

# AKCİĞER KANSERİNDE TARAMA YÖNTEMLERİ

# 54.

## BÖLÜM

İrfan ESEN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerin birinci sıklıktaki sebebidir.<sup>1, 2</sup> Hastalar ileri evrelerde tanı aldıkları için 5 yıllık sağ kalım yalnızca % 19'dur.<sup>3</sup> Hastalar persistan öksürük, ağrı ve kilo kaybıyla başvururlar. Bu nedenle akciğer kanseri tarama testleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.<sup>4, 5</sup> Bu durumda önemli olan husus, hastalar semptom vermeden ve tedavinin etkili olabileceği dönemde hastaları yakalamaktır.

Tarama yöntemi, hastanın yaşam beklentisini ve hayat kalitesini artırmayı hedefleyici olmalıdır. Gereksiz ek testleri azaltmak için, kullanılacak tarama yönteminin yanlış pozitiflik oranı düşük olmalıdır. Aynı zamanda kabul edilebilir sensitivite ve spesifitede, hasta için düşük riskli, kolay ulaşılabilir ve sağlık sistemi için büyük külfet oluşturmayacak pahalılıkta olmalıdır. Akciğer kanseri taramasında akciğer grafisi önerilmemektedir.<sup>6-8</sup> Düşük doz toraks bilgisayarlı tomografi (DDTBT) tarama için önerilmektedir.<sup>6, 9, 10</sup>

Düşük doz toraks bilgisayarlı tomografi (DDTBT), akciğer kanseri tarama programlarında mutlaka olmalıdır ve bağımsız, ayrı bir test olarak görülmemelidir.<sup>11, 12</sup> İyi görüntü kalitesi için Amerikan Radyoloji Kurulu'nun (ACR) belirlediği standartlara göre DDTBT çekimi önerilmektedir.<sup>13</sup> ACR bu anlamda standardizasyon sağlayabilmek için Akciğer Görüntü Raporlama ve Veri Sistemi (Lung-RADS) oluşturmuştur.<sup>14, 15</sup> Lung-RADS protokolünün amacı akciğer kanserini tespit etmek ve yalancı pozitiflik oranlarını azaltmaktır.<sup>16, 17</sup>

Akciğer grafisi ile taramanın etkili olup olmadığı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Yapılan faz 3 randomize bir çalışmada, düşük riskli hasta grubunda yıllık akciğer grafisi ile taramanın etkili olmadığını ortaya koymuştur.<sup>18</sup> Yapılan birçok çalışma, DDTBT ile tarama yapılmasına yoğunlaşmıştır. Bu konudaki bazı çalışmalar ise DDTBT'nin yanlış pozitiflik endişesi üzerinde yoğunlaşmıştır.<sup>19, 20</sup> Yine de yanlış pozitiflik tespit edilen hastaların yalnızca az bir kısmı doku tanısı ile ayırıcı tanıya gitmektedir.<sup>21</sup> Yayımlanmış çalışma sonuçları DDTBT'nin akciğer grafisi ile karşılaştırıldığında, akciğer kanserine bağlı ölüm rölatif riskini (RR) %20 azalttığı gösterilmiştir (%95 CI, 6,8-26,7; P=0,004).<sup>6</sup>

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), DDTBT'yi kullanarak akciğer kanseri taramasını araştırarak ilk büyük organizasyondur.<sup>22</sup> Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği, NCCN kılavuzunu desteklemektedir ve sigara bırakma programlarıyla entegre, multidisipliner bir yaklaşımı önermektedir.<sup>23</sup>

**AKCİĞER KANSERİ OLUŞUMU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ**

### AKCİĞER KANSERİ OLUŞUMU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Sigara akciğer kanseri için tanımlanmış en iyi bilinen risk faktörüdür, çevresel ve genetik bazı faktörlerin de akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir.<sup>24, 25</sup>

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Yeni Mahalle Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, drirfanesen@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-7063-6309

