

# DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE PULMÓN

Javier J. Zulueta Francés, Juan Bertó Botella

## INTRODUCCIÓN

En el mundo mueren más de un millón de personas al año por cáncer de pulmón, siendo una de las causas más comunes de mortalidad y la causa más frecuente de muerte por cáncer<sup>(1)</sup>. El pronóstico de más del 80 % de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón es pésimo, en parte porque el avanzado estadio en el momento del diagnóstico imposibilita la cirugía curativa y, en parte, porque los tratamientos médicos son inefectivos<sup>(2,3)</sup>. En 2005, las tasas de supervivencia a 5 años en hombres y mujeres diagnosticados con cáncer de pulmón fueron 14 y 17 %, respectivamente, y no han cambiado de forma significativa en las últimas décadas<sup>(3,4)</sup>. Aunque existen programas de cribado para cánceres de mama, colon y próstata, el cribado del cáncer de pulmón ha sido muy cuestionado durante décadas<sup>(5)</sup>. Pero la reciente publicación de los resultados del estudio NLST (*National Lung Screening Trial*), patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los EE.UU., puede cambiar la percepción negativa actualmente predominante sobre el cribado del cáncer de pulmón<sup>(6)</sup>. Este estudio es el primero que demuestra que el cribado mediante tomografía axial computarizada de baja dosis de radiación (TCBD) anual, resulta en una disminución significativa de la mortalidad por cáncer de pulmón. Con estos resultados se ha reavivado el interés en la detección precoz del cáncer de pulmón. En este capítulo se revisa la bibliografía que investiga los potenciales beneficios de la detección precoz del cáncer de pulmón mediante TCBD de tórax en individuos de alto riesgo, y se abordan los puntos más controvertidos y las líneas de investigación que es preciso desarrollar en el futuro.

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

### Ensayos de cribado con radiografía de tórax

El NCI estadounidense patrocinó tres estudios de cribado de cáncer de pulmón en los años 70<sup>(7,8)</sup>. Dos de estos, llevados a cabo en el Hospital Johns Hopkins y en el centro oncológico *Memorial Sloan Kettering* (MSKCC), fueron diseñados para comparar el cribado anual mediante radiografía de tórax con el cribado más frecuente, es decir, cada 4 meses, usando radiografía de tórax y citología de esputo. Un tercer estudio, conocido como el *Mayo Lung Project* (MLP), de la Mayo Clinic, se diseñó para comparar el cribado cada 3 meses mediante radiografía de tórax y citología de esputo, con la recomendación habitual de aquella época, que consistía en una revisión anual. El MLP fue el más importante de los 3 puesto que fue el único que realmente estudiaba la efectividad de la radiografía de tórax para el cribado de cáncer de pulmón. Sorprendentemente, en el grupo de cribado se detectó un mayor número de cánceres que, además, se encontraban en estadios más precoces y tenían mayores probabilidades de ser resecaados. A pesar de ello, no se produjo una disminución en el número de muertes por cáncer en el grupo de cribado. La combinación de estos resultados (más cánceres en el grupo de cribado, mayor número de diagnósticos en estadios más precoces y con una mayor tasa de resecaabilidad, pero la misma tasa de mortalidad), sólo puede explicarse por uno de dos mecanismos. Por un lado, que se hayan producido errores en la aleatorización, resultando en grupos heterogéneos. O alternativamente, que el cribado facilitó la detección de cánceres menos agresivos que no causarían

la muerte del individuo en el caso de no ser diagnosticados. Este último mecanismo, conocido como sesgo de exceso de diagnóstico, ha sido aceptado por la gran mayoría de autores como la causa de los resultados negativos del estudio de la Mayo Clinic<sup>(9)</sup>. No obstante, hay autores, incluyendo investigadores que participaron en el estudio, que han planteado diversos problemas en el diseño del MLP<sup>(9-11)</sup>. Destacan la alta tasa de contaminación del grupo control (el 75 % de los participantes en este grupo se hicieron radiografías de tórax de cribado en los dos últimos años del estudio), un seguimiento limitado y la significativa falta de cumplimiento con el protocolo en el grupo de cribado. El autor principal del MLP reconoció que los problemas mencionados podrían haber limitado la capacidad del estudio de detectar beneficios significativos del cribado<sup>(12)</sup>. Otro coautor del estudio coincidió, en un análisis independiente, que el diseño del estudio pudo limitar su poder estadístico<sup>(11)</sup>. Investigadores no relacionados con el estudio han planteado que el exceso de diagnóstico no puede explicar los resultados, atribuyéndolos a una falta de homogeneidad en los grupos debido a fallos en el proceso de aleatorización<sup>(9)</sup>. Dominioni y cols. han sugerido recientemente que otro sesgo, el llamado “efecto voluntario”, podría explicar la heterogeneidad entre los grupos del estudio y, como consecuencia, la mayor tasa de detección de cáncer en el grupo de cribado<sup>(13,14)</sup>. Dominioni señala que los participantes en el MLP no fueron informados de su participación hasta después del proceso de aleatorización y, además, tan sólo fueron informados los participantes del grupo de cribado. Es decir, los participantes del grupo control nunca supieron que participaban en un estudio y no firmaron ningún consentimiento informado<sup>(14)</sup>. En cambio, más de 600 participantes asignados al grupo de cribado rehusaron firmar el consentimiento y fueron excluidos del estudio<sup>(15)</sup>. En definitiva, en el grupo de cribado se produjo un efecto de autoselección al violarse uno de los principios básicos en el diseño de estudios clínicos, es decir, que el proceso de selección

