



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン)

肺癌スクリーニング

2018年 第2版 — 2017年8月8日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients®は www.nccn.org/patientsにてご利用になれます。

監訳：日本肺癌学会
作成：医療イノベーション推進センター

*Douglas E. Wood, MD/Chair ¶
University of Washington/
Seattle Cancer Care Alliance

Ella A. Kazerooni, MD/Vice Chair φ
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Scott L. Baum, MD φ
The University of Tennessee
Health Science Center

George A. Eapen, MD ≡▷
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

David S. Ettinger, MD †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Lifang Hou, MD, PhD &
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

David M. Jackman, MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Donald Klippenstein, MD φ
Moffitt Cancer Center

Rohit Kumar, MD ≡
Fox Chase Cancer Center

Rudy P. Lackner, MD ¶
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Lorriana E. Leard, MD ≡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Inga T. Lennes, MD, MPH, MBA †▷
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Ann N.C. Leung, MD φ
Stanford Comprehensive Cancer Center

Samir S. Makani, MD ≡
UC San Diego Moores Cancer Center

Pierre P. Massion, MD ≡
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Peter Mazzone, MD, MPH ≡
Case Comprehensive Cancer Center
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

Robert E. Merritt, MD ¶
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Bryan F. Meyers, MD, MPH ¶
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

David E. Midthun, MD ≡
Mayo Clinic Cancer Center

Sudhakar Pipavath, MD φ
University of Washington/
Seattle Cancer Care Alliance

Christie Pratt, DHSc, MA ¥
Moffitt Cancer Center

Chakravarthy Reddy, MD ≡▷
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Mary E. Reid, PhD &
Roswell Park Cancer Institute

Arnold J. Rotter, MD φ
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Peter B. Sachs, MD φ
University of Colorado Cancer Center

Matthew B. Schabath, PhD &
Moffitt Cancer Center

Mark L. Schiebler, MD
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Betty C. Tong, MD, MHS ¶
Duke Cancer Institute

William D. Travis, MD ≠
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Benjamin Wei, MD ¶
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Stephen C. Yang, MD ¶
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

NCCN
Kristina M. Gregory, RN, MSN, OCN
Miranda Hughes, PhD

¶ 腫瘍外科学	▷ 内科学
† 腫瘍内科学	¥ 患者擁護団体
& 疫学	≠ 病理学
φ 放射線診断学	* 考察セッション執筆委員会
≡ 呼吸器科学	
‡ 血液学/腫瘍学	

NCCN肺癌スクリーニング委員会メンバーガイドライン更新の要約リスク評価（LCS-1）スクリーニング所見（LCS-2）初回スクリーニングの低線量CTでの充実性結節（LCS-3）初回スクリーニングの低線量CTでの一部充実性結節（LCS-4）初回スクリーニングの低線量CTでの非充実性結節（LCS-5）フォローアップまたは年1回の低線量CTでの新たな結節（LCS-6）フォローアップまたは年1回の低線量CTでの充実性結節（LCS-7）フォローアップまたは年1回の低線量CTでの一部充実性結節（LCS-8）フォローアップまたは年1回の低線量CTでの非充実性結節（LCS-9）多発性の非充実性結節（LCS-10）低線量CTにおける撮影、保存、読影および結節の報告（LCS-A）肺癌スクリーニングのリスク/有益性（LCS-B）

臨床試験： NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー： 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCNガイドライン®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2017

NCCN肺癌スクリーニングガイドライン2018年第1版から2018年第2版への更新内容は以下の通りである：

[MS-1](#)

- アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された。

NCCN肺癌スクリーニングガイドライン2017年第1版から2018年第1版への更新内容は以下の通りである：

全体的な変更

- 数値範囲の提示に使用した記号が全体で一貫するよう、また整数値への四捨五入に対応するよう調整された。

[LCS-1](#)

- リスクの程度、高リスクの6番目の項目が変更された：「**肺癌リスクを1.3%以上に高める追加の危険因子（受動喫煙以外）（脚注を参照）**」
- 脚注iの3つ目の文が変更された：「**6年間にわたる肺癌リスクの閾値を1.3%とすることはUSPSTFの閾値と同等であると判断されたことを考慮し、このリスク群の個人についてリスクを定量化するためにTammemagiの肺癌リスク計算ツールの使用を検討するのが妥当である（Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. PLOS Med 2014;11:1-13）。**」

[LCS-3](#)

- 脚注rが変更された：「**肺癌の疑いについて評価するには、集学的なアプローチと肺結節の管理に関する専門知識（胸部放射線科、呼吸器内科および胸部外科）が必要となる。これには確率判定を支援する肺結節用のリスク計算ツールを使用することも含まれる。肺結節のリスク計算ツールの例：Mayo risk model; Brock university model; model by Herder, GJ et al. Chest 2005;128:2490-2496。リスク計算ツールの利用は結節に対する集学的管理に代わるものではない。地理的因子やその他の危険因子が結節用リスク計算ツールの正確性に影響を及ぼす可能性がある。**」（LCS-4、LCS-7、LCS-8 も同様）

[LCS-10](#)

- NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインへのリンクが追加された。

リスク評価^{a,b}

- 喫煙歴^c
- ラドンへの曝露^d
- 職業性曝露^e
- 癌の既往歴^f
- 第一度近親者における肺癌の家族歴
- 疾患の既往歴（COPD または肺線維症）
- 喫煙への曝露^g（受動喫煙）
- 肺癌の症状・徴候がない（症状がある場合は、[適切なNCCNガイドラインを参照](#)）
- 肺癌の生存者
[NCCN非小細胞肺癌ガイドラインのサーベイランスを参照](#)

リスクの程度

高リスク：^h

- 年齢 55～74 歳かつ
- 喫煙歴 ≥ 30 pack-year かつ
- 禁煙期間 < 15 年（カテゴリー1）

または

- 年齢 ≥ 50 歳以上かつ
- 喫煙歴 ≥ 20 pack-year かつ
- 肺癌リスクを 1.3% 以上に高める追加の危険因子（受動喫煙以外）（脚注 i を参照）

中リスク：

- 年齢 ≥ 50 歳以上かつ
- 喫煙歴 ≥ 20 pack-year 以上または受動喫煙あり^g
- 追加の危険因子なし

低リスク：

- 年齢 < 50 歳未かつ/または

スクリーニングの適応がある場合は、患者/医師間の共同意思決定が推奨される（有益性/リスクについての話し合いを含む）ⁱ

スクリーニングの適応がある場合は、患者/医師による共同意思決定が推奨される（有益性/リスクについての話し合いを含む）^{i,j}

肺癌スクリーニングは推奨されない

肺癌スクリーニングは推奨されない

スクリーニング

低線量 CT^k
（カテゴリー1）

低線量 CT^k

[スクリーニング所見（LCS-2）を参照](#)

[スクリーニング所見（LCS-2）を参照](#)

^a 肺癌スクリーニングを実施する施設には、胸部放射線科、呼吸器内科、胸部外科の専門医を加えた集学的なアプローチを採用することが推奨される。

^b 肺癌スクリーニングは、根治的治療の適応がある可能性のある高リスク患者に考慮するのが適切である。肺癌スクリーニングには胸部X線は推奨されない。

^c 現喫煙者には禁煙するよう指導し、元喫煙者には禁煙を続けるよう指導すべきである。喫煙者向けの禁煙支援や利用できる資源の詳細については、<http://www.smokefree.gov> で参照することができる。肺癌スクリーニングが禁煙の代わりになると考えてはならない。元喫煙者では、喫煙歴から曝露の程度（pack-year単位）と喫煙をやめてからの期間を確認すべきである。[NCCN Guidelines for Smoking Cessation](#)も参照のこと。

^d 確認された持続的かつ実質的なラドン曝露量の増加。

^e 肺を標的とする発癌物質として明確に同定された化学物質：シリカ、カドミウム、アスベスト、ヒ素、ベリリウム、クロム、ディーゼル排気ガス、ニッケル、石炭の煙、煤煙。

^f 肺癌、リンパ腫、頭頸部癌または喫煙に関連する癌の生存者では、新たな原発性肺癌の発生リスクが高い。

^g 受動喫煙がある個人間では、発癌物質への曝露量のばらつきが大きく、こうした変動のある曝露後のリスク上昇に関するエビデンスも一定していない。そのため、肺癌スクリーニングにおいて受動喫煙は独立した危険因子ではないと考えられている。

^h ランダム化試験のエビデンスから74歳までのスクリーニングは支持されているが、スクリーニングを開始または継続する年齢の上限については明らかになっていない。患者の機能面の状態と併存症から根治的治療が考慮できる状況である限り、75歳以上でもスクリーニングを考慮することができる。

ⁱ 当NCCN委員会は、NLST基準を満たしていなくともNLSTのコホートとリスクが同程度の個人が存在すると認識しており、それらの個人に対して肺癌スクリーニングを推奨する。しかしながら、そのような個人をスクリーニングすることの真の有益性と害については、かなり不確かな面がある。6年間にわたる肺癌リスクの閾値を1.3%とすることはUSPSTFの閾値と同等であると判断されたことを考慮し、このリスク群の個人についてリスクを定量化するために[Tammemägiの肺癌リスク計算ツール](#)の使用を検討するのが妥当である（Tammemägi MC, Church TR, Hocking WG, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. PLOS Med 2014;11:1-13）。