NCCN Akciğer Kanseri Tarama Paneli ve Amerikan Radyoloji Derneği düşük risk grubuna da akciğer kanseri taraması önermemektedir.<sup>13</sup> Randomize olmayan ve bazı gözlemsel çalışmalar kategori 2A olarak bu gruba tarama önermektedir.<sup>73, 78</sup>

### AKCİĞER NODÜLÜ TAKİBİ

Ulusal Kapsamlı Kansere Ağ (NCCN) akciğer nodülü taraması için önerileri<sup>68</sup> şu doğrultudadır: Düşük doz toraks bilgisayarlı tomografi (DDTBT) ile tespit edilen  $\leq 5$  mm solid nodüllerde yıllık DDTBT ile tarama, 6-7 mm arası solid nodüllerde 6 ay içerisinde DDTBT ile, 8-14 mm arası olanlarda 3 ay içerisinde DDTBT ile ya da PET-BT ile tarama önermektedir. Nodül çapı  $\geq 15$  mm olan solid nodüllerde kontrastlı TBT ve/veya PET-BT ile tarama ve düşük şüphe durumunda 3 ay içerisinde DDTBT ile devam etme yüksek şüphe halinde ise biyopsi ya da cerrahi eksizyon önerilir. Malignite tespit edilmemesi durumunda yıllık DDTBT ile takibe devam önerilir. Solid endobronşial nodüllerde ise 1 ay dan daha kısa süre içerisinde yeniden DDTBT ile (ek değerlendirme için kontrastlı TBT kullanılabilir) yeniden değerlendirme ve rezolüsyon olmaması halinde bronkoskopik inceleme önerilir.

Düşük doz toraks bilgisayarlı tomografi (DDTBT) ile tespit edilen  $\leq 5$  mm kısmi solid nodüllerde yıllık DDTBT ile tarama,  $\geq 6$  mm olan ve solid komponenti  $\leq 5$  mm nodüllerde 6 ay içerisinde DDTBT ile,  $\geq 6$  mm olan ve solid komponenti 6-7 mm nodüllerde 3 ay içerisinde DDTBT ile ya da PET-BT ile tarama, solid komponenti  $\geq 8$  mm olan nodüllerde kontrastlı TBT ve/veya PET-BT ile tarama ve düşük şüphe durumunda 3 ay içerisinde DDTBT ile devam etme yüksek şüphe halinde ise biyopsi ya da cerrahi eksizyon önerilir. Malignite tespit edilmemesi durumunda yıllık DDTBT ile takibe devam önerilir.

Solid olmayan nodüllerde  $\leq 19$  mm olanlarda yıllık DDTBT ile tarama,  $\geq 20$  mm olanlarda DDTBT ile 6 ay içerisinde tarama önerilir.

### AKCİĞER KANSERİ TARAMASININ FAYDALARI VE RİSKLERİ

Akciğer kanseri taraması ile akciğer kanserine bağlı mortalite azalır. Erken teşhis nedeniyle hastanın

yaşam kalitesi artar, akciğer kanseri dışında tedavi gerektirecek diğer hastalıkların tespit edilmesi sağlanır.<sup>17, 77, 79</sup> Akciğer kanserinin tanı anındaki evresi, sağ kalım ile direkt olarak bağlantılıdır.<sup>80</sup> Evre 1 A'da 5 yıllık sağ kalım % 75 iken, ilerleyen evrelerde bu oran giderek azalır.<sup>80</sup> Bu olumlu yönlerinin yanında akciğer kanseri taramasının yanlış pozitiflik, gereksiz test, gereksiz girişimsel işlem, yanlış negatiflik ve radyasyon maruziyeti gibi riskleri mevcuttur.<sup>73, 79, 81, 82</sup>

### SONUÇ

Tüm dünyada, kanser ilişkili ölümlerin başında gelen akciğer kanserinde erken teşhisi hayat kurtarıcı olabilir. En büyük risk faktörü olan sigara kullanımının engellenmesi primer hedef olmakla birlikte, güncel kılavuzların önerisi doğrultusunda, risk grubunda olan hastaların DDTBT ile taranması ve hastalığın erken dönemde yakalanması küratif tedavi şansını artırabilir. Erken teşhis hayat kurtarır.

