

Pregledni prispevek/Review article

ZGODNJA DIAGNOSTIKA ZAČETNIH OBLIK PLJUČNEGA RAKA

EARLY DIAGNOSIS OF EARLY STAGE LUNG CANCER

Andrej Debeljak

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik, 4204 Golnik

Prispelo 2005-05-26, sprejeto 2005-09-28; ZDRAV VESTN 2005; 74: 717-20

Ključne besede: pljučni rak; smrtnost; spiralna računalniška tomografija; fluorescenčna bronhoskopija

Izveček – Izhodišča. Za ugotavljanje premalignih sprememb bronhialne sluznice in zgodnjih oblik pljučnega raka so uporabljali: pogostejše rentgensko slikanje pljuč, spiralno računalniško tomografijo z nizkim sevanjem, fluorescenčno bronhoskopijo, citološke preglede sputuma (tudi z avtomatskimi sistemi) ter genetske in molekularne spremembe v celicah sputuma ali bronhialne sluznice.

Z do sedaj uporabljanimi metodami presejanja skupin s povečanim tveganjem za pljučnega raka so dosegali zgodnejšo diagnozo raka v nižjem stadiju, višji odstotek operabilnosti in daljše relativno 5-letno preživetje, ne pa tudi zmanjšane smrtnosti.

Zaključki. V klinični praksi lahko v randomiziranih kontroliranih študijah pregledujemo skupine s povečanim tveganjem za nastanek pljučnega raka z več metodami: s pogostejšim slikanjem pljuč s spiralnim CT z nizkim sevanjem, citološkimi pregledi sputuma, z genetskimi in molekularnimi pregledi ter s fluorescenčno bronhoskopijo.

Prenehanje kajenja ostaja najboljši način za zmanjšanje smrtnosti zaradi pljučnega raka.

Uvod

Pljučni rak je vodilni vzrok smrti bolnikov z rakavimi boleznimi za moške in ženske v ZDA, Kanadi, na Kitajskem in Danskem. V Evropi je relativno 5-letno preživetje 10% pri ženskah in 9% pri moških. V ZDA je 5-letno relativno preživetje 14% (1).

V Sloveniji je leta 2001 pljučni rak med rakavimi boleznimi pri moških na prvem in pri ženskah na petem mestu. Po vzrokih smrti v letu 2001 je med malignimi boleznimi rak pljuč na drugem mestu. Napoved izida je slaba, relativno 5-letno preživetje je bilo v obdobju 1983-1997 pri moških 8,7% in ženskah 9,5% (2).

V Sloveniji umre vsako leto okoli 900 ljudi zaradi pljučnega raka. Med bolniki s pljučnim rakom je 85% kadilcev: 90% moških, 78% žensk (3).

Stanje lahko izboljšamo: s primarno preventivo – predvsem z zmanjšanjem kajenja cigaret, z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem začetnih oblik pljučnega raka, z boljšimi načini zdravljenja ter s preventivno uporabo antioksidantov pri ugotovljenih preneoplastičnih spremembah bronhialne sluznice.

Key words: lung cancer; mortality; spiral computed tomography; fluorescence bronchoscopy

Abstract – Background. For the detection of premalignant changes of bronchial mucosa and early stages of lung cancer frequent chest X-ray, spiral low dose computed tomography, fluorescence bronchoscopy, sputum cytology (also with automated systems) with genetic and molecular changes in the sputum cells and bronchial mucosa were used.

These screening methods of the high-risk groups for lung cancer achieved: earlier diagnosis of lung cancer in lower stage, higher operability, longer 5-year survival, but without mortality reduction.

Conclusions. In the clinical practice we can examine higher risk groups for lung cancer in randomised control trials with multimodality approach: frequent chest low-dose fast spiral computed tomography, sputum cytology with genetic and molecular examinations and fluorescence bronchoscopy.

Smoking cessation remains the best means to achieve mortality reduction from lung cancer.