debe completarse antes de la aleatorización<sup>(15)</sup>. Dominioni y cols. demostraron en un estudio propio que la tasa de incidencia de cáncer de pulmón es mayor en voluntarios participantes en estudios de cribado debido a que acumulan más factores de riesgo (tabaquismo y antecedentes familiares y ocupacionales)<sup>(14)</sup>. La autoselección podría explicar la mayor tasa de incidencia de cáncer de pulmón en el grupo de cribado del estudio de la Mayo Clinic, y esto podría haber mitigado los efectos favorables del cribado sobre la mortalidad por cáncer.

### **Estudios de cribado con TAC torácica de baja dosis de radiación (TCBD)**

En 1999 se publicaron los primeros resultados del estudio ELCAP (*Early Lung Cancer Action Program*), un estudio de detección precoz de cáncer de pulmón usando TCBD anual en individuos de alto riesgo<sup>(16)</sup>. Mil fumadores y exfumadores de más de 60 años de edad del área de Nueva York se hicieron un TCBD anual durante 2 años. Los hallazgos positivos en la TAC se evaluaron mediante un protocolo diseñado para detectar crecimiento de nódulos pulmonares no calcificados mediante TCBD de control. En el cribado basal (primer TCBD), un 23 % de los participantes tenían nódulos no calcificados que fueron controlados mediante uno o más TCBD de control a los 3, 6 y 12 meses. Como resultado del seguimiento, se biopsiaron 28 nódulos, 27 de los cuales resultaron ser cáncer de pulmón (prevalencia del 2,7 %). El 81 % (21 cánceres) fueron diagnosticados en estadio IA<sup>(16)</sup>. Ante estos resultados tan prometedores, en la siguiente década se llevaron a cabo numerosos trabajos similares que confirmaron que el cribado mediante TCBD resulta en la detección de cáncer de pulmón en estadios precoces en una proporción muy elevada (Tabla 1)<sup>(17-21)</sup>. No obstante, debido al tamaño de las muestras y al diseño metodológico, ninguno de estos estudios pudo abordar la pregunta principal: ¿resulta el cribado de cáncer de pulmón en tasas de curación más altas y, como consecuencia, en una disminución de la mortalidad por esta enfermedad?

**TABLA 1. Proporción de diagnósticos de cáncer en Estadio I en estudios observacionales de cribado con TCBD**

	n	nº de cánceres	Estadio I
ELCAP <sup>(16)</sup>	1,000	27	85 %
Diedrich et al. <sup>(19)</sup>	817	22	73 %
Pastorino et al. <sup>(17)</sup>	1,035	22	77 %
Bastarrika et al. <sup>(18)</sup>	911	14	93 %
Swensen et al. <sup>(20)</sup>	1,520	64	66 %
Veronesi et al. <sup>(21)</sup>	5,201	92	66 %

### ESTUDIOS DE CRIBADO MEDIANTE TCBD

En vista de estos estudios preliminares, se diseñaron tres grandes estudios prospectivos con metodologías diferentes con el objetivo de determinar si el cribado con TCBD puede aumentar la curabilidad del cáncer de pulmón y reducir su tasa de mortalidad. IELCAP es un estudio prospectivo observacional y multicéntrico, llevado a cabo en centros de los EE.UU., Europa y Asia<sup>(22)</sup>. Los estudios NLST y NELSON son estudios prospectivos, aleatorizados con grupo control, llevados a cabo en los EE.UU. y en Europa, respectivamente. Los resultados del estudio NELSON son los únicos que aún no han sido publicados.

