


Nr. 4 2000

## Screening for lungekræft

*Dansk Thoraxkirurgisk Selskab*  
*Dansk Lungemedicinsk Selskab*  
*Dansk Selskab for Medicinsk Onkologi*  
*Institut for Epidemiologisk Kræftforskning* 

Jesper J. Holst Pedersen  
Fred R. Hirsch  
Hans K. Pilegaard  
Mark Krasnik  
Kurt B. Andersen  
Asger Dirksen  
Martin P. Iversen  
Peter Lange  
Jørgen Vestbo  
Jørgen H. Olsen

*Nr. 4 2000*

## Screening for lungekræft

*Dansk Thoraxkirurgisk Selskab*

*Dansk Lungemedicinsk Selskab*

*Dansk Selskab for Medicinsk Onkologi*

*Institut for Epidemiologisk Kræftforskning*

Jesper J. Holst Pedersen

Fred R. Hirsch

Hans K. Pilegaard

Mark Krasnik

Kurt B. Andersen

Asger Dirksen

Martin P. Iversen

Peter Lange

Jørgen Vestbo

Jørgen H. Olsen

Lungekræft er en sygdom, der igennem mange år har udgjort et stort sundhedsmæssigt problem. Knap 4.000 danskere får hvert år påvist sygdommen, og lungekræft er den hyppigste årsag til kræftdødsfald hos mænd og kvinder. Incidensen er hos mænd svagt faldende, men desværre fortsat stigende hos kvinder, således at den samlede incidens er stigende. Den samlede sundhedsindsats på området er præget af pessimisme, idet ca. 3.500 dør af sygdommen hvert år. Kun ca. 25% af patienterne modtager behandling med helbredende sigte, og den samlede 5-års-overlevelse er kun ca. 5% i Danmark! (1).

Både internationale og danske erfaringer viser, at lungekræft, der behandles med radikal operation i de tidligste stadier (stadium I), har en god prognose, idet 65-80% vil være i live fem år efter (1-3). En logisk konsekvens heraf vil naturligt være at antage, at opsporing af sygdommen i de tidligste faser kan forbedre prognosen for denne lidelse. Med baggrund i denne antagelse har der siden 1960'erne været gennemført en række undersøgelser til belysning af værdien af screening for lungekræft (4-9). Resultaterne af disse undersøgelser var umiddelbart skuffende og bevirkede, at en række organisationer og enkeltpersoner, både i udlandet (10) og i Danmark (11, 12), har frarådet screening for lungekræft. I de senere år har der dog i stigende grad, været rejst tvivl om grundlaget for denne holdning, både i Danmark (13) og internationalt (14).

I forbindelse med den Nordiske Cancer Unions rapport om mortaliteten i de nordiske lande frem til år 2000 og 2010 fremgik det klart, at overlevelsen efter påvisning af lungekræft i Danmark måtte forventes at være den laveste i de nordiske lande og næsten halvdelen af de øvrige landes (15). Det fremgik derudover, at den forbedring af overlevelsen, der er indtruffet siden 1960'erne i Norden i øvrigt, helt er udeblevet i Danmark.

På denne alvorlige baggrund har Dansk Thoraxkirurgisk Selskab og Dansk Lungemedicinsk Selskab drøftet mulige initiativer til forbedring af resultaterne i behandlingen af lungekræft i Danmark. I denne forbindelse er der nedsat en fælles arbejdsgruppe med henblik på at vurdere grundlaget for og eventuelle muligheder for at indføre screening for lungekræft i Danmark. Arbejdsgruppen har bl.a. haft det kommissorium at vurdere den eksisterende internationale litteratur om screening for lungekræft. Den voldsomme bioteknologiske udvikling, der er sket de seneste 10-15 år, har i væsentlig grad ændret forudsætninger og muligheder for at foretage screening og tidlig diagnostik af lungekræft. Dette har derfor også været inkluderet i gruppens arbejde.

I det følgende vil vi kort gennemgå de diagnostiske redskaber, der er til rådighed ved tidlig diagnostik, drøfte de hidtidige erfaringer med screening for lungekræft og fremkomme med anbefalinger for den fremtidige strategi på området.