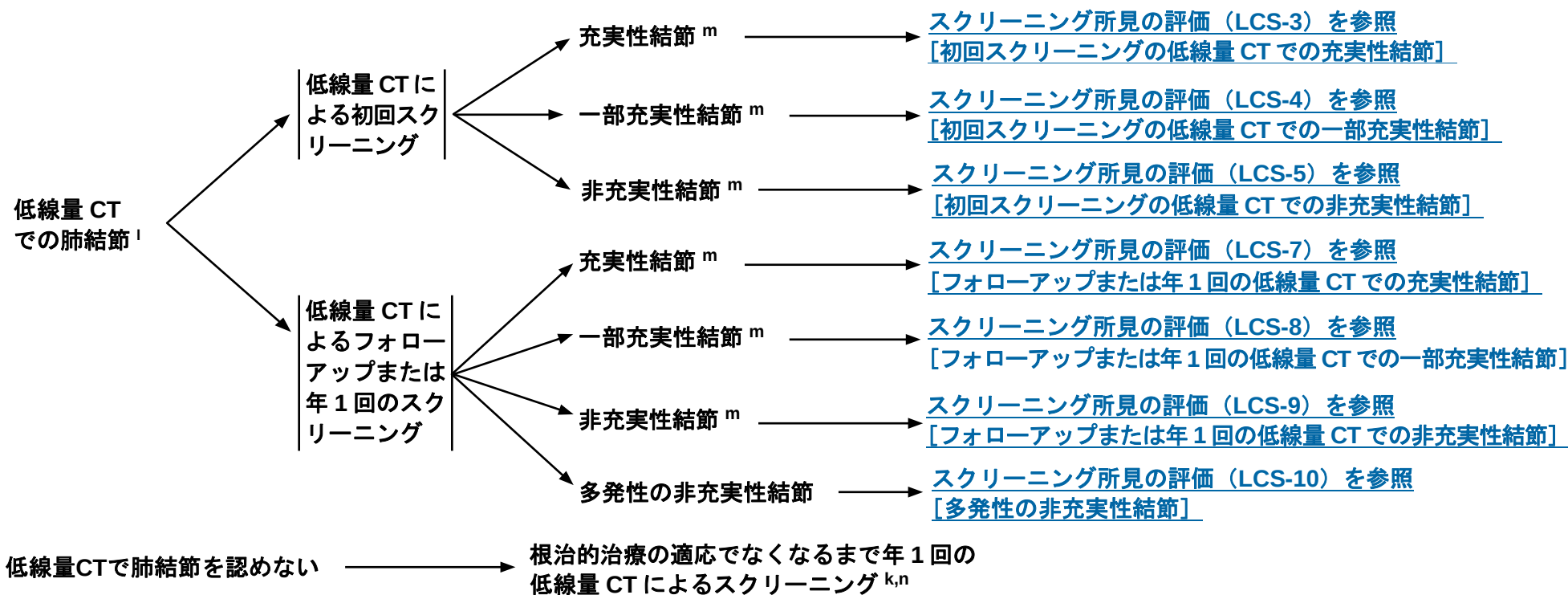
^j スクリーニングを実施すべきかどうかを判断するには、共同意思決定（shared decision making）の支援ツールが役立つ可能性がある。意思決定支援ツールの例：<https://brocku.ca/lung-cancer-risk-calculator>、<http://www.shouldscreen.com/benefits-and-harms-screening>および<https://www.mskcc.org/cancer-care/types/lung/screening/lung-screening-decision-tool>。

^k 静注造影剤を用いた標準線量の胸部CTが適切と考えられる縦隔異常またはリンパ節の評価を除いて、スクリーニングおよびフォローアップの胸部CTはすべて低線量（100～120kVp以下かつ40～60mAs以下）で施行すべきである（[LCS-Aを参照](#)）。適切なフォローアップを行うには系統的なプロセスが必要である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

スクリーニング所見



フォローアップを必要とする肺癌以外の疾患の所見（例えば、他の癌の疑い、COPD、中等度から重度の冠動脈石灰化、大動脈瘤など）

^k 静注造影剤を用いた標準線量の胸部CTが適切と考えられる縦隔異常またはリンパ節の評価を除いて、スクリーニングおよびフォローアップCTはすべて低線量（100～120kVp以下かつ40～60mAs以下）で施行すべきである（[LCS-Aを参照](#)）。適切なフォローアップを行うには系統的なプロセスが必要である。

^l NCCN肺癌スクリーニングガイドラインとLungRADS（<http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS>）は調和が取られている。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.

^m 良性を示唆するパターンの石灰化、過誤腫を示唆する結節内の脂肪、炎症を示唆する特徴のいずれも認められない場合。複数の結節または他の所見が認められ、かつ不顕性感染または炎症の可能性が示唆される場合は、1～3ヵ月以内にフォローアップの低線量CTを勧める。

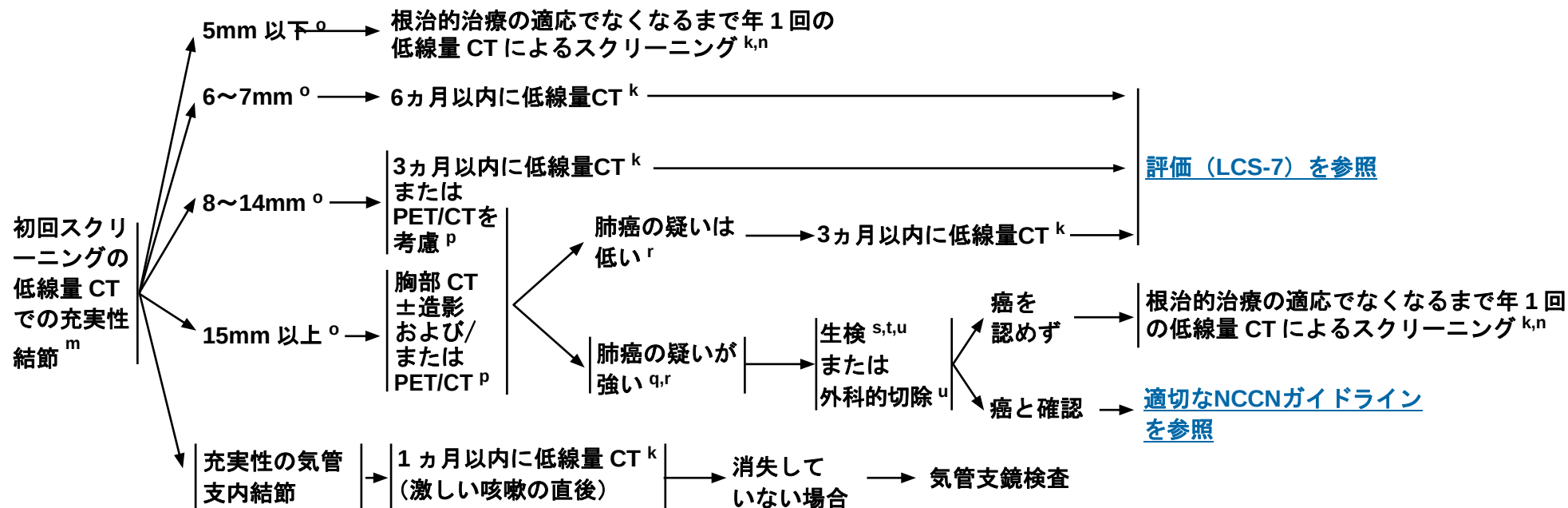
ⁿ 適切なスクリーニング期間とスクリーニングが適切でなくなる年齢は不明である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

スクリーニング所見の評価

スクリーニング所見のフォローアップ



^k 静注造影剤を用いた標準線量の胸部CTが適切と考えられる縦隔異常またはリンパ節の評価を除いて、スクリーニングおよびフォローアップCTはすべて低線量（100～120kVp以下かつ40～60mAs以下）で施行すべきである（[LCS-Aを参照](#)）。適切なフォローアップを行うには系統的なプロセスが必要である。

^m 良性を示唆するパターンの石灰化、過誤腫を示唆する結節内の脂肪、炎症を示唆する特徴のいずれも認められない場合。複数の結節または他の所見が認められ、かつ不顕性感染または炎症の可能性が示唆される場合は、1～3ヵ月以内にフォローアップの低線量CTを勧める。

ⁿ 適切なスクリーニング期間とスクリーニングが適切でなくなる年齢は不明である。

^o 結節は肺野条件で測定し、整数値に四捨五入した平均径として報告すべきであり、円形の結節では直径の測定値1つのみでよい。平均径とは、結節の長径とそれに直交する径の平均値である。

^p PETは、充実性成分が8mm未満の結節や横隔膜近くにある小さな結節に対する感度が低い。PET/CTは結節が肺癌であるリスクが高いかどうかを判定する上での複数の基準のうちの1つの検討事項に過ぎない。真菌感染症の流行地域では、PET/CTの偽陽性率が高くなる。

^q 悪性腫瘍疑いの基準：SUVの絶対値とは無関係に、周囲の肺実質のバックグラウンドを上回る代謝亢進を認める。

^r 肺癌の疑いについて評価するには、集学的なアプローチと肺結節の管理に関する専門知識（胸部放射線科、呼吸器内科および胸部外科）が必要となる。これには確率判定を支援する肺結節用のリスク計算ツールを使用することも含まれる。肺結節のリスク計算ツールの例：[Mayo risk model](#); [Brock university model](#); [model by Herder, GJ et al. Chest 2005;128:2490-2496](#)。リスク計算ツールの利用は結節に対する集学的管理に代わるものではない。地理的因子やその他の危険因子が結節用リスク計算ツールの正確性に影響を及ぼす可能性がある。

^s 組織検体は、組織学的検査と分子検査の両方を行うのに十分な量を採取する必要がある。Travis WD, et al. Rationale for classification in small biopsies and cytology. In: WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:16-17.