### IELCAP

IELCAP (*International Early Lung Cancer Action Program*) es un consorcio internacional dedicado al estudio prospectivo del cribado de cáncer de pulmón mediante TCBD usando un protocolo consensuado y acumulando datos de cada centro en una base de datos común. Desde 2000 se han reclutado fumadores y exfumadores de al menos 40 años de edad y con un antecedente tabáquico de al menos 10 paquetes-año. Los hallazgos positivos de los TCBD se analizaron siguiendo un protocolo modificado del estudio ELCAP antes mencionado<sup>(23)</sup>. El protocolo diagnóstico es diferente según el tamaño de los nódulos detectados y según si son detectados en el TCBD basal o en años sucesivos (TCBD anuales). El TCBD basal se consideró positivo

si se detectó cualquier nódulo no calcificado sólido o parcialmente sólido con un diámetro de al menos 5 mm, o cualquier nódulo no sólido de al menos 8 mm de diámetro. En cambio, un TCBD anual se consideró positivo al detectarse cualquier nódulo nuevo, ya sea sólido o no sólido, variando el protocolo diagnóstico según el tamaño de los nuevos nódulos. La mayor parte de los hallazgos positivos se sometieron a control evolutivo no invasivo mediante TCBD adicionales. La recomendación de una biopsia se hizo para cualquier nódulo que estuviera creciendo y para aquellos mayores de 15 mm de diámetro. Los resultados del estudio demuestran que en más de 30.000 participantes con más de 60.000 TCBD realizados, el 85% de los 484 cánceres de pulmón diagnosticados se encontraban en estadio quirúrgico I<sup>(22)</sup>. La tasa de supervivencia a 10 años de los pacientes con cáncer de pulmón superó el 80%, superando el 90% en el subgrupo de pacientes diagnosticados en estadio IA e intervenidos antes de que transcurriera un mes desde el momento del diagnóstico.

Los resultados de IELCAP han sido cuestionados por la ausencia de un grupo control que permitiera el estudio del efecto del cribado sobre la mortalidad por cáncer de pulmón<sup>(24,25)</sup>. En cambio, los otros dos estudios mencionados en esta sección, el NLST y el NELSON, sí fueron diseñados con un grupo control y asignación aleatoria para poder determinar el efecto sobre la mortalidad<sup>(6,26,27)</sup>.

## NLST

El NLST, que comenzó en 2002, reclutó a 53.000 fumadores severos de entre 55 y 74 años de edad y los asignó de forma aleatoria a dos grupos en los que se hizo cribado de cáncer de pulmón durante 3 años, pero con pruebas diferentes<sup>(6)</sup>. En uno se utilizó el TCBD, mientras que en el grupo control se utilizó la radiografía de tórax convencional. A diferencia del protocolo de IELCAP, en NLST un TCBD se consideró positivo si detectaba nódulos de al menos 4 mm de diámetro. El estudio estaba diseñado para hacer un seguimiento durante 10 años después de los 3 de cribado para ver el efecto sobre la mortalidad, pero tuvo que suspenderse prematuramente en 2010 después de que un comité de monitorización independiente revisara los datos y detectara una reducción del 20% en el número de muertes por cáncer de pulmón en el grupo de cribado con TCBD. Es importante señalar que ambos grupos de participantes, incluido el grupo control, fueron sometidos a cribado de cáncer de pulmón. Como se ha explicado previamente, es probable que el cribado con radiografía de tórax resultara en la detección de cánceres en estadios más precoces de lo habitual, lo cual podría haber reducido las diferencias entre los dos grupos del estudio. También es preciso tener en cuenta que la reducción del 20% en la mortalidad se consiguió después de tan sólo 3 años de cribado. Es posible que con un grupo control al que no se le hiciera cribado y/o más años de cribado, se obtuvieran unos resultados aún más favorables. En cualquier caso, el NLST demuestra que el cribado de cáncer de pulmón mediante TCBD es efectivo y que, en una población de alto riesgo, reduce la mortalidad por esta enfermedad<sup>(6)</sup>.