Dejavniki tveganja

Če v Sloveniji nihče ne bi kadil, bi zaradi pljučnega raka umrlo letno le 135 ljudi. Če predvidevamo, da med 765 umrlimi kadilci s pljučnim rakom 10% oz. 76 dobi raka zaradi drugih vzrokov oz. drugih dejavnikov tveganja, bi torej umrlo 211 bolnikov za pljučnim rakom, če ne bi bilo vpliva kajenja. Seveda moramo računati, da škodljivost kajenja pri bivših kadilcih traja še dve desetletji po prenehanju kajenja. Bivši kadilci bi še po prenehanju kajenja zbolevali za pljučnim rakom. Ugoden vpliv nekajenja bi se pokazal šele z leti oz. desetletji. Za nastanek pljučnega raka je najvažnejši dejavnik tveganja kajenje cigaret. V primerjavi z osebami, ki niso bile izpostavljene dejavnikom tveganja, kajenje zvišuje pogostost pljučnega raka 5- do 10-krat. Tveganje narašča s številom cigaret, vsebnostjo katrana in trajanjem kajenja.

Pomembni so tudi družinska obremenjenost z 2- do 5-krat večjo pogostostjo, že preboleli rak dihal stadija I (pojav novega raka pljuč pri 1-3% bolnikov letno), obstruktivna bolezen bronhijev s 4-krat večjo pogostostjo, izpostavljenost azbestu s 5-krat večjo pogostostjo in sevanje radona s 3-krat večjo po-

gostostjo. Radioaktivnemu sevanje iz kakršnega koli vira je prav tako dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka.

Preventiva z antioksidanti

Študijsko preizkušajo retinoide, predvsem vitamin A, ki je v nekaterih študijah deloval zaščitno pri bolnikih z ozdravljivim pljučnim rakom v stadiju I (4). Hrana z visoko vsebnostjo karotenoidov s sadjem in zelenjavo je pokazala manjšo pogostost pljučnega raka. Visoka koncentracija karotenoidov v serumu je bila obratno sorazmerna z ogroženostjo za nastanek pljučnega raka (5).

N-acetilcistein in alfa tokoferol (vitamin E) nista pokazala zaščitnega učinka pred nastankom pljučnega raka (6).

Betakaroten, alfa tokoferol in acetilsalicilna kislina nista pokazala zaščitnega učinka. Opazovali so celo več pljučnega raka v skupini, ki je prejela betakaroten ali alfa tokoferol (7).

Presejanje

Za presejanje je treba izbrati osebe, ki spadajo v skupine z visokimi dejavniki tveganja, običajno so to moški kadilci v starosti prek 50 let, s kadilskim indeksom (število let kajenja \times število na dan pokajenih zavojčkov cigaret) 20 in več (8).

Uspešno presejanje skupin prebivalstva s povečanim tveganjem mora: zmanjšati smrtnost in bolezen se mora odkriti, preden se pojavijo simptomi. Uporabljena metoda mora biti dostopna vsem osebam, ki jim je presejanje namenjeno.

Tako mamografija zmanjša smrtnost za karcinomom dojke, iskanje krvi v blatu zmanjša smrtnost za karcinomom debelega črevesa, ne zmanjša pa smrtnosti za rakom prostate določanje za prostato značilnega antigena (9).

Nobena od metod za presejanje skupin prebivalstva s povečanim tveganjem za nastanek pljučnega raka do sedaj ni pokazala zmanjšanja smrtnosti.

Možen vzrok je, da s presejanjem najdemo začetne oblike raka, prej kot bi jih ugotovili, če bi raka odkrili zaradi simptomov. Čas od pričetka bolezni do smrti pa naj bi ostal po mnenju nekaterih nespremenjen - na naravni tok bolezni naj bi z zdravljenjem ne vplivali. Za bolezen bi samo vedeli dlje časa. Presejanje naj bi ugotavljalo pljučne rake z benignim potekom, ki bi bili sicer klinično nepomembni. Nizko relativno 5-letno preživetje močno govori proti obstoju klinično benignega pljučnega raka. Tudi na obdukcijah slučajno odkriti, v času življenja neprepoznani pljučni raki so bili odkriti v napredovalih stadijih z oddaljenimi zasevki. To govori proti klinični nepomembnosti in benignosti pljučnega raka, ki bi ga presejanje odkrivalo. Možna pa je čezmerna diagnostika, ko s presejanjem najdemo pljučnega raka pri bolnikih, ki umro zaradi drugih vzrokov in ne zaradi pljučnega raka. To je verjetno tudi vzrok za daljše preživetje s presejanjem ugotovljenih bolnikov s pljučnim rakom in enako smrtnostjo celotne skupine, ki so jo s presejanjem pregledali (10).