### Diagnostik af lungekræft

Opsporing af patienter med mulig lungekræft kræver oftest billeddiagnostisk undersøgelse af thorax. *Konventionel røntgen af thorax i to planer* har i mange år været den foretrukne initiale undersøgelse, idet den er lettilgængelig, relativt bil-

lig, acceptabel for de fleste patienter og kun medfører en lille strålings eksposition. Derimod er sensitivitet, specificitet og den prædiktive værdi ikke optimal. Sensitiviteten ved påvisning af lungekræft varierer meget i forskellige undersøgelser, men sættes i almindelighed til 55-70% (16). I prospektive undersøgelser påvises tumorer under 1 cm kun sjældent (17). Specificiteten varierer fra 89 til 99%. Betydningen af falsk positive resultater i screening er stor. I undersøgelserne fra National Cancer Institute (NCI) i USA var 10,7% af alle thoraxrøntgen falsk positive (16). Et betydeligt antal af disse nødvendiggjorde invasiv diagnostik, og to patienter døde efter torakotomi med benigne fund i årene 1971-83 (7, 8).

Den tekniske kvalitet i undersøgelsen er bedret væsentligt i de senere år, og NCI har valgt at udføre årlig thoraxrøntgen i det store randomiserede screeningsprojekt for prostata-, lunge-, colon- og ovariekræft (PLCO-trial), der har været i gang i nogle år og hvor der er undersøgt over 100.000 personer (18).

### CT af thorax

Følsomme undersøgelsesmetoder som fx CT har hidtil været begrænset af manglende tilgængelighed, lang undersøgelsestid og de økonomiske omkostninger forbundet hermed. Imidlertid er der sket en betydelig udvikling på dette område:

- Spiralscanning og senest »multisnit«-scannere har nedsat scanningtiden til få sekunder.
- Lungevævet's kontrastrigdom har gjort det muligt at reducere stråledosis uden væsentligt tab af information, hvad angår påvisning af tumorer (19). Ved »lavdosis CT« reduceres stråledosis ca. ti gange og bringes under 1 mSv. Stråledosis kommer herved til at ækvivalere med dosis ved fx mammografi.
- Den nye teknik indebærer bl.a. mulighed for tredimensionel rekonstruktion, der kan anvendes ved udredning af små infiltrater i lungerne (<1 cm). I stedet for invasive undersøgelser kan foretages en selektiv scanning af infiltratet med tynde snit og beregning af infiltratets volumen ved tredimensionel rekonstruktion. Efterfølgende ny scanning efter 3-24 mdr. med ny volumenberegning kan med stor sikkerhed sige, om infiltrat/tumor vokser, og synes at være en sikker prædiktør for malignitet (20, 21).

Screening med lavdosis spiral-CT er nu tilgængelig og afprøvet i bl.a. USA, Tyskland og Japan. (21, 22). Metoden synes egnet som et moderne redskab til screening for lungekræft (21, 22).

### PET-scanning (positron emissions tomografi)

En nyere undersøgelse er PET-scanning. Maligne celler har generelt et øget sukkerstofs kifte, og en øget optagelse af den radioaktive sukkeranalog FDG (fluoro-deoxy-glucose) kan visualiseres ved PET (23). Undersøgelsen er kostbar og kun tilgængelig på få centre i Danmark. Den diagnostiske værdi ved lungekræft er endnu ikke afklaret.

### *Ekspektoratundersøgelse*

Almindelig cytologisk undersøgelse af ekspektorat blev undersøgt grundigt i de NCI-sponsorerede undersøgelser fra Memorial Sloan-Kettering Institute, Johns Hopkins Lung Project og Mayo klinikken (6-9). Sensitiviteten er lav, men specificiteten synes god. I alle NCI-undersøgelserne var en positiv cytologi alene oftest udtryk for sygdom i tidligt stadium og en høj andel var operable. Ti procent af alle lungekræfttilfældene i NCI-studierne blev diagnosticeret ved ekspektoratundersøgelse alene, men konklusionen var entydigt, at cytologi ikke fører til en reduktion i mortalitet. Derfor kan det ikke anbefales at anvende konventionel cytologi i forbindelse med screening i øjeblikket. Der er dog gjort flere tiltag for at forbedre den diagnostiske værdi af ekspektoratundersøgelser: 1) forbedret undersøgelsesteknik ved bl.a. induceret ekspektoratundersøgelser, 2) selektion af højrisikogrupper, 3) anvendelse af fænotypiske markører (immunhistokemi) og 4) genetiske markører (24, 25).