## NELSON

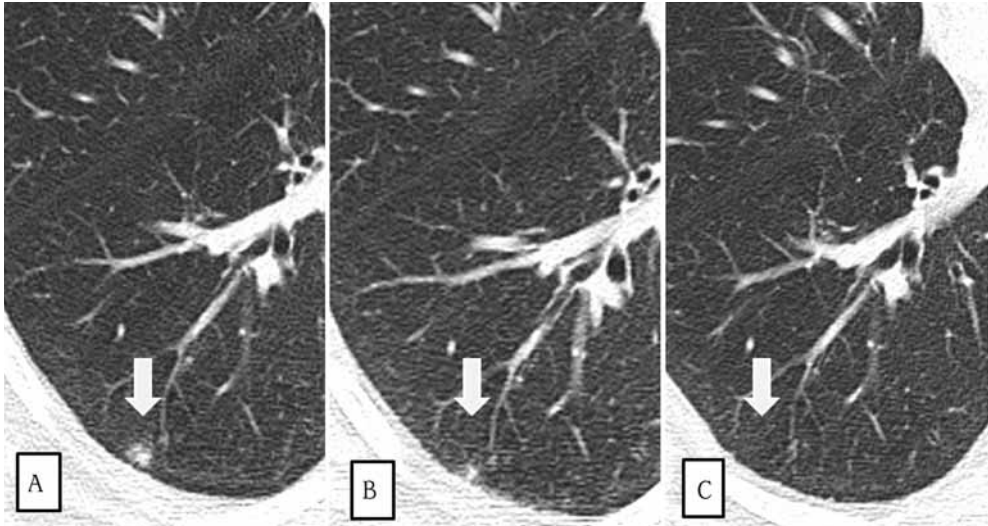
El estudio NELSON se inició en Bélgica y los Países Bajos en 2003, con un diseño para comparar un grupo de cribado de cáncer de pulmón mediante TCBD con un grupo control en el que no se hiciera cribado de ningún tipo<sup>(26)</sup>. Una novedad interesante de este estu-

dio en comparación con los previos ya descritos es la incorporación del análisis volumétrico de los nódulos pulmonares no calcificados. El estudio ha reclutado a 16.000 personas y sus resultados se esperan en un futuro próximo. No obstante, resultados preliminares sugieren una tasa de contaminación del grupo control y una tasa de falsos positivos en el grupo de cribado muy bajos<sup>(28,29)</sup>.

## PUNTOS CLAVE EN EL CRIBADO DEL CÁNCER DE PULMÓN

### Falsos positivos

En el estudio NLST, el 21% de los TCBD fueron considerados positivos<sup>(6)</sup>. Casi la mitad de los participantes en el grupo de cribado mediante TCBD tuvieron al menos un resultado positivo, aunque el 96% fueron considerados falsos positivos. No obstante, las complicaciones relacionadas con pruebas diagnósticas ocurrieron raramente puesto que la mayor parte de los nódulos se controlaron evolutivamente mediante más TCBD. Menos de un 1% de las pruebas diagnósticas que no resultaron en el diagnóstico de cáncer se asociaron a una complicación por un procedimiento invasivo. La mortalidad por pruebas invasivas fue extremadamente rara<sup>(6)</sup>. El consorcio IELCAP y el estudio NELSON han informado de unas tasas de falsos positivos significativamente más bajas<sup>(22,29)</sup>. En ambos estudios la definición de cribado positivo fue notablemente diferente. Por ejemplo, el protocolo del estudio NELSON requiere pruebas diagnósticas adicionales para nódulos de al menos 500 mm<sup>3</sup> de volumen, lo que equivale a un diámetro medio de 9,8 mm. Esto contrasta con el umbral de diámetro de 4 mm del estudio NLST<sup>(29)</sup>. También se recomienda una biopsia de nódulos más pequeños que por análisis volumétrico presentaran crecimiento. Siguiendo estas pautas, tan sólo el 1% del total de cribados se consideraron falsos positivos. En el estudio IELCAP, el umbral para pruebas diagnósticas adicionales en la ronda basal de cribado se situó en 5 a 8 mm dependiendo de la consistencia del nódulo (sólido vs no sólido)<sup>(22)</sup>. El crecimiento de cualquier nódulo