Klinično pomembno je, da z zgodnjim odkrivanjem ugotavljamo več bronhialnih karcinomov in več v bolj zgodnjih fazah bolezni, večino v stadiju I z večjo resektabilnostjo in daljšim preživetjem. Relativno 5-letno preživetje bolnikov v stadiju IA je 67% (11).

Za zgodnjo diagnostiko bronhialnega karcinoma uporabimo lahko pogostejše rentgensko slikanje pljuč, spiralno računalniško tomografijo z nizkim odmerkom sevanja, fluorescenčno bronhoskopijo, citološke preglede sputuma (tudi z avtomatskimi sistemi) ter genetske in molekularne spremembe v celicah sputuma ali bronhialne sluznice.

Rentgenske prospektivne, nerandomizirane študije

Študija pljučnega raka v severnem Londonu je trajala 3 leta. Preiskovano skupino starejših kadilcev so pregledovali na pol leta s slikanjem pljuč, kontrolno skupino na začetku in po treh letih. V preiskovani skupini so ugotovili daljše 5-letno preživetje - 15% kot v kontrolni skupini (6%) (12).

V podobni študiji v Erfurtu so preiskovano skupino pregledovali na pol leta s slikanjem pljuč, kontrolno skupino na 1-2 leti. Operirani bolniki so imeli v preiskovani skupini 52-odstotno preživetje in 39-odstotno v kontrolni skupini (13).

V preventivni študiji alfa tokoferola, beta karotena so z rentgenskim slikanjem pljuč ugotovili 93 bolnikov s pljučnim rakom. V študijski skupini je bilo 5-letno preživetje - 19%, v skupini, kjer so odkrivali pljučnega raka s simptomi, pa 10% (14). Študije so pokazale, da pogostejše rentgensko slikanje pljuč odkriva pljučnega raka v zgodnejši obliki in izboljša preživetje, ne izboljša pa smrtnosti.

Rentgenske, randomizirane študije

Nacionalni inštitut za raka je v treh centrih: Johns Hopkins (JH), Memorial Sloan Kettering (MSK) in Mayo kliniki organiziral raziskave odkrivanja pljučnega raka. Pregledovali so skupaj 30.000 sodelujočih moških kadilcev > 45 let. Primerjali so rentgensko slikanje vsako leto in citološki pregled sputuma na 4 mesece v primerjavi samo z rentgenskim slikanjem pljuč (JH, MSK). Dodatno citološko pregledovanje sputuma ni izboljšalo smrtnosti. Petletno preživetje je bilo 35%, kar je več kot 14%, kot je povprečno preživetje v ZDA. Smrtnost pri preiskovani skupini v študiji JH je bila 3,4/1000 preiskovancev in v študiji MSK 2,7/1000. Statistična smrtnost v preiskovanih skupinah ni bila nič manjša kot v kontrolnih skupinah (15, 16).

Študija Mayo klinike je primerjala skupino z rentgenskim slikanjem pljuč in citološkim pregledom sputuma na 4 mesece s kontrolno skupino, ki so jo spremljali po standardni metodi s priporočilom za letno rentgensko slikanje pljuč in citološkim pregledom sputuma. Ob vključevanju v študijo so odkrili 93 primerov pljučnega raka. V preiskovani skupini so našli 206 in v kontrolni 160 pljučnih rakov. V preiskovani skupini je bila resektabilnost 46% in v kontrolni skupini 32%. Petletno preživetje je bilo 35% in v kontrolni skupini 15%. Smrtnost v preiskovani skupini je bila 3,2/1000 in je bila statistično enaka kot v kontrolni skupini. Torej tudi večja pogostost pregledov z rentgenskim slikanjem pljuč in citološkim pregledom v študiji Mayo ni pokazala večje učinkovitosti v primerjavi z redkejšimi pregledi v študijah JH in MSK (17).