### *Bronkoskopi og andre invasive undersøgelser*

Bronkoskopi udføres i dag oftest med fiberbronkoskop, kan foregå i lokal eller i fuld bedøvelse og har vist sig at være god til påvisning af endobronkialt synlig tumor (specificitet >90%). Kombineret med biopsi, børste og skyllevæske kan også mange ikke-synlige tumorer diagnosticeres (diagnostisk specificitet ca. 50-60%). Imidlertid er undersøgelsen ikke egnet til påvisning af carcinoma in situ og præmaligne forandringer. Der er derfor udviklet et fluorescens-bronkoskop, der udnytter, at dysplastisk og malignt væv udstråler lys ved en anden bølgelængde end normalt væv, når det udsættes for ultraviolet lys ved 442 nm. Proceduren kaldes for *light imaging fluorescence endoscopy* (LIFE) og synes at medføre væsentligt forbedret, tidlig diagnostik (26).

### *Morfologiske og molekylærbioologiske metoder til tidlig diagnostik*

Studier gennem de senere år har medført øget kendskab til molekylærbioologiske forskelle mellem normalt væv, dysplastisk bronkieslimhinde og maligne forandringer (27). Invasiv cancer er slutresultatet af en lang række molekylære ændringer, der foregår, før de morfologiske ændringer kan ses. Nyere teknologi gør det muligt at detektere disse ændringer på et meget tidligt stadium (28).

Direkte kromosom- og DNA-analyser på celler fra bronkieslimhinde kan afsløre specifikke mutationer og er observeret i ekspektorater et år før diagnostik af lungecancer (28). Det vil dog for øjeblikket være nødvendigt at selektere patienter fra »højrisiko«-grupper, idet molekylærbioologiske studier på nuværende stadium er for ressourcekrævende til screening af større populationer.

Analysen af flygtige organiske stoffer i udåndingsluften synes ifølge præliminære meddelelser at muliggøre påvisning af lungekræft. Resultaterne er ikke verificerede i større studier, og metoden er derfor endnu ikke anvendelig som screeningsredskab (29).

### **Tidligere screeningsundersøgelser**

Siden 1950'erne har der været foretaget flere undersøgelser

af værdien af screening for lungekræft. De fleste har været ikke-kontrollerede studier, og kun få har været randomiserede. Ved alle de hidtil publicerede studier er der påpeget alvorlige metodologiske problemer. I det følgende vil vi fokusere på resultaterne af de randomiserede studier af screening for lungekræft.

Der er afsluttet i alt fire randomiserede studier, hvoraf de tre er del af det af National Cancer Institute (NCI) i USA gennemførte Cooperative Early Lung Cancer Detection Program (6). Det fjerde randomiserede studie er gennemført i det daværende Tjekkoslovakiet fra 1976, og resultaterne meddelt i to publikationer fra 1986 og 1990 (30, 31). Især de amerikanske studier har givet anledning til megen diskussion og har dannet grundlag for de fleste nationale sundhedsmyndigheders holdning til anbefalinger vedr. screening for lungekræft.

The Cooperative Early Lung Cancer Detection Program bestod af tre undersøgelser; The Memorial Sloan-Kettering Lung Project (MSKLP) (6, 9), The Johns Hopkins Lung Project (JHLP) (6) og the Mayo Lung Project (MLP) (6-8). I både MSKLP og JHLP var undersøgelsernes design næsten identiske, idet deltagerne ved randomisering blev fordelt til enten screening med thoraxrøntgen én gang årligt (»enkelt screening«) eller thoraxrøntgen og cytologisk undersøgelse af ekspektorat hver fjerde måned (»dobbelt screening«). I MSKLP-undersøgelsen (7, 9) blev 4.968 mænd randomiseret til thoraxrøntgen alene og 5.072 til cytologi og thoraxrøntgen. Der blev påvist 144 tilfælde af lungekræft i hver gruppe, og der var ingen forskel imellem grupperne mht. stadiefordeling, resektionsrate, overlevelse eller mortalitet. Fem-års-overlevelsen var 35% i begge grupper, og den var 76% for de patienter, der havde lungekræft i stadium I. Næsten identiske resultater blev fundet i JHLP-undersøgelsen (6, 32). I begge studier blev det konkluderet, at cytologisk undersøgelse ikke bidrog til en reduktion af mortaliteten, når den blev udført sammen med en årlig screening med thoraxrøntgen.