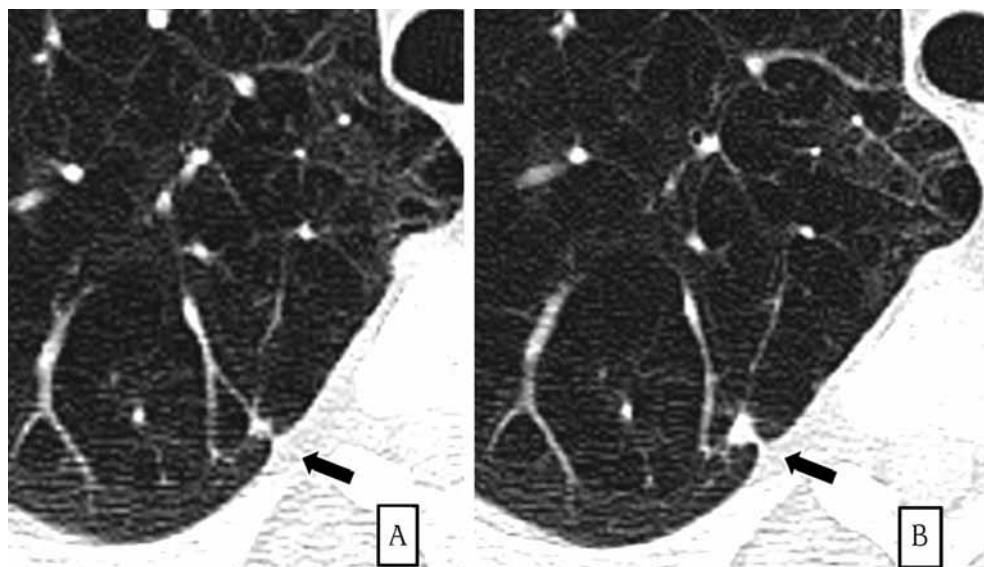
**FIGURA 1.** A) TCBD basal donde se observa un nódulo sólido de 8 mm de diámetro (flecha blanca) por lo que se recomienda control al mes. B) TCBD de control realizado un mes después en el que se observa una disminución significativa del nódulo, por lo que se recomienda TCBD anual. C) TCBD 17 meses después del primero en el que se observa resolución completa del nódulo.

también indicaba la necesidad de una biopsia. En total, se recomendó una biopsia a 535 participantes tras más de 59.000 rondas de cribado. El 92 % de de todas la biopsias resultaron ser positivas para cáncer. Por lo tanto, tan sólo el 0,1 % del total de cribados resultaron ser falsos positivos<sup>(22)</sup>. En opinión de los investigadores de estos dos últimos estudios, un nódulo que en TCBD sucesivos no presenta crecimiento no debe considerarse como un falso positivo. Estos investigadores defienden que el cribado mediante TCBD no debe considerarse como el cribado con una prueba radiológica, sino el cribado con un regimen de pruebas no invasivas que buscan el crecimiento de un nódulo. Un cribado se considera positivo o negativo una vez completadas todas las pruebas, incluyendo los TCBD de control evolutivo (generalmente, a los 3 meses). La evidencia de los estudios IELCAP y NELSON sugiere que los protocolos de evaluación de nódulos evitan pruebas invasivas innecesarias. Estos resultados superan incluso el cribado de cáncer de mama en el que, tras 10 mamografías, el 19% de mujeres tiene que someterse a una biopsia<sup>(50)</sup>. En las

figuras 1, 2 y 3 se presentan ejemplos de nódulos detectados mediante TCBD.

### Riesgos asociados a la radiación

Pese a informes recientes que estiman que el uso de tomografía computarizada convencional (TC) en los EE.UU. ha resultado en 4.100 más cánceres del tórax más de lo esperado, los riesgos asociados al uso de TCBD no se conocen<sup>(51)</sup>. La dosis de una TC convencional puede alcanzar 24 mSv (*milisierverts*), con una mediana de 8 mSv, mientras que un TCBD requiere, en la actualidad, entre 1 y 2 mSv. Hay que tener en cuenta que, en los EE.UU., se calcula que la radiación de fondo que recibe cualquier ciudadano es de unos 3 mSv de media anual<sup>(52)</sup>. Evidentemente, un TCBD resulta en una dosis de radiación menor que una TC convencional. Pero, aun asumiendo que las estimaciones en el exceso de cánceres provocados por la radiación de la TC fueran correctas, sólo explicarían un 2 % del total de cánceres que se producen en los EE.UU. al año (220.000 nuevos casos en 2009)<sup>(53)</sup>. Puesto que el cribado con TCBD resulta en una reducción de la mortalidad por



**FIGURA 2.** A) TCBD basal en el que se observa enfisema severo y un nódulo pequeño de aspecto cicatricial (flecha negra) por lo que se recomienda control anual. B) TCBD realizado 2 años después en el que se observa un crecimiento significativo del nódulo anterior (flecha negra). Se recomendó biopsia quirúrgica y el diagnóstico final fue adenocarcinoma, estadio patológico T1N0M0.