Čehoslovaška študija je zajela 6000 preiskovancev. Preiskovano skupino so na 6 mesecev pregledali z rentgensko sliko pljuč in citologijo sputuma, kontrolno skupino pa na začetku študije in po treh letih. V preiskovani skupini so našli 108 pljučnih rakov in 82 v kontrolni skupini. Smrtnost je bila 3,3/1000, kar je bilo statistično enako kot v kontrolni skupini (18).

Ker nobena od randomiziranih študij ni pokazala zmanjšane smrtnosti, številna zdravniška združenja ne priporočajo presejanja z rentgenskim slikanjem in citološkimi pregledi sputuma.

Računalniška tomografija (CT) s hitro spiralno tehniko in nizkim sevanjem

Rentgensko slikanje pljuč je poceni in malo obremenjujoča preiskava, vendar je malo občutljiva metoda za odkrivanje pljučnega raka. V stadiju I znaša le 16%. Pri dokazanih perifernih pljučnih rakih, ki jih ob prvem rentgenskem pregledu niso prepoznali, so opazili tumorske spremembe ob ponovnih

pregledih na leto dni starih rentgenskih slikah v 65% (študija Memorial Sloan Kettering) in na starih rentgenskih slikah, ki so bile posnete vsake 4 mesece celo pri 90% preiskovancev (študija klinike Mayo). Rentgensko slikanje pljuč je zgrešilo 19% perifernih nedrobnoceličnih rakov v skupini 259 bolnikov (19).

Bolj občutljiv je CT pljuč. Hitri spiralni CT je enako občutljiv in specifičen za ugotavljanje pljučnih vozličev kot običajni CT (20).

V japonski študiji presejanja 1369 moških kadilcev, starih prek 50 let s kadilskim indeksom zavojček/leto > 20, s spiralnim CT in rentgenskim slikanjem pljuč dvakrat letno so našli 15 pljučnih rakov, rentgensko slikanje je zgrešilo 11 (73%) bolnikov. 93% jih je bilo v stadiju I (21).

Druga japonska študija je s spiralnim CT presejala 4000 oseb in ugotovila 19 pljučnih rakov, le 4 z rentgenskim slikanjem pljuč. Rentgensko slikanje je zgrešilo 79% bolnikov. 84% bolnikov je bilo v stadiju I (22).

Študija ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) iz New Yorka je s spiralnim CT presejala 1000 kadilcev, starih prek 60 let. Ugotovljenih je bilo 27 pljučnih rakov. Rentgensko slikanje je ugotovilo 4-krat manj rakov. Ugotovljenih je bilo 559 nekalciniranih vozličev pri 23% (233) pregledovanih. 11% (27/233) je imelo pljučnega raka, 85% (23/27) v stadiju I (23).

Študija klinike Mayo je presejala s spiralnim CT in citologijo sputuma 1520 nad 50 let starih kadilcev s kadilskim indeksom prek 20. Preiskave so ponavljali vsako leto. Pri 51% (782) preiskovancev so našli pljučne vozličice ter 11 nedrobnoceličnih bronhialnih karcinomov, 64% (7) v stadiju I (24).

V Bethesda so naredili pilotsko prospektivno študijo, v kateri so primerjali spiralni CT z nizkim sevanjem in rentgensko slikanje pljuč na začetku in po enem letu (25). Preiskovanci, kadilci s kadilskim indeksom vsaj 30, stari nad 55 let, so bili slučajno izbrani v dve skupini. Sodelovanje preiskovancev je bilo zadovoljivo. Pozitivni izvid je bil nekalcinirani vozlič, večji od 3 mm. Po enem letu je bilo pozitivno 25,8% v skupini pregledani s spiralnim CT in 8,7% v skupini pregledani z rentgenskim slikanjem. V skupini pregledani s spiralnim CT so ugotovili 40 pljučnih rakov in 20 v skupini pregledani z rentgenskim slikanjem. Po enem letu so našli s spiralnim CT manj rakov (0,57%) kot na začetku (1,9%). Z rentgenskim slikanjem so ob pričetku študije našli 0,45% in več, po enem letu pa 0,68% rakov. Stadij I raka je bil v CT skupini v 48% in v skupini pregledani z rentgenskim slikanjem 40%. Ugotovili so, da je mogoče študijsko presejati pljučnega raka v velikem obsegu z uporabo spiralnega CT z nizkim sevanjem in rentgenskim slikanjem enkrat letno.