^t 生検で診断に至らず、かつ癌の疑いが強く残る場合は、再度の生検、外科的切除または間隔を短くしたフォローアップ（3ヵ月）を勧める。

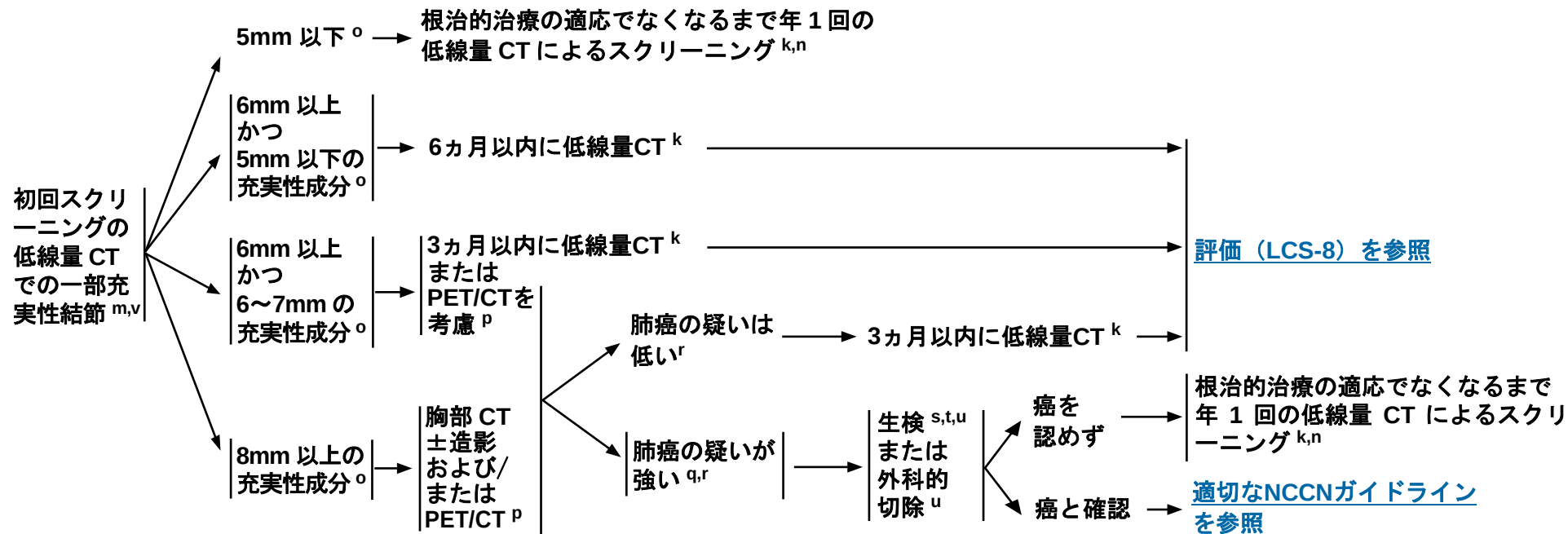
^u [NCCN非小細胞肺癌ガイドライン](#)の肺結節の診断的評価（DIAG-1～DIAG-A）を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

スクリーニング所見の評価

スクリーニング所見のフォローアップ



^k 静注造影剤を用いた標準線量の胸部CTが適切と考えられる縦隔異常またはリンパ節の評価を除いて、スクリーニングおよびフォローアップCTはすべて低線量（100～120kVp以下かつ40～60mAs以下）で施行すべきである（[LCS-Aを参照](#)）。適切なフォローアップを行うには系統的なプロセスが必要である。

^m 良性を示唆するパターンの石灰化、過誤腫を示唆する結節内の脂肪、炎症を示唆する特徴のいずれも認められない場合。複数の結節または他の所見が認められ、かつ不顕性感染または炎症の可能性が示唆される場合は、1～3ヵ月以内にフォローアップの低線量CTを勧める。

ⁿ 適切なスクリーニング期間とスクリーニングが適切でなくなる年齢は不明である。

^o 結節は肺野条件で測定し、整数値に四捨五入した平均径として報告すべきであり、円形の結節では直径の測定値1つのみでよい。平均径とは、結節の長径とそれに直交する径の平均値である。

^p PETは、充実性成分が8mm未満の結節や横隔膜近くにある小さな結節に対する感度が低い。PET/CTは結節が肺癌であるリスクが高いかどうかを判定する上での複数の基準のうちの1つの検討事項に過ぎない。真菌感染症の流行地域では、PET/CTの偽陽性率が高くなる。

^q 悪性腫瘍疑いの基準：SUVの絶対値とは無関係に、周囲の肺実質のバックグラウンドを上回る代謝亢進を認める。

^r 肺癌の疑いについて評価するには、集学的なアプローチと肺結節の管理に関する専門知識（胸部放射線科、呼吸器内科および胸部外科）が必要となる。これには確率判定を支援する肺結節用のリスク計算ツールを使用することも含まれる。肺結節のリスク計算ツールの例：[Mayo risk model](#); [Brock university model](#); [model by Herder, GJ et al. Chest 2005;128:2490-2496](#)。リスク計算ツールの利用は結節に対する集学的管理に代わるものではない。地理的因子やその他の危険因子が結節用リスク計算ツールの正確性に影響を及ぼす可能性がある。

^s 組織検体は、組織学的検査と分子検査の両方を行うのに十分な量を採取する必要がある。Travis WD, et al. Rationale for classification in small biopsies and cytology. In, WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:16-17.

^t 生検で診断に至らず、かつ癌の疑いが強く残る場合は、再度の生検、外科的切除または間隔を短くしたフォローアップ（3ヵ月）を勧める。

^u [NCCN非小細胞肺癌ガイドライン](#)の肺結節の診断的評価（DIAG-1～DIAG-A）を参照。

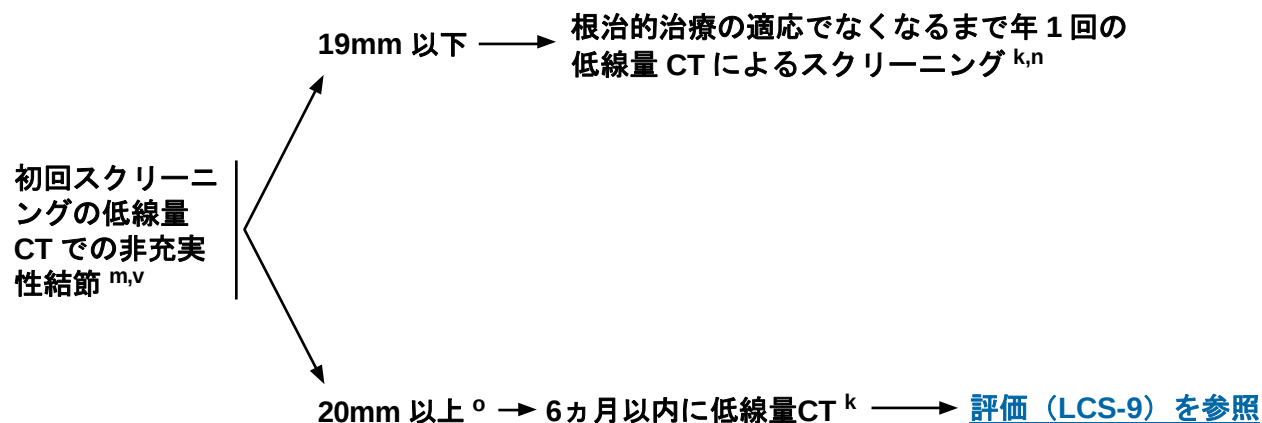
^v 充実性成分を除外するため、すべての非充実性病変を薄いスライス厚（1.5mm未満）で評価することが極めて重要である。結節内の充実性成分には、一部充実性病変に対する推奨事項に従った管理が必要である（[LCS-8を参照](#)）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

スクリーニング所見の評価

スクリーニング所見のフォローアップ



^k 静注造影剤を用いた標準線量の胸部 CT が適切と考えられる縦隔異常またはリンパ節の評価を除いて、スクリーニングおよびフォローアップ CT はすべて低線量（100～120kVp 以下かつ 40～60mAs 以下）で施行すべきである（[LCS-Aを参照](#)）。適切なフォローアップを行うには系統的なプロセスが必要である。

^m 良性を示唆するパターンの石灰化、過誤腫を示唆する結節内の脂肪、炎症を示唆する特徴のいずれも認められない場合。複数の結節または他の所見が認められ、かつ不顕性感染または炎症の可能性が示唆される場合は、1～3 ヶ月以内にフォローアップの低線量 CT を勧める。

ⁿ 適切なスクリーニング期間とスクリーニングが適切でなくなる年齢は不明である。

^o 結節は肺野条件で測定し、整数値に四捨五入した平均径として報告すべきであり、円形の結節では直径の測定値 1 つのみでよい。平均径とは、結節の長径とそれに直交する径の平均値である。