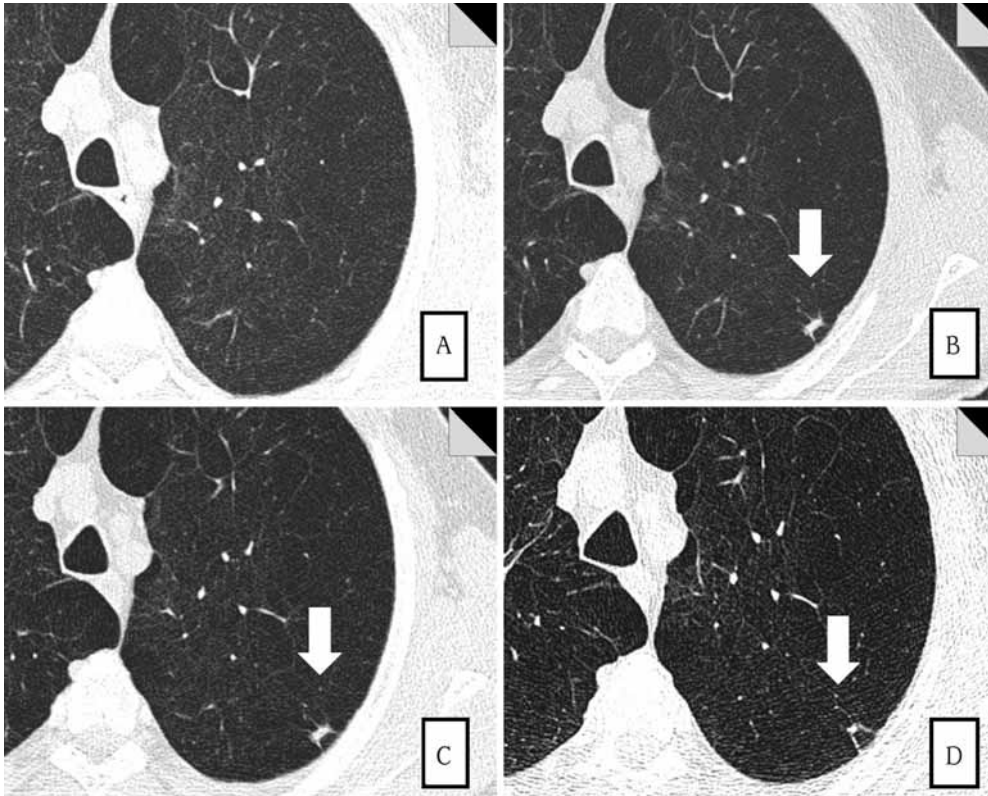
cáncer de pulmón de al menos un 20 %, parece evidente que los riesgos de la radiación son superados por los beneficios del cribado.

### Población diana

Para reducir los costes y aumentar la eficacia de cualquier programa de cribado, es fundamental seleccionar bien a la población diana. Cuanto mayor sea la prevalencia de la enfermedad a cribar en la población diana, mejor será la relación entre coste y efectividad<sup>(34)</sup>. Muchos recursos se están empleando en la actualidad en busca de marcadores biológicos y genéticos que puedan ayudar en la selección de las poblaciones con mayor riesgo de padecer un cáncer de pulmón. Ha habido intentos de determinar perfiles de riesgo utilizando variables como el tabaquismo, la edad, la presencia de enfermedades pulmonares y la citología de esputo, pero ninguno de estos modelos fueron diseñados para programas de cribado de cáncer de pulmón<sup>(35-38)</sup>.

De Torres et al. han observado que, en el contexto de un programa de cribado de cáncer de pulmón, la presencia de enfisema en

el TCBD se asocia de forma muy significativa e independientemente del tabaquismo, con el riesgo de cáncer de pulmón<sup>(18,39)</sup>. Estos resultados han sido posteriormente confirmados por Wilson et al. y por Li et al. en estudios similares<sup>(40,41)</sup>. A pesar de evidencias previas que sugieren que la incidencia de cáncer de pulmón está incrementada en pacientes con EPOC, en los estudios de de Torres y de Wilson, la obstrucción de la vía aérea por espirometría no se asoció a un aumento en el riesgo de cáncer<sup>(42,43)</sup>. Un metaanálisis reciente de 17 estudios sugiere que sí existe una asociación significativa entre la EPOC y el cáncer de pulmón, aunque en ninguno de los estudios del metaanálisis se incluyó el enfisema como variable independiente en los modelos de regresión múltiple<sup>(44)</sup>. Serán necesarios estudios con cohortes más amplias para aclarar definitivamente si la EPOC y el enfisema se comportan de forma diferente en cuanto al riesgo de cáncer de pulmón, así como la efectividad del cribado limitado a pacientes con estas enfermedades respiratorias<sup>(45,46)</sup>.



**FIGURA 3.** A) TCBD basal en el que se observa enfisema severo, pero no se aprecian nódulos pulmonares. B) En TCBD realizado un año después, se observa un nódulo espiculado de 6 mm de diámetro de nueva aparición. Se recomienda control un mes después tras administrar tratamiento antibiótico. C) TCBD de control un mes después en el que persiste el nódulo anterior sin cambios por lo que se recomienda control anual. En controles anuales posteriores, el nódulo disminuye de tamaño y cambia de forma. D) TCBD realizado 6 años después del mostrado en el panel C. Se observa una imagen cicatricial residual.