Spiralni CT odkriva pljučnega raka pretežno v zgodnjem stadiju. Vprašljiva je njegova uporabnost, ker najde številne nevarne vozličice. Nastane vprašanje, kaj narediti pri bolniku z majhnim nekalciniranim vozličem, kdaj se odločiti za invazivne preiskave, ki so pri majhnih spremembah malo občutljive, in kdaj se odločiti za kirurško odstranitev, po navadi s tehniko VATS (Video Assisted Thoracic Surgery).

Poleg tega je pomembna tudi visoka cena spiralnega CT. Vprašljivo je razmerje med ceno in koristnostjo množične uporabe spiralnega CT.

Citološke preiskave sputuma

Za ugotavljanje preneoplastičnih sprememb, ugotavljanja celičnih atipij, metaplazij, displazij in začetnega neinvazivnega karcinoma in situ imamo na razpolago: citološke preglede sputuma in bronhoalveolnega izpirka, imunocitološko določanje monoklonskih protiteles proti karcinomskim antigenom (heterogeni nuklearni jedrski ribonukleoprotein) (26) ter ugotavljanje genetskih sprememb (K-ras mutacije, mutacije p-53).

Citološki pregledi sputuma so najbolj uporabni za ugotavljanje začetnih stadijev epidermoidnega karcinoma. Pri drugih histoloških vrstah lahko odkrijejo bolj napredovale oblike (27).

Razvijajo avtomatske citološke sisteme za pregled sputuma za prepoznavo metaplastičnih, displastičnih in malignih sprememb bronhialne sluznice. Sistemi avtomatsko zaznavajo morfološke spremembe, predvsem jeder – jedrske značilke.

Ugotavljanje genetskih in molekularnih sprememb v sluznici

Metoda se lahko uporabi za dokazovanje pljučnega raka in preneoplastičnih sprememb. Ugotavljajo izgubo heterozigotnosti na različnih kromosomskih lokacijah, mikrosatelitne spremembe in nestabilnosti, mutacije specifičnih antigenov, za raka značilne spremembe metilacije in imunohistokemično ugotavljanje produktov mutacije genov (28).

Določanje hlapnih organskih produktov v izdihanem zraku

Nekatere organske spojine (alkani, benzeni) naj bi bile značilne za pljučnega raka. Metoda bi bila idealna in enostavna, žal pa je specifičnost premajhna (29).

Fluorescenčna bronhoskopija

Bronhoskopija z belo svetlobo je občutljiva metoda za diagnostiko centralnih, z bronhoskopom vidnih pljučnih rakov v > 90%, za ugotavljanje karcinoma in situ pa le v 29% (30). Bronhoskopija se uporablja za diagnostiko pljučnega raka, ne pa za presejanje skupin prebivalstva z večjim tveganjem. Za ugotavljanje prekancerov in karcinoma in situ je bolj občutljiva fluorescenčna bronhoskopija. Prvotno so vbrizgali preiskovancu hematoporfirin, dihematoporfirin eter ali alfa aminolevulininsko kislino. To eksogeno fluorescentno barvilo se je nabralo v večji koncentraciji v spremenjenih displastičnih ali malignih celicah. Preiskovanci so imeli na svetlobo občutljivo kožo. Prvi fluorescenčni bronhoskop je bil Lung Imaging Fluorescence Endoscope LIFE (31). Po osvetlitvi z lasersko svetlobo določene valovne dolžine (helij-kadmij laser z valovno dolžino 442 nm) je premaligno in maligno tkivo oddajalo svetlobo drugačne valovne dolžine kot normalno tkivo. Občutljivost za displazijo ter za karcinom in situ se je dvignila za 87% oz. 128%. Relativna senzitivnost avtofluorescenčne bronhoskopije v primerjavi z običajno bronhoskopijo za ugotavljanje displazije in karcinoma in situ je bila 6,3.