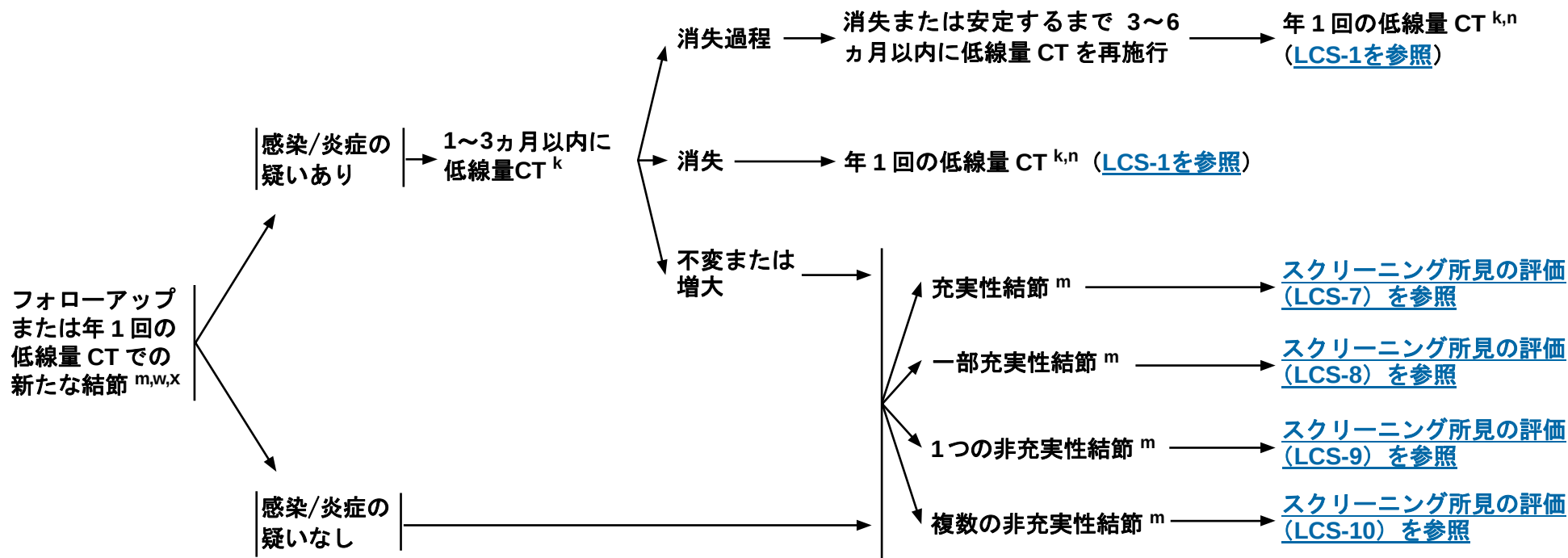
^v 充実性成分を除外するため、すべての非充実性病変を薄いスライス厚（1.5mm 未満）で評価することが極めて重要である。結節内の充実性成分には、一部充実性病変に対する推奨事項に従った管理が必要である（[LCS-8を参照](#)）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

スクリーニング所見の評価

スクリーニング所見のフォローアップ



^k 静注造影剤を用いた標準線量の胸部CTが適切と考えられる縦隔異常またはリンパ節の評価を除いて、スクリーニングおよびフォローアップCTはすべて低線量（100~120kVp以下かつ40~60mAs以下）で施行すべきである（LCS-Aを参照）。適切なフォローアップを行うには系統的なプロセスが必要である。

^m 良性を示唆するパターンの石灰化、過誤腫を示唆する結節内の脂肪、炎症を示唆する特徴のいずれも認められない場合。複数の結節または他の所見が認められ、かつ不顕性感染または炎症の可能性が示唆される場合は、1~3ヵ月以内にフォローアップの低線量CTを勧める。

ⁿ 適切なスクリーニング期間とスクリーニングが適切でなくなる年齢は不明である。

^w 急激な増大を認めた場合は、炎症による変化または非小細胞肺癌以外の悪性腫瘍を疑うべきである。

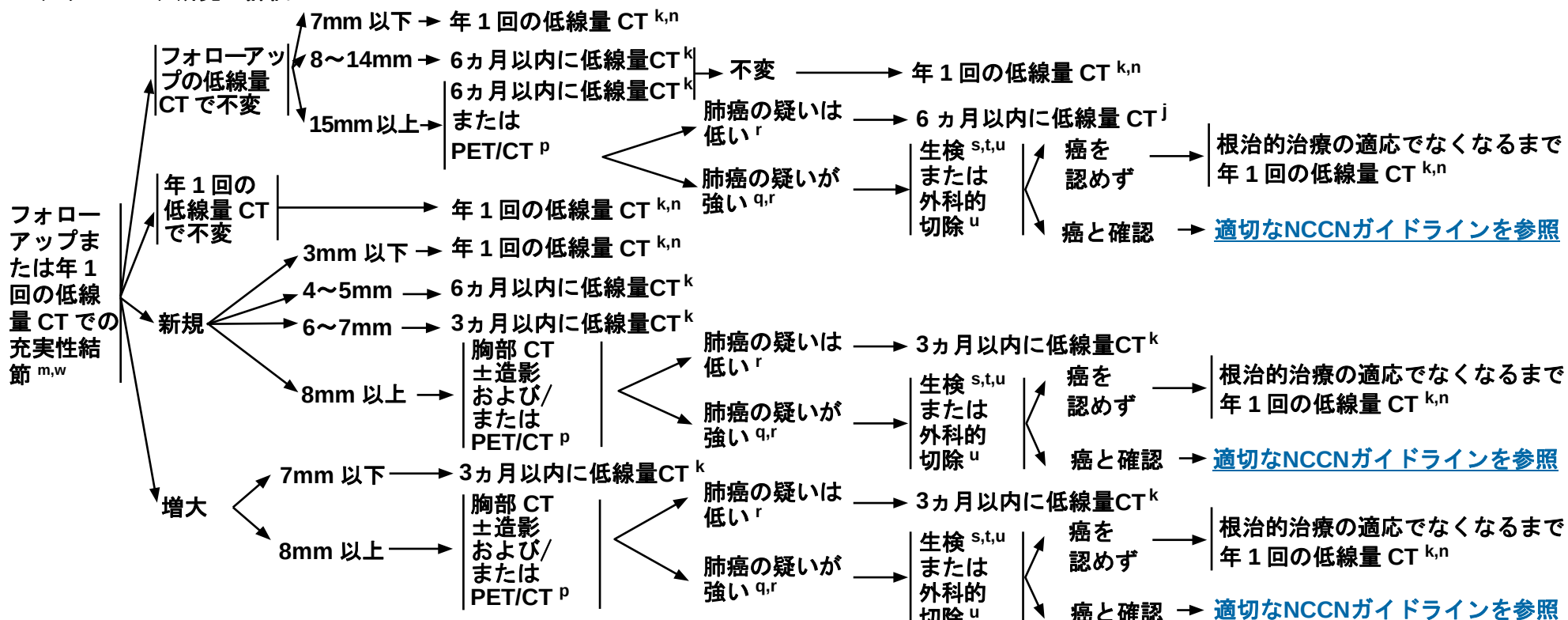
^x 新たな結節とは、平均径が3mm以上のものと定義される。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

スクリーニング所見の評価

スクリーニング所見のフォローアップ



^k 静注造影剤を用いた標準線量の胸部CTが適切と考えられる縦隔異常またはリンパ節の評価を除いて、スクリーニングおよびフォローアップCTはすべて低線量（100~120kVp以下かつ40~60mAs以下）で施行すべきである（[LCS-Aを参照](#)）。適切なフォローアップを行うには系統的なプロセスが必要である。

^m 良性を示唆するパターンの石灰化、過誤腫を示唆する結節内の脂肪、炎症を示唆する特徴のいずれも認められない場合。複数の結節または他の所見が認められ、かつ不顕性感染または炎症の可能性が示唆される場合は、1~3か月以内にフォローアップの低線量CTを勧める。

ⁿ 適切なスクリーニング期間とスクリーニングが適切でなくなる年齢は不明である。

^p PETは、充実性成分が8mm未満の結節や横隔膜近くにある小さな結節に対する感度が低い。PET/CTは結節が肺癌であるリスクが高いかどうかを判定する上での複数の基準のうちの1つの検討事項に過ぎない。真菌感染症の流行地域では、PET/CTの偽陽性率が高くなる。

^q 悪性腫瘍疑いの基準：SUVの絶対値とは無関係に、周囲の肺実質のバックグラウンドを上回る代謝亢進を認める。

^r 肺癌の疑いについて評価するには、集学的なアプローチと肺結節の管理に関する専門知識（胸部放射線科、呼吸器内科および胸部外科）が必要となる。これには確率判定を支援する肺結節用のリスク計算ツールを使用することも含まれる。肺結節のリスク計算ツールの例：[Mayo risk model](#); [Brock university model](#); [model by Herder, GJ et al. Chest 2005;128:2490-2496](#)。リスク計算ツールの利用は結節に対する集学的管理に代わるものではない。地理的因子やその他の危険因子が結節用リスク計算ツールの正確性に影響を及ぼす可能性がある。

^s 組織検体は、組織学的検査と分子検査の両方を行うのに十分な量を採取する必要がある。Travis WD, et al. Rationale for classification in small biopsies and cytology. In, WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:16-17.