I the Mayo Lung Project deltog mænd over 45 år med et forbrug på >20 cigaretter dagligt. De 10.933 mænd gennemgik en prævalensscreening med thoraxrøntgen og gentagen cytologisk undersøgelse af ekspektorat. Man fandt 91 prævalenstillfælde af lungekræft (0,83%), 54% blev resekeret. Fem-års-overlevelse var 40% og blandt de 54% af tilfældene, der var i stadium I, var fem-års-overlevelsen 70%. Patienter over 65 år, patienter med kort forventet levetid eller patienter, der ikke blev vurderet som egnede til kirurgisk behandling, blev udelukket fra den fortløbende screeningsfase. Efter prævalensscreeningen blev 4.618 personer randomiseret til undersøgelsesgruppen og 4.593 til kontrolgruppen. Undersøgelsesgruppen fik foretaget thoraxrøntgen og cytologisk undersøgelse hver fjerde måned i seks år, medens kontrolgruppen blev opfordret til at få foretaget thoraxrøntgen en gang årligt via egen læge. I kontrolgruppen fik derfor halvdelen foretaget thoraxrøntgen en gang årligt, og 73% i løbet af de sidste to år af undersøgelsen. Ved undersøgelsens afslutning var der påvist 206 tilfælde af lungekræft i den screenede gruppe og 160 tilfælde i kontrolgruppen. I den screenede gruppe blev 90 tilfælde (43,7%) opdaget ved scree-

ningen, mens 116 (56,3%) blev opdaget uden for den egentlige screening. Treogfyrre af disse blev dog opdaget tilfældigt ved thoraxrøntgen taget af anden årsag, mens 73 patienter viste symptomer mellem screeningerne (intervalltilfælde). Kun 12% af disse var resektable. I kontrolgruppen var 48 patienter (30%) uden symptomer, og sygdommen tilfældigt opdaget ved et årligt thoraxrøntgen, og 75% af disse var resektable (8). 112 patienter (70%) havde symptomer og var sjældent resektable. Igennem hele undersøgelsen var antallet af ikke-resektable tilfælde af lungekræft næsten ens i de to grupper (112/109).

Den samlede femårsoverlevelse i den screenede gruppe var 33%, men kun 15% i kontrolgruppen. På trods heraf var der 6% flere dødsfald af lungekræft i den screenede gruppe (122) end i kontrolgruppen (115) (12, 13). Antallet af patienter med småcellet lungekræft var ens i grupperne (8).

Det randomiserede studie fra Tjekkioslovakiet (30, 31) omfattede 6.364 mænd i alderen 40-64 år, inviterede ved allerede eksisterende, regelmæssige helbredsundersøgelser. Alle var rygere med et forbrug på ca. 20 *pack-years*, og alle gennemgik en initial prævalensundersøgelse med thoraxrøntgen og ekspektoratundersøgelse, hvor 19 tilfælde af lungekræft blev påvist (prævalenstilfælde). De øvrige blev randomiserede til enten en interventionsgruppe (3.171 deltagere) eller en kontrolgruppe (3.174) stratificeret efter alder, cigaretforbrug, socioøkonomisk gruppe, erhvervs-mæssig eksposition og bopælsområde.

Interventionsgruppen gennemgik seks undersøgelser, hvert halve år i tre år, thoraxrøntgen og ekspektoratundersøgelse. Kontrolgruppen blev undersøgt på samme måde tre år efter den initiale undersøgelse. I den efterfølgende periode på tre år blev både interventions- og kontrolgruppen undersøgt hvert år med thoraxrøntgen alene. En klinisk lungekræftdiagnose blev verificeret i 92,7% af tilfældene ved histologi og/eller cytologi. Ved 35% af dødsfaldene blev der udført autopsi. Mellem 90 og 95% af de planlagte screeningsundersøgelser blev gennemført.