Drugi raziskovalci Anderson Cancer Center Houston pri 39 bivših kadilcih (32), Lee Moffitt Cancer Center Tampa pri 33 kadilcih (33) z LIFE metodo niso ugotovili boljšega odkrivanja displazij in karcinoma in situ.

Sedaj se uporabljajo fluorescenčni sistemi tudi brez vbrizgavanja fluorescentnih barvil – avtofluorescenca. Zdravo tkivo, osvetljeno z modro svetlobo, oddaja zeleno, displastično in maligno tkivo pa temnejšo, rjavkasto barvo. Vzrok je večja debelina sluznice, kjer je maligno tkivo, povečan pretok krvi in zmanjšane fluorofere (34).

V naši raziskavi z avtofluorescenčnim sistemom D-svetlobe Storz smo ugotavljali pri 31 kadilcih relativno občutljivost avtofluorescenčne bronhoskopije le 1,07 v primerjavi z običajno bronhoskopijo pri ugotavljanju displazij ter karcinoma in situ (35). Slabša relativna občutljivost gre lahko na račun individualne ocene avtofluorescenčne slike bronhialne sluznice, težav s histološko interpretacijo metaplastičnih, displastičnih sprememb in karcinoma in situ in dobre ocene sprememb z običajno bronhoskopijo.

Vlogo fluorescenčne bronhoskopije v presejanju skupin s povečanim tveganjem za nastanek bronhialnega karcinoma, predvsem po zdravljenju raka zgornjih in spodnjih dihal, z displastičnimi celicami v sputumu in starejših kadilcev bodo pokazale raziskave v prihodnosti.

Zaključki

Rentgensko slikanje pljuč je manj občutljiva metoda za ugotavljanje začetnih oblik pljučnega raka.

Spiralni CT z nizkim odmerkom sevanja je sicer zelo občutljiva metoda, a žal odkrije veliko nemalignih sprememb v pljučih, je pa tudi drag in do sedaj ni pokazal zmanjšanja smrtnosti zaradi pljučnega raka.

Fluorescenčna bronhoskopija je občutljiva metoda za ugotavljanje displastičnih sprememb in karcinoma in situ. Bronhoskopija za presejanje večjih skupin prebivalstva ni primerena metoda.

Citološki pregledi sputuma ne zvečajo občutljivosti rentgenskih preiskav za odkrivanje začetnih oblik pljučnega raka. Genetske in molekularne spremembe v celicah sputuma ali bronhialni sluznici obetajo bolj zgodnjo prepoznavo premalignih sprememb.

V prihodnosti bo morebiti mogoče v serumu, sputumu ali izdihanem zraku ugotavljati spremembe, ki bodo označevale osebe s povečanim tveganjem za razvoj pljučnega raka. Take osebe bi morale prenehati kaditi in se izogibati škodljivim dejavnikom okolja.

Z do sedaj uporabljanimi metodami presejanja skupin s povečanim tveganjem za pljučnega raka so dosegali zgodnejšo diagnozo, odkritje raka v nižjem stadiju, višji odstotek operabilnosti in daljše relativno 5-letno preživetje.

Nobena od metod za presejanje skupin prebivalstva s povečanim tveganjem za zgodnje odkrivanje bronhialnega karcinoma ni pokazala zmanjšane smrtnosti.

V klinični praksi lahko v študijah pregledujemo skupine s povečanim tveganjem za nastanek pljučnega raka z različnimi preiskavnimi metodami. Uporabimo pogostejše rentgensko slikanje pljuč, spiralni CT z nizkim sevanjem, citološke preglede sputuma (tudi z avtomatskimi sistemi), genetske in molekularne preglede. Izbrane, sumljive osebe pa pregledujemo s fluorescenčno bronhoskopijo.

Preventiva pljučnega raka z antioksidanti ni pokazala zaščitnega delovanja.

Najbolj smiseln ukrep za zmanjšanje smrtnosti zaradi bronhialnega karcinoma je, da bi mladi ne pričenjali kaditi, kadilci pa bi morali s kajenjem prenehati.