### Deshabitación tabáquica

Aproximadamente el 50% de las personas que hayan fumado alguna vez han conseguido abandonar el hábito<sup>(47)</sup>. Esto sugiere que la deshabitación tabáquica es posible y debe buscarse. Un programa de cribado de cáncer de pulmón ofrece una oportunidad para cambiar los patrones de comportamiento en relación con el tabaco, lo que se conoce como “oportunidad de educación”<sup>(48-50)</sup>. Diversos estudios han demostrado que los programas de cribado no resultan en una disminución de la motivación para dejar de fumar como algunos han sugerido<sup>(49-53)</sup>. De hecho, se ha demostrado que las personas

que voluntariamente participan en estudios de cribado consiguen tasas de deshabitación mayores que la población en general<sup>(54,55)</sup>. Por otro lado, se ha observado que una ronda de cribado negativa no disminuye la efectividad de la deshabitación tabáquica<sup>(49-53)</sup>. En definitiva, el cribado del cáncer de pulmón ofrece una oportunidad única para educar sobre deshabitación tabáquica.

### CONCLUSIONES

Trabajos recientes claramente demuestran que el cribado de cáncer de pulmón mediante TCBD es efectivo en la detección de cánceres en estadios precoces y en la reducción de la

mortalidad por esta enfermedad. Estos resultados, junto con los de otros estudios aún no finalizados, supondrán, sin duda, un cambio en el paradigma del cribado del cáncer de pulmón y estimularán esfuerzos para iniciar programas de detección precoz en todo el mundo. La investigación futura deberá centrarse en la selección de las poblaciones de mayor riesgo y en el refinamiento de los protocolos para evitar al máximo los riesgos inherentes a los falsos positivos y a la radiación. Cualquier programa de detección precoz de cáncer de pulmón debe incorporar programas de deshabituación tabáquica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (2): 69-90.
- Wang T, Nelson RA, Bogardus A, Grannis FW, Jr. Five-year lung cancer survival: which advanced stage nonsmall cell lung cancer patients attain long-term survival? *Cancer.* 2010; 116 (6): 1518-25.
- Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer.* 2004; 101 (1): 3-27.
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (4): 212-36.
- Sox HC. Better Evidence about Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365 (5): 455-7.
- Team TNLSTR. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med.* 2011; 365 (5): 395-409.
- Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial screen (prevalence). Early lung cancer detection: Introduction. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130: 545-9.
- Fleehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer.* 1993; 72: 1573-80.
- Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ, Caro JJ. Screening for Lung Cancer. Another Look; A Different View. *Chest.* 1997; 111: 754-68.
- Robert SF, David RS, Lewis BW, William FT, Miller WE, John RM, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo lung project. *Cancer.* 1991; 67 (S4): 1155-64.
- Fleehinger B, Kimmel M, Polyak T, Melamed M. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer.* 1993; 72 (5): 1573-80.
- Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo lung project. *Cancer.* 1991; 67: 1155.
- Dominioni L, Poli A, Mantovani W, Rotolo N, Imperatori A. Volunteer effect and compromised randomization in the Mayo Project of screening for lung cancer. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26 (1): 79-80.
- Dominioni L, Rotolo N, Poli A, Paolucci M, Sessa F, D'Ambrosio V, et al. Self-selection effects in smokers attending lung cancer screening: a 9.5-year population-based cohort study in Varese, Italy. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 428-35.
- Woolner LB, Fontana RS, Sanderson DR, Miller WE, Muhm JR, Taylor WF, et al. Mayo Lung Project: evaluation of lung cancer screening through December 1979. *Mayo Clin Proc.* 1981; 56: 544-55.
- 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 (9173): 99-105.
- 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. *The Lancet.* 2003 2003/8/23;362(9384):593-7.
- Bastarrika G, García-Velloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri N, et al. Early Lung Cancer Detection Using Spiral Computed Tomography and Positron Emission Tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171 (12): 1378-83.
- Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology.* 2002; 222 (3): 773-81.
- 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 (3): 756-61.
- Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, Pelosi G, Scanagatta P, Paganelli G, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomogra-