I den treårige periode efter prævalensscreeningen blev diagnosticeret 19 tilfælde af lungekræft i kontrolgruppen og 36 tilfælde i interventionsgruppen. Ti af tilfældene i interventionsgruppen var »intervalcancer« diagnosticeret pga. symptomer imellem screeningsundersøgelserne. I kontrolgruppen blev 15 af patienterne opdaget pga. symptomer, tre ved autopsi og en ved thoraxrøntgen uden for undersøgelsen. Fireoghalvtreds procent af tilfældene af lungekræft i den screenede gruppe var stadium I eller II mod kun 21% i kontrolgruppen. Resektionsraten var 25% i screeningsgruppen og 16% i kontrolgruppen. I perioden fra tre år til seks år efter prævalensscreening blev påvist 35 tilfælde af lungekræft i interventionsgruppen og 38 tilfælde i kontrolgruppen. Imellem screeningsundersøgelserne blev påvist yderligere 37 tilfælde i interventionsgruppen og 25 i kontrolgruppen. Femårsoverlevelsen for patienter diagnosticeret i de første tre år, var signifikant bedre i interventionsgruppen (25%) end i kontrolgruppen (8%,  $p < 0,0001$ ). I den anden treårs periode (hvor der foretoges screening 1×årligt) bedredes overlevelsen i kontrolgruppen således, at der ikke var forskel på de to grupper. Den samlede mortalitet i hele undersøgelsesperi-

oden var ikke forskellig i de to grupper. Kun i alt 23 af de patienter, der fik påvist lungekræft, var i live ni år efter, de indgik i undersøgelsen, men det er påfaldende, at 19 af disse (82%) var fundet ved screening.

Det er således et gennemgående resultat af de randomiserede studier, især MLP og det tjekkoslovakiske studie, at incidensen af lungekræft er større i de screenede grupper (dvs. der opdages flere tilfælde), og at de tilfælde, der diagnosticeres er mindre udbredte (lavere stadium), oftere kan behandles med resektion og har en længere overlevelse end i kontrolgrupperne. Derimod er det ikke påvist, at mortaliteten af lungekræft er faldet i de grupper, hvor der er gennemført screening.

Ved gennemførelse af screening for kræftsygdomme betragtes en reduktion af mortaliteten som det definitive bevis for, at screening kan have en gavnlige effekt på sygdommen i befolkningen, hvorimod parametre som sygdomsstadium, resektabilitet og overlevelse kan påvirkes af forskellige former for bias (33). De hidtidige undersøgelser med screening for lungekræft er derfor blevet bedømt i forhold hertil. Det skønnes ikke sandsynligt, at bias alene kan forklare de observerede effekter af screening.

### Risikogrupper

Talrige undersøgelser har vist, at rygere og tidligere rygere har en væsentlig øget risiko for at udvikle lungekræft. Risikoen afhænger direkte af det daglige antal cigaretter og rygeperiodens længde. Risikoen hos tidligere rygere svarer først efter 16-17 års rygeophør, til risikoen hos en »aldrig ryger«. Betydningen af passiv rygning er ikke fuldt afklaret, men flere forhold peger på, at massiv eksposition indebærer en øget risiko (34).

Resultatet af forskellige studier viser, at patienter med kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL) og en tobaksanamnese på 40 *pack-years* har en meget høj risiko for at udvikle lungecancer (35). En anden, men meget selekteret, højrisikogrupper er patienter, der tidligere er radikalt opereret for ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) (36) og patienter med begrænset sygdom, (*limited stage*) småcellet carcinom, der ved kemoterapi havde opnået komplet remission (37).

### Diskussion

Ved gennemgangen af litteraturen om screening for lungekræft er det påfaldende, at der kun er udført fire randomiserede kliniske studier. I studierne fra NCI (6-9) og det tjekkoslovakiske studie (30, 31), er der mange forhold der peger på en positiv effekt af screening for lungekræft. I de nævnte studier blev mortaliteten ikke reduceret. Der er fremført flere forklaringer herpå, og der er påpeget flere metodologiske problemer i studierne (8, 14, 17). De væsentligste er, at kontrolgrupperne i vid udstrækning er »forurenede« af røntgenundersøgelser uden for projektet, og at der ikke er sket en sammenligning mellem »screening« og »ingen screening« i studierne fra NCI (6-9). Det har været vanskeligt at forklare det øgede antal af lungekræfttilfælde i de screenede grupper i forhold til kontrolgrupperne. Det er derfor muligt, at et antal tilfælde af lungekræft i kontrolgrupperne i studierne er blevet overset, således at patienterne er døde, uden at deres

kræftsygdom er erkendt (14). Man kan ikke udelukke, at mortaliteten kan blive reduceret af en screeningsindsats, der strækker sig over en længere periode end de tre år, der er anvendt i det tjekkoslovakiske studie. Det igangværende studie i USA, PLCO-undersøgelsen (18), vil formentlig besvare en del af disse spørgsmål. Den vil dog ikke kunne afklare den mulige rolle af de nye diagnostiske redskaber, som CT og moderne cytologi, idet screeningen foretages med thoraxrøntgen alene.