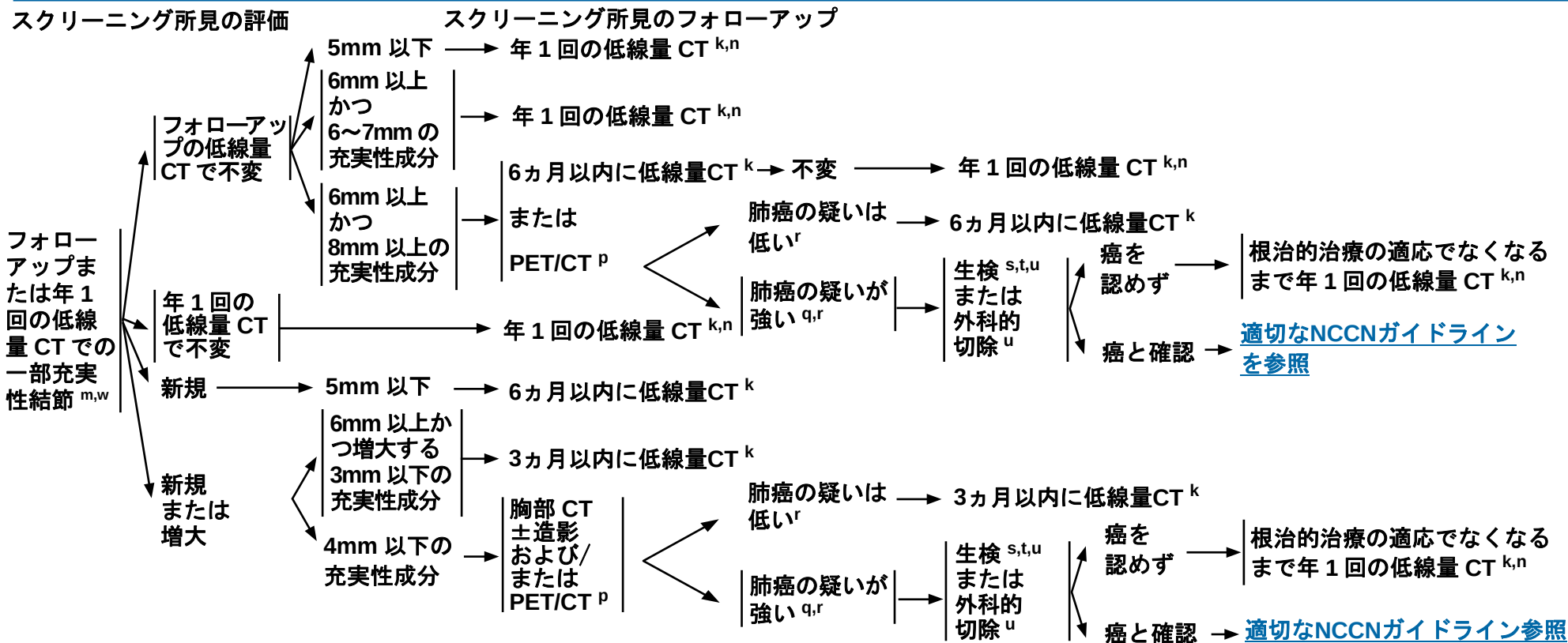
^t 生検で診断に至らず、かつ癌の疑いが強く残る場合は、再度の生検、外科的切除または間隔を短くしたフォローアップ（3か月）を勧める。

^u [NCCN非小細胞肺癌ガイドライン](#)の肺結節の診断的評価（DIAG-1~DIAG-A）を参照。

^w 急激な増大を認めた場合は、炎症による変化または非小細胞肺癌以外の悪性腫瘍を疑うべきである（[LCS-6を参照](#)）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^k 静注造影剤を用いた標準線量の胸部CTが適切と考えられる縦隔異常またはリンパ節の評価を除いて、スクリーニングおよびフォローアップCTはすべて低線量（100~120kVp以下かつ40~60mAs以下）で施行すべきである（[LCS-Aを参照](#)）。適切なフォローアップを行うには系統的なプロセスが必要である。

^m 良性を示唆するパターンの石灰化、過誤腫を示唆する結節内の脂肪、炎症を示唆する特徴のいずれも認められない場合。複数の結節または他の所見が認められ、かつ不顕性感染または炎症の可能性が示唆される場合は、1~3ヵ月以内にフォローアップの低線量CTを勧める。

ⁿ 適切なスクリーニング期間とスクリーニングが適切でなくなる年齢は不明である。

^p PETは、充実性成分が8mm未満の結節や横隔膜近くにある小さな結節に対する感度が低い。PET/CTは結節が肺癌であるリスクが高いかどうかを判定する上での複数の基準のうちの1つの検討事項に過ぎない。真菌感染症の流行地域では、PET/CTの偽陽性率が高くなる。

^q 悪性腫瘍疑いの基準：SUVの絶対値とは無関係に、周囲の肺実質のバックグラウンドを上回る代謝亢進を認める。

^r 肺癌の疑いについて評価するには、集学的なアプローチと肺結節の管理に関する専門知識（胸部放射線科、呼吸器内科および胸部外科）が必要となる。これには確率判定を支援する肺結節用のリスク計算ツールを使用することも含まれる。肺結節のリスク計算ツールの例：[Mayo risk model](#); [Brock university model](#); [model by Herder, GJ et al. Chest 2005;128:2490-2496](#)。リスク計算ツールの利用は結節に対する集学的管理に代わるものではない。地理的因子やその他の危険因子が結節用リスク計算ツールの正確性に影響を及ぼす可能性がある。

^s 組織検体は、組織学的検査と分子検査の両方を行うのに十分な量を採取する必要がある。Travis WD, et al. Rationale for classification in small biopsies and cytology. In: WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:16-17.

^t 生検で診断に至らず、かつ癌の疑いが強く残る場合は、再度の生検、外科的切除または間隔を短くしたフォローアップ（3ヵ月）を勧める。

^u [NCCN非小細胞肺癌ガイドライン](#)の肺結節の診断的評価（DIAG-1~DIAG-A）を参照。

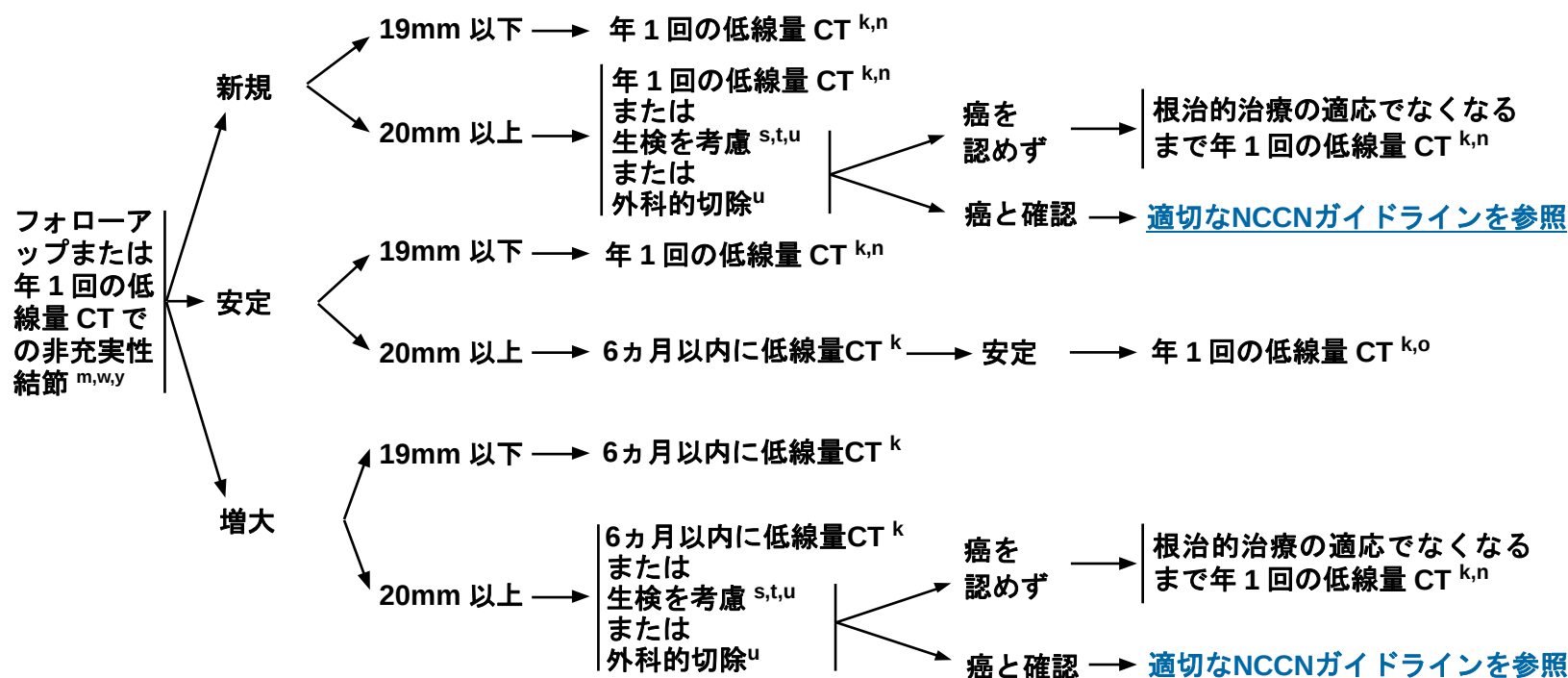
^w 急激な増大を認めた場合は、炎症による変化または非小細胞肺癌以外の悪性腫瘍を疑うべきである（[LCS-6を参照](#)）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

スクリーニング所見の評価

スクリーニング所見のフォローアップ



^k 静注造影剤を用いた標準線量の胸部CTが適切と考えられる縦隔異常またはリンパ節の評価を除いて、スクリーニングおよびフォローアップCTはすべて低線量（100～120kVp 以下かつ40～60mAs以下）で施行すべきである（[LCS-Aを参照](#)）。適切なフォローアップを行うには系統的なプロセスが必要である。

^m 良性を示唆するパターンの石灰化、過誤腫を示唆する結節内の脂肪、炎症を示唆する特徴のいずれも認められない場合。複数の結節または他の所見が認められ、かつ不顕性感染または炎症の可能性が示唆される場合は、1～3カ月以内にフォローアップの低線量CTを勧める。

ⁿ 適切なスクリーニング期間とスクリーニングが適切でなくなる年齢は不明である。

^s 組織検体は、組織学的検査と分子検査の両方を行うのに十分な量を採取する必要がある。Travis WD, et al. Rationale for classification in small biopsies and cytology. In, WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:16-17.