- phy: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008; 61 (3): 340-9.
22. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006; 355 (17): 1763-71.
  23. Henschke CI. International Early Lung Cancer Action Program: enrollment and screening protocol. [cited 2010 December 10]; Available from: <http://www.ielcap.org/professionals/protocols.html>.
  24. Silvestri GA. Screening for lung cancer in a high-risk group: but I still haven't found what I'm looking for... *European Respiratory Journal*. 2007; 29: 6-7.
  25. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM, Gordis L, Gotzsche PC, Harris R, et al. Overstating the Evidence for Lung Cancer Screening: The International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) Study. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (21): 2289-95.
  26. van Lersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WPTM, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: Selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *International Journal of Cancer*. 2007; 120 (4): 868-74.
  27. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline Findings of a Randomized Feasibility Trial of Lung Cancer Screening With Spiral CT Scan vs Chest Radiograph\*. *Chest*. 2004; 126 (1): 114-21.
  28. Baecke E, de Koning HJ, Otto SJ, van Lersel CA, van Klaveren RJ. Limited contamination in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON). *Lung Cancer*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010; 69 (1): 66-70.
  29. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. *N Engl J Med*. 2009; 361 (23): 2221-9.
  30. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-Year Risk of False Positive Screening Mammograms and Clinical Breast Examinations. *N Engl J Med*. 1998; 338 (16): 1089-96.
  31. Berrington de González A, Mahesh M, Kim K-P, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (22): 2071-7.
  32. IELCAP. CT Scans FAQs. [cited 2010 Dec. 14]; Available from: <http://www.ielcap.org/screening/ctfaqs.html>.
  33. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2008.
  34. Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. The cost-effectiveness of low-dose ct screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. *Chest*. 2003; 124 (2): 614-21.
  35. Peto R, Darby S, Deo H, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Br Med J*. 2000; 321: 323-9.
  36. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95 (6): 470-8.
  37. Prindiville SA, Byers T, Hirsch FR, Franklin WA, Miller YE, Vu KO, et al. Sputum cytological atypia as a predictor of incident lung cancer in a cohort of heavy smokers with airflow obstruction. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2003; 12 (10): 987-93.
  38. Cassidy A, Myles JP, Liloglou T, Duffy SW, Field JK. Defining high-risk individuals in a population-based molecular-epidemiological study of lung cancer. *International Journal of Oncology*. 2006; 28: 1295-302.
  39. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the Chest. *Chest*. 2007; 132 (6): 1932-8.
  40. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of Radiographic Emphysema and Airflow Obstruction with Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (7): 738-44.
  41. Li Y, Swensen SJ, Karabekmez LG, Marks RS, Stoddard SM, Jiang R, et al. Effect of emphysema on lung cancer risk in smokers: a computed tomography-based assessment. *Cancer Prevention Research*. 2011; 4 (1): 43-50.
  42. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: Data From the First National Health and Nutrition Examination Survey

- Follow-up. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (12): 1475-80.
43. Eberly LE, Ockene J, Sherwin R, Yang L, Kuller L. Pulmonary function as a predictor of lung cancer mortality in continuing cigarette smokers and in quitters. *Int J Epidemiol.* 2003; 32 (4): 592-9.
  44. Brenner D, McLaughlin J, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2011; 6 (3): art. n° e17479.
  45. Houghton AM, Mouded M, Shapiro SD. Common origins of lung cancer and COPD. *Nat Med.* 2008; 14 (10): 1023-4.
  46. Punturieri A, Szabo E, Croxton TL, Shapiro SD, Dubinett SM. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101 (8): 554-9.
  47. Burns DM. Reducing tobacco use: what works in the population? *Journal of Dental Education.* 2002; 66 (9): 1051-60.
  48. McBride CM, Emmons KM, Lipkus IM. Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation. *Health Education Research.* 2003; 18 (2): 156-70.
  49. Taylor KL, Cox LS, Zinckie N, Mehta L, McGuire C, Gelmann E. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. *Lung Cancer.* 2007; 56 (1): 125-34.
  50. Anderson CM, Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Ostroff JS, Burns DM. Smoking cessation and relapse during a lung cancer screening program. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2009; 18 (12): 3476-83.
  51. Cox LS, Clark MM, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Change in smoking status after spiral chest computed tomography scan screening. *Cancer.* 2003; 98 (11): 2495-501.
  52. Ostroff J, Buckshee N, CA M, Yankelevitz D, Henschke C. Smoking cessation following CT screening for early detection of lung cancer. *Preventive Medicine.* 2001; 33 (6): 613-21.
  53. van der Aalst CM, van Klaveren RJ, van den Bergh KAM, Willemsen MC, de Koning HJ. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. *European Respiratory Journal.* 2011; 37 (6): 1466-73.
  54. Ashraf H, Tonnesen P, Pedersen JH, Dirksen A, Thorsen H, Dossing M. Smoking habits were unaffected by CT screening at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax.* 2009; 64 (5): 388-92.
  55. van der Aalst CM, van den Bergh KAM, Willemsen MC, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax.* 2010; 65 (7): 600-5.