Ved CT af thorax kan en svulst i lungen påvises væsentligt tidligere end med almindeligt thoraxrøntgen. En øgning af diameteren fra en halv til to cm svarer til seks fordoblinger af volumen, hvilket kan svare til et forløb på mere end et år. Der er derfor grund til at tro, at man ved CT vil kunne fange flere cancere i et tidligere stadium med en god prognose, end med konventionelt thoraxrøntgen.

Effektiviteten af screening med moderne diagnostiske metoder vil formentlig overstige eller være sammenlignelig med eksisterende »accepterede« screeningsprogrammer for cervix- og mammacancer (26). Hertil kommer, at antallet af menneskeliv, der muligvis kan reddes, er større for lungecancer end for nogen anden form for cancer, hvor man allerede anbefaler screening. Endvidere er det muligt at begrænse screeningen til en relativt lille risikogruppe med en meget høj hyppighed af lungecancer. Blandt rygere over 50 år vil op mod 1% om året udvikle lungecancer.

Behovet for initiativer til tidlig diagnostik af lungekræft vil øges kraftigt i fremtiden. I USA påvises lungekræft nu i over 40% af tilfældene hos »tidligere rygere« (38). Mange tidligere rygere er derfor særligt opmærksomme på behovet for tidlig diagnostik og screening og stiller krav herom. En tilsvarende udvikling kan forventes herhjemme.

### **Konklusion**

Med baggrund i det ovenfor anførte er det forfatterens opfattelse, at der ikke i øjeblikket er grundlag for at anbefale en bred national screening for lungekræft i Danmark med almindelig thoraxrøntgen. De nye diagnostiske redskaber er dog så lovende, at der i høj grad er grundlag for at gennemføre afgrænsede forsøg med screening for lungekræft. Dette var ligeledes konklusionen fra en stor international konference om tidlig diagnostik af lungekræft, afholdt i Varese, Italien, december 1998 (39).

Det er vor opfattelse, at betingelserne er gode i Danmark for at gennemføre et sådant screeningsforsøg. Vi har en meget høj incidens af lungecancer, en høj mortalitet heraf, samt en stabil, velregistreret befolkning. Vi foreslår, at screeningsforsøget gennemføres som en randomiseret undersøgelse med anvendelse af de nye diagnostiske redskaber som lavdosis spiral-CT i kombination med moderne molekylærbiologiske metoder. Den undersøgte befolkning bør omfatte risikogrupper blandt både mænd og kvinder. Det kan dreje sig om rygere med et tobaksforbrug på mere end 20 cigaretter dagligt i mere end ti år og tidligere rygere med samme tobaksforbrug, som er ophørt med rygning inden for de sidste ti år. Vi vil understrege, at det er en beslutning, der kræver nøje omtanke og accept fra det faglige og politiske miljø.

Det er forfatterens håb, at denne gennemgang og diskussion kan bidrage til en afklaring af dette væsentlige spørgsmål og fremme formuleringen af en fælles strategi på området. I overensstemmelse hermed tænkes afholdt en national konsensuskonference om screening for lungekræft, med deltagelse af internationalt anerkendte eksperter, i april 2000.