^t 生検で診断に至らず、かつ癌の疑いが強く残る場合は、再度の生検、外科的切除または間隔を短くしたフォローアップ（3カ月）を勧める。

^u [NCCN非小細胞肺癌ガイドライン](#)の肺結節の診断的評価（DIAG-1～DIAG-A）を参照。

^w 急激な増大を認めた場合は、炎症による変化または非小細胞肺癌以外の悪性腫瘍を疑うべきである（[LCS-6を参照](#)）。

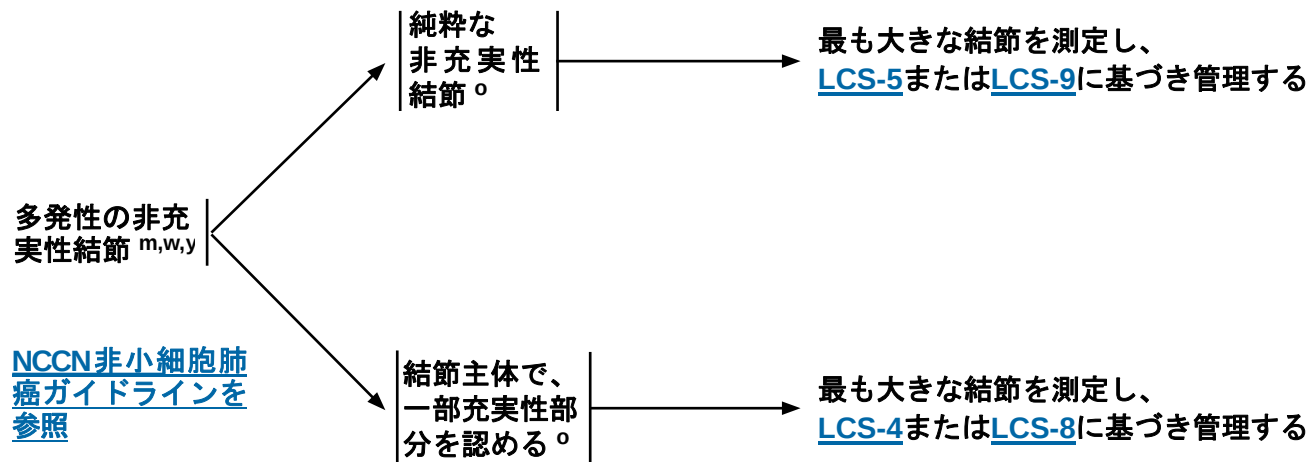
^y 充実性成分を除外するため、すべての非充実性病変を薄いスライス厚（1.5mm未満）で評価することが極めて重要である。結節内の充実性成分には、一部充実性病変に対する推奨事項に従った管理が必要である（[LCS-4](#)または[LCS-8を参照](#)）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

スクリーニング所見の評価

スクリーニング所見のフォローアップ



- ^m 良性を示唆するパターンの石灰化、過誤腫を示唆する結節内の脂肪、炎症を示唆する特徴のいずれも認められない場合。複数の結節または他の所見が認められ、かつ不顕性感染または炎症の可能性が示唆される場合は、1～3 ヶ月以内にフォローアップの低線量 CT を勧める。
- ^o 結節は肺野条件で測定し、整数値に四捨五入した平均径として報告すべきであり、円形の結節では直径の測定値 1 つのみでよい。平均径とは、結節の長径とそれに直交する径の平均値である。
- ^w 急激な増大を認めた場合は、炎症による変化または非小細胞肺癌以外の悪性腫瘍を疑うべきである（[LCS-6を参照](#)）。
- ^y 充実性成分を除外するため、すべての非充実性病変を薄いスライス厚（1.5mm 未満）で評価することが極めて重要である。結節内の充実性成分には、一部充実性病変に対する推奨事項に従った管理が必要である（[LCS-4](#)または[LCS-8を参照](#)）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

低線量 CT における撮影、保存、読影および結節の報告^{1,2}

撮影	体格の小さい患者 (BMI ≤ 30)	体格の大きい患者 (BMI > 30)
全体での被曝量	≤ 3mSv	≤ 5mSv
kVp	100~120	120
mAs	≤ 40	≤ 60
すべての患者		
ガントリーの回転速度	≤ 0.5	
検出器のコリメーション	≤ 1.5mm	
スライス厚	≤ 2.5mm、≤ 1.0mm が望ましい	
スライス間隔	スライス厚以下、3D および CAD アプリケーションには 50% のオーバーラップが望ましい	
スキャンの取得時間	≤ 10 秒 (息こらえ 1 回)	
呼吸	最大吸気	
造影	経口または静注造影剤を使用しない	
CT スキャナーの検出器数	≥ 16	
保存	撮影した画像すべて (薄切片を含む) ; 使用した場合は MIP および CAD レンダリング画像	
読影ツール		
プラットフォーム	コンピュータワークステーションレビュー	
画像の種類	標準および MIP 画像	
比較検査	結節の大きさ、形態および密度の変化を評価するには、以前の胸部 CT 画像 (報告書対象ではない) との比較が不可欠である。緩徐な増大を検出するには、連続した胸部 CT 画像を評価することが重要である。	
結節パラメーター		
大きさ	単一画像上での最大平均径*	
密度	充実性、スリガラス状または混合型†	
石灰化	あり/なし、ありの場合 : 充実性、中心性対偏心性、同心性、ポップコーン様、点状、無定形	
脂肪	あれば報告する	
形状	円形/卵円形、三角形	
辺縁	平滑、分葉状、スピキュラ	
肺の部位	肺葉別 (区別が望ましい) 、および胸膜下かどうか	
データセットの所在	将来の比較のため、シリーズおよび画像番号を明記する	
経時的な比較	変化がみられない場合も、読影者が画像上 (報告書上ではない) で直接確認できるよう、変化がなかった最長の期間も報告する。変化がみられた場合は、最新の大きさと以前の大きさを報告する。	

*ベースライン画像と比較したときの結節の長径とそれに直交する径の平均値である。†混合型、一部充実性とも呼ばれる。

¹ プロトコルの情報 : <http://www.aapm.org/pubs/CTProtocols/documents/LungCancerScreeningCT.pdf>

² 低線量 CT の撮影パラメーターは、年 1 回のスクリーニングとしての低線量 CT とスクリーニング陽性例の評価に推奨される暫定的な低線量 CT の両方に適用すべきである。前者は CPT コードによりスクリーニング目的の CT とみなされ、後者は CPT コードにより診断目的の CT とみなされる。

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験 : NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

肺癌スクリーニングのリスク/有益性*

リスク

- 小さいが進行の速い腫瘍または進行が緩徐な病変の無益な検出
- 生活の質
 - ▶ 検査結果に対する不安
- 診断のための精査による身体的な合併症
- 偽陽性の検査結果
- 偽陰性の検査結果
- 不必要な検査および処置
- 放射線曝露
- 費用
- 偶発的な病変の発見

有益性

- 肺癌死亡率の低下¹
- 生活の質
 - ▶ 疾患に関連した合併症の減少
 - ▶ 治療に関連した合併症の減少
 - ▶ 健康的な生活様式の改善
 - ▶ 不安/心理社会的負担の軽減
- その他の重要な潜在的健康リスクの発見（例えば、甲状腺結節、重度ではあるが無症状の冠動脈疾患、腎上極の早期腎癌、大動脈瘤、乳癌）

*より詳細な情報については、[考察](#)を参照のこと。

¹ National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

目次

概要.....	MS-2
文献検索の基準とガイドライン更新の方法	MS-3
肺スクリーニングプログラムの一部としての低線量CT	MS-3
ランダム化試験	MS-4
肺癌スクリーニングガイドライン	MS-4
肺癌の危険因子	MS-5
タバコ煙.....	MS-5
発癌物質に対する職業性曝露	MS-6
屋内ラドン曝露	MS-6

癌の既往歴	MS-7
肺癌の家族歴.....	MS-7
肺疾患の既往歴	MS-8
ホルモン補充療法.....	MS-8
肺スクリーニングの対象とする高リスクの個人の選択	MS-8
高リスク因子を有する個人.....	MS-8
中リスク因子を有する個人.....	MS-10
低リスク因子を有する個人.....	MS-10
低線量CTのプロトコルおよび画像診断法の精度	MS-11
多発性の非充実性結節.....	MS-14
肺癌スクリーニングの有益性とリスク	MS-15
肺癌スクリーニングの有益性	MS-15
肺癌スクリーニングのリスク	MS-19
費用効果分析と費用便益分析	MS-24
共同意思決定 (shared decision making)	MS-24
要約	MS-25
表1：I-ELCAPおよびNLSTの肺スクリーニングプロトコルの比較	MS-27
参考文献.....	MS-28

概要

肺癌は米国においても世界的にも癌関連死亡原因の第 1 位である¹⁻⁵。2017 年には、米国で 155,870 人（男性 84,590 人、女性 71,280 人）が肺癌で死亡すると推定されている⁶。肺癌の 5 年生存率はわずか 18% であるが、最初の診断時点でほとんどの患者が進行肺癌であるという現状がその原因の 1 つとなっている⁷。これらの事実と子宮頸癌、結腸癌、乳癌患者でのスクリーニングの成功が相まって、有効な肺癌スクリーニング検査を開発するための研究が押し進められている⁸⁻¹⁰。理想的には、有効なスクリーニングによって肺癌を早期（症状が現れる前であって、治療が有効となる可能性が高い時点）に発見し、死亡率を低下させることである¹¹。現在のところ、ほとんどの肺癌は長期間持続する咳嗽や疼痛、体重減少などの症状が出現してから臨床的に診断されているが、残念ながら、これらの症状がみられる患者は通常、進行肺癌である。肺癌の早期発見は、死亡率を低下させる上での重要な機会である。早期肺癌を検出するスクリーニングツールの開発に多大な関心が寄せられるようになっている。研究データから、肺癌リスクが高い一部の患者をスクリーニングする目的で胸部の低線量コンピュータ断層撮影（CT）を用いることが支持されている¹¹⁻¹⁵。肺癌スクリーニングとしては胸部 X 線は推奨されない^{11,16,17}。