Literatura

- Skuladottir H, Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001; 17: 1-12.
- Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983-1997: register raka za Slovenijo. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2003.
- Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Pompe-Kirn V, Rott T, Osolnik K, et al. Smernece za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 751-70.
- Pastorino U, Infante M, Maioli M, Chiesa G, Buyse M, Firket P, et al. Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1216-24.
- Ziegler RG, Subar AF, Craft NE, Ursin G, Patterson BH, Graubard BI. Does beta-caroten explain why reduced cancer risk is associated with vegetable and fruit intake? *Cancer Res* 1992; 52 Suppl 7: 2060s-6s.
- Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, Helsing KJ, Rider AA, Brookmeyer R. Serum beta-caroten, vitamins A and E, selenium and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1250-7.
- Anon. The alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study group: the effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-35.
- Strauss GM. The case in favor of lung cancer screening. In: *Up To Date* 2003; 11(2): www.uptodate.com (800) 998-6374, (781) 237-4788.
- Tršinar B. Presejanje in zgodnje odkrivanje raka prostate. In: Primc-Žakelj M, ed. Posvetovanje o državnem programu nadzovanja raka. Ljubljana: Onkološki inštitut, Ministrstvo za zdravstvo RS Slovenije; 1996.
- Mandel J. Screening for lung cancer. In: *Up To Date* 2003; 11(2): www.uptodate.com (800) 998-6374, (781) 237-4788.
- Mountain CF. Revisions in the international system for the staging of lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
- Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968; 23: 414-20.
- Wilde JA. 10 year follow up of semiannual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt county, GDR. *Eur Respir J* 1989; 2: 656-62.
- Salomaa ER, Liippo K, Taylor P, Palmgren J, Haapakoski J, Virtamo J, et al. Prognosis of patients with lung cancer found in a single chest radiograph screening. *Chest* 1998; 114: 1514-8.
- Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins Study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 549-54.
- Fleehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N. 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.
- Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, 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.
- Kubik A, Parkin DM, Khat M, Erban M, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for lung cancer of the lung: follow up report of a randomised controlled trial on a population of high risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45: 26-33.
- Quekel LGBA, Kessels AGH, Goei R, van Engelshoven JMA. Miss rate of lung cancer on the chest radiograph in clinical practice. *Chest* 1999; 115: 720-4.
- 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.
- Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201: 798-802.
- 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.
- Henschke CI, McCauley D, Yankelevitz. Early Lung Cancer Action Project: findings from repeat annual screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A13.
- Jett JR, Swensen SJ, Midthun DE. Screening for lung cancer: Mayo Clinic study with low dose spiral CT scan and sputum cytology (prevalence screen). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A13.
- Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, et al. Final results of the lung screening study, a randomised feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47: 9-15.
- 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.
- Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population. *The Johns Hopkins study*. *Chest* 1986; 89 Suppl 7: 324-5S.
- Midthun DE, Jett JR. Screening for lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001; 17: 71-85.
- Phillips M, Gleeson K, Hughes JMB, Greenberg J, Cataneo RN, Baker L, McVay WP. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: A cross-sectional study. *Lancet* 1999; 353: 1930-33.
- Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA. Roentgenographically occult lung cancer: Pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-year period. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 543-66.
- Lam S, MacAulay C, LeRichie JC. Early localisation of bronchogenic carcinoma. *Diagn Therapeutic Endosc* 1994; 1: 75-8.
- Kurie JM, Lee JS, Morice RC, Walsh GL, Khuri FR, Broxson A, et al. Autofluorescence bronchoscopy in the detection of squamous metaplasia and dysplasia in current and former smokers. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 991-5.
- Shaw GL, Walsh FW, Rolfe MW, Cantor AB, Vann V, Khour A. Value of fluorescence bronchoscopy in identifying bronchial metaplasia and dysplasia in smokers. *Proc of ASCO* 1999; 18: 476a.
- Sutedja TG, Venmans BJ, Smith EF, Postmus PE. Fluorescence bronchoscopy for early detection of lung cancer. A clinical perspective. *Lung Cancer* 2001; 34: 157-68.
- Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Kern I. Avtofluorescenčna bronhoskopija v diagnostiki preneoplastičnih sprememb in bronhialnega karcinoma. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 449-52.