*Litteratur*

1. Referenceprogram lungecancer: undersøgelse og behandling. København: Sundhedsstyrelsen, 1998.
2. Martini N, Ginsberg RJ. Treatment of stage I and II disease. I: Aisner J et al, eds. Comprehensive textbook of thoracic oncology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996: 339-50.
3. Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening. *Chest* 1992; 101: 1013-8.
4. Nash FA, Morgan JM, Tomkins JG. South London Lung Cancer Study. *BMJ* 1968; 2: 715-21.
5. An evaluation of radiologic and cytologic screening for the early detection of lung cancer: a cooperative pilot study of the American Cancer Society and the Veterans Administration. *Cancer Research* 1966; 26: 2083-121.
6. Berlin NI, Buncher R, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial screen (prevalence). *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 545-9.
7. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28: 746-50.
8. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67 (suppl): 1155-64.
9. Martini N. Results of the Memorial Sloan-Kettering-Study in screening for lung cancer. *Chest* 1986; 89 (suppl 4): 325S-6S.
10. ACS report on the cancer-related health check up: cancer of the lung. *CA Cancer J Clin* 1980; 30: 199-207.
11. Senderovitz T, Viskum K. Screening for lungekræft. *Ugeskr Læger* 1996; 158: 2860-1.
12. Kræftudvikling og kræftdødelighed. København: Sundhedsministeriet. Middellevetidsudvalget, 1994.
13. Andersen K. Alt ved det gamle. *Ugeskr Læger* 1996; 158: 4652-3.
14. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest* 1997; 111: 754-68.
15. Prediction of cancer mortality in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010, on the basis of relative survival analysis: a collaborative study of the five Nordic cancer registries. København: Munksgaard, 1995.
16. Early Lung Cancer Cooperative Study Group. Early lung cancer detection: summary and conclusions. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 565-70.
17. Wolpaw DR. Early detection in lung cancer. Case finding and screening. *Med Clin North Am* 1996; 80: 63-82.
18. Mandel JS. Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. I: Dominioni L, Strauss G. Proceedings of the International Conference on Prevention and early diagnosis of lung cancer. 1998: 43-45.
19. Rusinek H, Naidich DP, McGuinness G, Leitman BS, McCauley DI, Krinsky GA et al. Pulmonary nodule detection: low-dose versus conventional CT. *Radiology* 1998; 209: 243-9.
20. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR* 1997; 168: 325-8.
21. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al. Early Lung Cancer Action Program: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
22. 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.
23. Al-Sugair A, Coleman RE. Applications of PET in lung cancer. *Semin Nucl Med* 1998; 4: 303-19.
24. Kennedy TC, Proudfoot SP, Franklin WA, Merrick TA, Saccomarino G, Corkill ME et al. Cytopathological analysis of sputum in patients with airflow obstruction and significant smoking histories. *Cancer Res* 1996; 56: 4673-8.
25. Tockman MS, Gupta PK, Myers JD, Frost JK, Baylin SB, Gold EB et al. Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells: a new approach to early lung cancer detection. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1685-93.
26. Lam SC, MacAulay C. Endoscopic detection of preneoplastic lesions. I: Brambilla C, Brambilla E, eds. Lung tumors: fundamental biology and clinical management. New York: Dekker, 1999: 473-80.
27. Hirsch FR, Brambilla E, Gray N, Gritz E, Kelloff CJ et al. Prevention and early detection of lung cancer – clinical aspects. *Lung Cancer* 1997; 17: 163-74.
28. Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Tockman M, Sidansky D. Detection of oncogene mutations in sputum precedes diagnosis of lung cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 1634-7.
29. Phillips M, Gleeson K, Hughes JMB, Greenberg J, Cataneo RN, Baker L et al. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 353: 1930-3.
30. Kubik A, Polak J. Lung Cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57: 2427-37.
31. Kubik A, Parkin DM, Khlat M, Erban J, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26-33.
32. Heelan RT, Flehinger BJ, Melamed MR, Zamann MB, Perchick WB, Caravelli JF et al. Non-small-cell lung cancer: results of the New York screening program. *Radiology* 1984; 151: 289-93.
33. Morrison AS. Screening in chronic disease. 2. ed. New York: Oxford University Press, 1992.
34. Halpern MT, Gillespie BW, Warner KE. Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 457-64.
35. Tockman MS, Anthonisen ME, Wright EC. High risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 512-8.
36. Piantodosi S. Long term follow up of surgically resected T1N0 non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 4 (Suppl) A82, 1994.
37. Sagman U, Lishner M, Maki E, Shepherd FA, Haddad R, Evans WK et al. Second primary malignancies following diagnosis of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1525-33.
38. Burns DM. Primary prevention, smoking, smoking cessation – Implications for future trends in lung cancer prevention. Proceedings of the International Conference on Prevention and early diagnosis of lung cancer, 1998: 164-70.
39. Dominioni L, Strauss G, eds. Proceedings of the International Conference on Prevention and early diagnosis of lung cancer, 1998.