NCCN 肺癌スクリーニングガイドライン（NCCN Guidelines®）は、2011 年に策定されて以来、少なくとも年 1 回の頻度で更新を重ねている^{11,18,19}。本 NCCN ガイドライン®では、1) 肺癌の危険因子を記載し、2) スクリーニング対象とする高リスク因子を有する個人を選択するための推奨基準を提示し、3) スクリーニング中に発見された肺結節の評価およびフォローアップに関する推奨事項を示し、4) 胸部低線量 CT によるスクリーニングプロトコルおよび画像診断法の精度について考察し、5) 低線量 CT によるスクリーニングの有益性とリスクについて

検討する。診療アルゴリズムの「ガイドライン更新の要約」の節では、2018 年第 1 版の新たな変更点について簡潔に記載している（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照）。例えば、NCCN では Lung Imaging Reporting and Data System（Lung-RADS）のカットオフ値と調和させるため、充実性、一部充実性および非充実性結節のカットオフ値を整数値に四捨五入した²⁰⁻²²。

非小細胞肺癌（NSCLC）で最も多くみられる組織型は腺癌である^{7,23}。したがって、NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインでは、主に腺癌の発見について言及している。その他の癌は（乳癌などの）肺転移である可能性がある。さらに悪性胸膜中皮腫や胸腺癌など、比較的頻度の低い肺または胸部の悪性腫瘍も存在する。肺スクリーニングでは、癌以外の胸部疾患（大動脈瘤、冠動脈石灰化など）、胸部以外の腫瘍や良性疾患（腎細胞癌、副腎腺腫など）、感染症（結核、サルコイドーシスなど）が発見されることもある^{24,25}。

スクリーニングの目標は、症状が現れる前の段階や治療が最も成功しやすい段階で疾患を発見することである。スクリーニングは、期待余命の延長と生活の質の向上により被検者にとって有益でなければならない。不必要な追加検査を避けるには、偽陽性率を低く抑える必要がある。対象疾患を有していない集団の大部分に有害であってはならず（リスクが低い）、スクリーニング検査は医療制度上の大きな負担になるほど高価であってはならない。そのためスクリーニング検査は、1) 転帰を改善し、2) 科学的に妥当性が検証済み（例えば、感度および特異度が許容レベルである）であり、3) リスクが低く、再現性があり、利用しやすく、費用対効果が高くないとしない。

おそらく肺癌スクリーニングの最も困難な面は、道義的責任に対処することである。ヒポクラテスの誓いの一部として、医師はまず「害を及ぼ

さない」ことを約束する²⁶。肺癌スクリーニングが有益であるのに医師がそれを採用しなければ、医師は患者に有効な医療を施していないことになる。一方で肺癌スクリーニングが有効でなければ、過剰診断、検査の増加、侵襲的な検査や処置、癌の診断に対する不安によって患者が害を被る恐れがあるというジレンマが生じる²⁷⁻³⁰。

z 文献検索の基準とガイドライン更新の方法

NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの本版の更新に先立ち、「lung cancer screening computed tomography」、「low-dose computed tomography」、「low-dose CT screening」および「LungRADS」を検索語とし、2016 年 4 月 1 日から 2017 年 4 月 1 日までに発表された肺癌スクリーニングに関する重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した。得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガイドライン、メタアナリシス、ランダム化比較試験、系統的レビュー、バリデーション研究に限定した。

PubMed での検索により 91 件の報告が特定され、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、NCCN ガイドライン更新会議において当 NCCN 委員会がレビュー対象として選択した PubMed 上の重要論文に加えて、追加の情報源（例えば、印刷版公開前の電子出版物、会議抄録）のうち当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して議論の対象としたものから収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいて

いる。NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、NCCN の[ウェブページ](#)で閲覧することができる。

肺スクリーニングプログラムの一部としての低線量 CT

低線量 CT による肺癌スクリーニングは、診療プログラムの一部とすべきであり、独立した検査として単独で施行すべきではない^{20,31-33}。有効な肺癌スクリーニングプログラムには、訓練を受けたスタッフに加えて、推奨されるフォローアップ検査のコンプライアンスを達成するべく患者と連絡を取るための組織化された管理システムが必要である^{32,34,35}。NCCN が推奨するフォローアップの間隔は、フォローアップに関する推奨事項の遵守を前提としたものである。良好な画質を確保しやすくするため、胸部低線量 CT によるスクリーニングプログラムには、American College of Radiology (ACR) の標準を満たす CT スキャナーを採用すべきである。ACR は、低線量 CT による肺検査の報告および管理を標準化するために Lung RADS を策定した^{20,36}。Lung RADS のプロトコルは、肺癌の検出率を改善し、偽陽性率を低下させることが示されている^{22,32,34,36,37}。

画像を評価する上で、最も重要な画像診断上の因子は過去の検査画像と比較したときの結節の変化である。その高い偽陽性率と多くの患者に引き続き行われる下流管理を考慮すると、スクリーニングとして低線量 CT を施行する際には、事前に肺癌スクリーニングのリスクと有益性に関して被検者と個別に話し合うべきである^{28,29,38,39}。低線量 CT による肺スクリーニングを実施するかどうかを判断する際には、患者と医師の間で共同意思決定 (shared decision making) を行うのが最善のアプローチであり、併存症がある患者では特に重要となる^{16,40,41}。肺癌スクリーニングを実施する施設には、胸部放射線科、呼吸器内科、胸部外科の専門医を加えた集学的なアプローチを採用することが推奨される⁴²。American College of Chest Physicians (ACCP) および ASCO のガイド

ラインには、低線量 CT は肺癌スクリーニングの専門的経験を十分に有する施設でのみ施行されるべきと明記されている⁴³。

ランダム化試験

疾患特異的死亡率（スクリーニング被検者数に対する癌死亡数の割合）は、スクリーニングの有効性を判定する上での究極の指標と考えられており、バイアスが入らない唯一の指標である⁴⁴。癌スクリーニングが疾患特異的死亡率を減少させるか否かを判断するには、ランダム化比較試験の実施が不可欠である。非ランダム化試験はバイアスが生じやすく、見かけ上の生存率の上昇を検出してしまう可能性がある（リードタイムバイアス、レングスバイアスなど）⁴⁵。

症状が現れる前にスクリーニングで肺癌が発見された場合、診断におけるリードタイムは、その発見時点から、発見されなかった場合に症状や他の画像検査で診断されたであろう時点までの期間と定義される。たとえば早期の治療が有益でないとしても、スクリーニング被検者の生存期間は、このリードタイム分だけ長くなる。レングスバイアスとは、症状が現れるまでに長期間を要する癌ほど発見されやすいというスクリーニング検査の傾向を示しているが、これについては、発見されるのは増殖の遅い癌であり、おそらく進行の緩徐な癌であることが理由として考えられる。生存率（診断された患者数に対する癌の発見および治療後に生存している患者数の割合）は上記のバイアスを受けやすい¹⁰。ランダム化および非ランダム化スクリーニング試験に関する更なる考察については、本考察の「肺癌スクリーニングの有益性」を参照のこと。

いくつかのランダム化試験において、胸部 X 線によるスクリーニングによって肺癌患者の生存率が改善されるか否かが評価されている。これらの試験の多くはデザインや検出力の点で不備があり、いずれも肯定的な結果は得られなかった^{29,46-49}。第 III 相ランダム化試験（The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian [PLCO]）では、胸部 X 線撮影による年

1 回のスクリーニングは肺癌リスクが低い個人の肺癌スクリーニングに有用でないと報告された⁵⁰。その他の研究では、より感度の高い低線量 CT による肺癌スクリーニングに焦点が置かれるようになった（本考察の「肺癌スクリーニングの有益性」を参照）。低線量 CT を採用したいくつかの肺癌スクリーニング試験の解析によって、スクリーニング検査による過剰診断（決して生命を脅かすことのない癌の診断）と偽陽性の問題が重要な懸念事項であることが示唆された^{30,51,52}。低線量 CT は肺癌のスクリーニング検査として優れている一方、限界もある（本考察の「肺癌スクリーニングの有益性」および「肺癌スクリーニングのリスク」を参照）²⁹。

1) NCI が主導する National Lung Screening Trial (NLST)¹⁰、2) オランダとベルギーで実施された肺癌スクリーニングのランダム化試験 (NELSON 試験)、3) UK Lung Screen (UKLS)、4) Danish Lung Cancer Screening Trial、5) Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging Technology (DANTE) 試験など、複数のランダム化試験で高リスク群を対象とした低線量 CT による肺癌スクリーニングが評価されている^{12,53-67}。公表された NLST の結果によると、低線量 CT は胸部 X 線撮影単独と比べて肺癌死亡の相対リスク (RR) を 20% (95%CI、6.8~26.7、 $P=0.004$) 低下させた¹¹。NLST の報告によると、全死因死亡率にも 7% の有意な低下が認められたが、この見かけ上の低下は肺癌死亡率を差し引くと有意にならなかった。比較的小規模のいくつかの試験では、低線量 CT を用いたスクリーニングによる死亡率の低下は認められなかった^{57,68}。