### KAYNAKÇA

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 16-27. 2015/12/17. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108. 2015/02/06. DOI: 10.3322/caac.21262.
3. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/), based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
4. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109 2017/04/05. DOI: 10.1093/jnci/djx030.
5. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011; 258: 243-253. 2010/11/04. DOI: 10.1148/radiol.10091808.
6. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409. 2011/07/01. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1102873.
7. Moyer VA and Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 160: 330-338. 2014/01/01. DOI: 10.7326/M13-2771.

8. 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: e78S-e92S. 2013/05/10. DOI: 10.1378/chest.12-2350.
9. National Lung Screening Trial Research T, Church TR, Black WC, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1980-1991. 2013/05/24. DOI: 10.1056/NEJMoa1209120.
10. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013; 369: 920-931. 2013/09/06. DOI: 10.1056/NEJMoa1208962.
11. Kazerooni EA, Armstrong MR, Amorosa JK, et al. ACR CT Accreditation Program and the Lung Cancer Screening Program Designation. *J Am Coll Radiol* 2016; 13: R30-34. 2016/02/06. DOI: 10.1016/j.jacr.2015.12.010.
12. Wiener RS, Gould MK, Arenberg DA, et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians policy statement: implementation of low-dose computed tomography lung cancer screening programs in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 881-891. 2015/10/02. DOI: 10.1164/rccm.201508-1671ST.
13. Expert Panel on Thoracic I, Donnelly EF, Kazerooni EA, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Lung Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2018; 15: S341-S346. 2018/11/06. DOI: 10.1016/j.jacr.2018.09.025.
14. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, et al. Performance of ACR Lung-RADS in a Clinical CT Lung Screening Program. *J Am Coll Radiol* 2016; 13: R25-29. 2016/02/06. DOI: 10.1016/j.jacr.2015.12.009.
15. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med* 2015; 162: 485-491. 2015/02/11. DOI: 10.7326/M14-2086.
16. Wiener RS, Gould MK, Woloshin S, et al. What do you mean, a spot?: A qualitative analysis of patients' reactions to discussions with their physicians about pulmonary nodules. *Chest* 2013; 143: 672-677. 2012/07/21. DOI: 10.1378/chest.12-1095.
17. Goulart BH and Ramsey SD. Moving beyond the national lung screening trial: discussing strategies for implementation of lung cancer screening programs. *Oncologist* 2013; 18: 941-946. 2013/07/23. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0007.
18. 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: 1865-1873. 2011/10/28. DOI: 10.1001/jama.2011.1591.
19. Reich JM. A critical appraisal of overdiagnosis: estimates of its magnitude and implications for lung cancer screening. *Thorax* 2008; 63: 377-383. 2008/03/28. DOI: 10.1136/thx.2007.079673.
20. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: review of screening principles and update on current status. *Cancer* 2007; 110: 2370-2384. 2007/10/18. DOI: 10.1002/cncr.23059.
21. Karush J, Arndt A, Shah P, et al. Improved False-Positive Rates and the Overestimation of Unintended Harm from Lung Cancer Screening. *Lung* 2019; 197: 327-332. 2019/04/14. DOI: 10.1007/s00408-019-00217-4.
22. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, et al. Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 240-265. 2012/02/07. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0022.
23. 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. 2011/12/17. DOI: 10.1097/JTO.0b013e-31823c58ab.
24. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e1S-e29S. 2013/05/10. DOI: 10.1378/chest.12-2345.
25. de Groot P and Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am* 2012; 50: 863-876. 2012/09/15. DOI: 10.1016/j.rcl.2012.06.006.
26. Doll R and Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J* 1950; 2: 739-748. 1950/09/30. DOI: 10.1136/bmj.2.4682.739.
27. *The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA), 2014.
28. Chen LS, Baker T, Hung RJ, et al. Genetic Risk Can Be Decreased: Quitting Smoking Decreases and Delays Lung Cancer for Smokers With High and Low CHRNA5 Risk Genotypes - A Meta-Analysis. *EBioMedicine* 2016; 11: 219-226. 2016/08/21. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.012.
29. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1033-1034. 2009/11/06. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70326-2.
30. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1672-1694. 2008/11/27. DOI: 10.1093/jnci/djn389.
31. Centers for Disease C and Prevention. Current cigarette smoking among adults - United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 889-894. 2012/11/09.
32. Centers for Disease C and Prevention. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 1226-1228. 2008/11/15.
33. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 341-350. 2013/01/25. DOI: 10.1056/NEJMsa1211128.
34. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519. 2004/06/24. DOI: 10.1136/bmj.38142.554479.AE.
35. Moolgavkar SH, Holford TR, Levy DT, et al. Impact of reduced tobacco smoking on lung cancer mortality in the United States during 1975-2000. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 541-548. 2012/03/17. DOI: 10.1093/jnci/djs136.

