985;7:218-26.
 - 49 Marek W, Krampe S, Dickgreber NJ, Nielsen L, Muti A, et al. Automatisierte quantitative Image-Zytometrie bronchialer Spülflüssigkeiten bei Verdacht auf broncho-pulmonale Tumoren: Vergleich mit Zytologie, Histologie und klinischer Diagnose. *Pneumologie* 1999;53: 583-95.
 - 50 Marshall D, Simpson KN, Earle CC, Chu C. Potential cost-effectiveness of one-time screening for lung cancer (LC) in a high risk cohort. *Lung Cancer* 2001;32:227-36.
 - 51 Nakhosteen JA. Cost-effectiveness of a proposed feasibility study on the detection of early lung carcinoma in Germany. *Cancer* 2000; 89(11 Suppl):2494-6.
 - 52 Baba Y, Takahashi M, Tominguchi S, Kiyota S. Cost-effectiveness decision analysis of mass screening for lung cancer. *Acad Radiol* 1998; 5 Suppl 2:S344-S346.
 - 53 Chirikos TN, Hazelton T, Tockman M, Clark R. Screening for Lung Cancer With CT: A Preliminary Cost-effectiveness Analysis. *Chest* 2002; 121:1507-14.
 - 54 Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED, Hatsukami DK, Heatley SA, et al. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years postquit day. *Prev Med* 1999;28:113-8.
 - 55 Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002;346: 506-12.
 - 56 Frishman WH, Ky T, Ismail A. Tobacco smoking, nicotine, and nicotine and non-nicotine replacement therapies. *Heart Dis* 2001; 3:365-77.
 - 57 US Department of Health and Human Services PHS CfDCCoosah. A report of the surgeon general: the health benefits of smoking cessation. DHHS Publication Nr (CDC) 90-8416 1990.
 - 58 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.