36. Wang TW, Asman K, Gentzke AS, et al. Tobacco Product Use Among Adults - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1225-1232. 2018/11/09. DOI: 10.15585/mmwr.mm6744a2.
37. Kasza KA, Ambrose BK, Conway KP, et al. Tobacco-Product Use by Adults and Youths in the United States in 2013 and 2014. *N Engl J Med* 2017; 376: 342-353. 2017/01/26. DOI: 10.1056/NEJMsa1607538.
38. Garfinkel L. Time trends in lung cancer mortality among nonsmokers and a note on passive smoking. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1061-1066. 1981/06/01. DOI: 10.1093/jnci/66.6.1061.
39. Hackshaw AK, Law MR and Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315: 980-988. 1997/11/20. DOI: 10.1136/bmj.315.7114.980.
40. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General (ed 2010/07/30). Atlanta; 2006.
41. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005; 48: 419-431. 2005/11/22. DOI: 10.1002/ajim.20209.
42. Loomis D, Guha N, Hall AL, et al. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. *Occup Environ Med* 2018; 75: 593-603. 2018/05/18. DOI: 10.1136/oemed-2017-104944.
43. Delva F, Margery J, Laurent F, et al. Medical follow-up of workers exposed to lung carcinogens: French evidence-based and pragmatic recommendations. *BMC Public Health* 2017; 17: 191. 2017/02/15. DOI: 10.1186/s12889-017-4114-1.
44. Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH, et al. The Diesel Exhaust in Miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 855-868. 2012/03/07. DOI: 10.1093/jnci/djs034.
45. Steenland K, Loomis D, Shy C, et al. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med* 1996; 29: 474-490. 1996/05/01. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0274(199605)29:5<474::AID-AJIM6>3.0.CO;2-M.
46. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009; 10: 751-752. 2009/08/06. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70213-x.
47. Tirmarche M, Harrison JD, Laurier D, et al. ICRP Publication 115. Lung cancer risk from radon and progeny and statement on radon. *Ann ICRP* 2010; 40: 1-64. 2010/02/01. DOI: 10.1016/j.icrp.2011.08.011.
48. Leuraud K, Schnelzer M, Tomasek L, et al. Radon, smoking and lung cancer risk: results of a joint analysis of three European case-control studies among uranium miners. *Radiat Res* 2011; 176: 375-387. 2011/07/01. DOI: 10.1667/rr2377.1.
49. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; 330: 223. 2004/12/23. DOI: 10.1136/bmj.38308.477650.63.
50. Lubin JH and Boice JD, Jr. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 49-57. 1997/01/01. DOI: 10.1093/jnci/89.1.49.
51. Wu GX, Nelson RA, Kim JY, et al. Non-Small Cell Lung Cancer as a Second Primary Among Patients With Previous Malignancy: Who Is at Risk? *Clin Lung Cancer* 2017; 18: 543-550 e543. 2017/04/17. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.02.007.
52. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1782-1788. 1997/12/10. DOI: 10.1093/jnci/89.23.1782.
53. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182-192. 2002/02/07. DOI: 10.1093/jnci/94.3.182.
54. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001; 111: 1079-1087. 2001/06/19. DOI: 10.1097/00005537-200106000-00028.
55. Morris LG, Sikora AG, Patel SG, et al. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 739-746. 2010/12/30. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8311.
56. Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, et al. Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic population. *JAMA* 2004; 292: 2977-2983. 2004/12/23. DOI: 10.1001/jama.292.24.2977.
57. Li X and Hemminki K. Familial multiple primary lung cancers: a population-based analysis from Sweden. *Lung Cancer* 2005; 47: 301-307. 2005/02/17. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.07.048.
58. Matakidou A, Eisen T and Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93: 825-833. 2005/09/15. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602769.
59. Yang IA, Holloway JW and Fong KM. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities. *J Thorac Dis* 2013; 5 Suppl 5: S454-462. 2013/10/29. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.06.
60. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 460-474. 2004/07/24. DOI: 10.1086/423857.
61. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008; 452: 638-642. 2008/04/04. DOI: 10.1038/nature06846.
62. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008; 452: 633-637. 2008/04/04. DOI: 10.1038/nature06885.
63. Mayne ST, Buenconsejo J and Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 13-20. 1999/01/12. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009722.
64. Samet JM, Humble CG and Pathak DR. Personal and family history of respiratory disease and lung cancer risk. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 466-470. 1986/09/01. DOI: 10.1164/arrd.1986.134.3.466.

65. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1097-1103. 2008/05/28. DOI: 10.1001/archinte.168.10.1097.
66. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980; 35: 496-499. 1980/07/01. DOI: 10.1136/thx.35.7.496.
67. Hughes JM and Weill H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer: results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med* 1991; 48: 229-233. 1991/04/01. DOI: 10.1136/oem.48.4.229.
68. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Lung Cancer Screening Version 1.2020-May 14,2019.
69. Kavanagh J, Liu G, Menezes R, et al. Importance of Long-term Low-Dose CT Follow-up after Negative Findings at Previous Lung Cancer Screening. *Radiology* 2018; 289: 218-224. 2018/07/11. DOI: 10.1148/radiol.2018180053.
70. Pinsky PF and Kramer BS. Lung Cancer Risk and Demographic Characteristics of Current 20-29 Pack-year Smokers: Implications for Screening. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 2015/10/21. DOI: 10.1093/jnci/djv226.
71. Miller DL, Mayfield WR, Luu TD, et al. Community-Based Multidisciplinary Computed Tomography Screening Program Improves Lung Cancer Survival. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1864-1869. 2016/02/16. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.001.
72. Li K, Husing A, Sookthai D, et al. Selecting High-Risk Individuals for Lung Cancer Screening: A Prospective Evaluation of Existing Risk Models and Eligibility Criteria in the German EPIC Cohort. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015; 8: 777-785. 2015/06/17. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0424.
73. 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. 2012/05/23. DOI: 10.1001/jama.2012.5521.
74. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/), based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
75. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, et al. National Lung Screening Trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. *Ann Intern Med* 2014; 161: 627-633. 2014/09/10. DOI: 10.7326/M14-1484.
76. Varlotto JM, Decamp MM, Flickinger JC, et al. Would screening for lung cancer benefit 75- to 84-year-old residents of the United States? *Front Oncol* 2014; 4: 37. 2014/03/19. DOI: 10.3389/fonc.2014.00037.
77. Jett JR and Midthun DE. Screening for lung cancer: for patients at increased risk for lung cancer, it works. *Ann Intern Med* 2011; 155: 540-542. 2011/09/07. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00367.
78. Berrington de Gonzalez A, Kim KP and 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. 2008/10/18. DOI: 10.1258/jms.2008.008052.
79. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014; 160: 311-320. 2014/01/01. DOI: 10.7326/M13-2316.
80. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-714. 2007/09/01. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a.
81. Sox HC. Better evidence about screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 455-457. 2011/07/01. DOI: 10.1056/NEJMe1103776.
82. Aberle DR, Abtin F and Brown K. Computed tomography screening for lung cancer: has it finally arrived? Implications of the national lung screening trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1002-1008. 2013/02/13. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.3110.