MS-肺癌スクリーニングガイドライン

NLST のデータに基づいて低線量 CT を用いた肺癌スクリーニングのガイドラインを策定した主要組織は NCCN が最初であった¹⁸。International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) は、ガイドライン、集学的なチームアプローチおよび統合された禁煙プログラム

の必要性を強調することにより、本 NCCN ガイドラインを支持している⁴²。U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) は低線量 CT による肺スクリーニングを推奨しており、その推奨 B は、55～80 歳の高リスク因子を有する個人では肺癌スクリーニングが医療費負担適正化法 (Affordable Care Act) の適用を受けることを意味する¹⁶。Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) は、肺癌リスクが高い一部の Medicare 受益者 (30 pack-year の喫煙歴がある 55～77 歳の喫煙者および元喫煙者) がカウンセリングを受け、スクリーニング前の共同意思決定に参加する場合、その受益者に対する年 1 回のスクリーニングを保険適用としている。ACCP および ASCO も、NLST の基準 (55～74 歳で 30 pack-year の喫煙歴を有する高リスクの喫煙者および元喫煙者) を満たす場合、高リスクの個人に対して低線量 CT による肺癌スクリーニングを推奨しており⁴³、この推奨は American Thoracic Society も承認している。いくつかの組織でも、集学的なチームアプローチと禁煙の必要性が強調されている⁶⁹。American Cancer Society (ACS)、American Association for Thoracic Surgery および USPSTF も低線量 CT による肺癌スクリーニングのガイドラインを策定している^{16,70-72}。

肺癌の危険因子

肺癌スクリーニングのプロトコルの本質的な目標は、対象疾患の発生リスクが高い集団を同定することにある。喫煙が肺癌の危険因子であることは十分に確立されているが、その他の環境および遺伝学的因子によってもリスクが増大すると考えられている^{36,73-76}。この節では、スクリーニングの対象とするべき高リスク因子を有する集団を同定するため、これまでに知られている肺癌発生の危険因子について検討する。スクリーニングの対象となる高リスク因子を有する個人には、肺癌を示唆する症状 (咳嗽、疼痛、体重減少など) があってはならないことに留意すべきである。

タバコ煙

能動的なタバコ使用

喫煙は肺癌発生の主要かつ修正可能な危険因子であり、肺癌関連死亡例全体の 85% が喫煙によるものとされる^{3,8,9}。現在、米国成人の喫煙者数は約 3,650 万人である⁷⁷。喫煙はまた、腎癌、膀胱癌、膵癌、胃癌、子宮頸癌、急性骨髄性白血病など、その他の癌や疾患とも関連している³。米国では、毎年約 443,000 人の成人が喫煙関連疾患により死亡すると推定され、また喫煙の癌死因に占める割合は約 30% と推定されている^{78,79}。世界的には、2020 年までに喫煙による死亡者数は 1000 万人まで増加すると推定されている⁸⁰。喫煙と肺癌との因果関係は 1939 年に初めて報告された。それ以来の研究により、現在では喫煙による肺癌発生リスクは確実とされている。タバコ煙には 7,000 種類を超える化合物が含まれているが、そのうち 50 種類以上に細胞レベルで発癌性変異のリスクを増大させる性質のあることが知られており、特に遺伝的素因を有する個人ではその影響が大きい⁸¹⁻⁸⁴。最近になって FDA から、タバコ製品またはタバコ煙に含まれる有害および有害である可能性がある成分 (harmful and potentially harmful constituents: HPHC) とみなされた 93 種類の化学物質のリストが公開された。

喫煙と肺癌発生リスクとの間には用量反応関係がみられるが、リスクが全くないタバコ曝露量はない。喫煙者の肺癌の RR は、非喫煙者と比べて約 20 倍高い^{3,85}。禁煙によって肺癌のリスクは減少する^{81,86-89}。しかし、元喫煙者であっても喫煙歴のない個人と比べると肺癌のリスクは高くなる。結果として、現在または過去の喫煙歴は、曝露の程度や禁煙期間には関係なく肺癌発生の危険因子であると考えられる。本 NCCN ガイドラインでは、NLST の登録基準に基づき、30 pack-year 以上の喫煙歴を有する個人 (55～74 歳) を肺癌リスクが最も高い群と

して選択し、低線量 CT によるスクリーニングを推奨した（カテゴリー1）（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの「リスクの程度」を参照）^{10,11}。30 pack-year 以上の喫煙歴を有している個人が禁煙している場合も、禁煙期間が 15 年に満たなければ、依然として最高リスク群のままである。喫煙歴の単位とする pack-year は、1 日当たりの喫煙箱数と喫煙年数の積と定義される。他の種類のタバコ製品も患者を癌のリスクに曝す可能性はあるものの、癌のリスクが高いか否かを判定するためのデータは、それらの製品ではなく喫煙に基づくという点に留意すべきである^{90,91}。喫煙者向けに、癌のリスクを判定する上で有用となりうる情報が公開されている^{92,93}。

間接喫煙

肺癌と間接喫煙（環境タバコ煙、受動喫煙、不随意喫煙とも呼ばれる）との関係は、1981 年に発表された疫学研究で初めて示唆された⁹⁴。それ以来、いくつかの研究と統合解析で推定された RR 値から、間接喫煙は非喫煙者の肺癌リスクの増大につながるという因果関係が示唆されている⁹⁵。当 NCCN 委員会では、観察された関連が弱いと一定していないことから、間接喫煙が独立した危険因子であるとは考えていない（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照）。間接喫煙は曝露を受ける個人に対し、本 NCCN ガイドラインで肺癌スクリーニングの適応とするほどの大きなリスクをもたらさない。

公表された 37 の研究を対象とした統合解析では、喫煙者と同居する成人非喫煙者の RR が 1.24（95%CI、1.13～1.36）と推定された⁹⁶。また 25 の研究を統合した解析では、職場での間接喫煙に起因する肺癌の RR が 1.22（95%CI、1.13～1.33）と推定された⁹⁵。6 つの研究を統合した解析では、間接喫煙の曝露年数と肺癌リスクとの間に用量反応関係が示唆されている⁹⁵。小児期の間接喫煙とその後の成人期の肺癌リ

スクに関するデータは一貫していない。小児期の間接喫煙に関するデータを統合して肺癌発生の RR を推定した検討では、米国で実施された研究で 0.93（95%CI、0.81～1.07）、欧州諸国で実施された研究で 0.81（95%CI、0.71～0.92）、アジア諸国で実施された研究で 1.59（95%CI、1.18～2.15）という結果であった⁹⁵。

発癌物質に対する職業性曝露

約 150 種類の化学物質が既知または可能性の高いヒト発癌物質に分類されている（IARC 2002）。肺を標的とする発癌物質として具体的に同定された化学物質には、ヒ素、クロム、アスベスト、ニッケル、カドミウム、ベリリウム、シリカ、ディーゼル排気ガス、石炭の煙、煤煙などがある^{74,97-102}。これらの化学物質に対する職業性曝露が判明している米国人について算出された肺癌発生の平均 RR は 1.59 である^{74,102}。これらの発癌物質に曝露した個人の中でも、喫煙者の方が非喫煙者より肺癌リスクが高くなることがデータから示唆されている^{97,99,103-105}。

屋内ラドン曝露

ラドン（ウラン 238 およびラジウム 226 の崩壊により生成される気体の物質）については、肺癌発生との関係が指摘されてきた¹⁰⁶。ウラン鉱山労働者の職業性曝露による肺癌リスクは十分に確立されている¹⁰⁷。屋内ラドンに関連するリスクは不明確である。8 つの研究を対象とした 1997 年のメタアナリシスでは、RR は 1.14（95%CI、1.0～1.3）と推定された¹⁰⁸。13 の研究を対象とした 2005 年のメタアナリシス（患者から得られた個別データが使用された）の報告では、住居内で検出されたラドンの量と肺癌の発生リスクとの間に線形関係が認められた¹⁰⁹。ラドンに曝露した個人の中でも、喫煙者の方が非喫煙者より肺癌

リスクが高くなる¹⁰⁹。当 NCCN 委員会は、持続的かつ実質的なラドン曝露量の増加を確認できる場合、ラドンは危険因子になると考えている。

癌の既往歴

肺癌、リンパ腫、頭頸部癌または喫煙が関連する癌（膀胱癌など）を克服した患者では、新たな原発性肺癌の発生リスクが高くなるというエビデンスがある¹¹⁰。小細胞肺癌を克服した患者では、新たな原発癌（主に NSCLC）の発生リスクが 3.5 倍高くなる¹¹¹。生存者が喫煙を続ける場合には、二次肺癌のリスクが高くなる¹¹²。

二次肺癌のリスクは、喫煙を続ける患者と胸部照射またはアルキル化薬による治療を受けていた患者で高くなる。胸部照射歴のある患者では新たな原発肺癌の発生リスクが 13 倍高くなり、アルキル化薬による治療を受けていた患者の RR は 9.4 と推定される。ホジキンリンパ腫の治療歴がある場合、新たな原発肺癌の RR は、アルキル化薬による治療を受けていた患者で 4.2、5Gy 以上の放射線療法を受けていた患者で 5.9 である¹¹³。

頭頸部癌患者の場合、その後の新たな原発肺癌は同時性にも異時性にも発生しうる。新たな原発腫瘍は約 9% の患者にみられる¹¹⁴。そのほとんどが扁平上皮癌であり、その 3 分の 1 が肺に発生する。喉頭癌または下咽頭癌の患者では、肺が最も二次原発癌が発生しやすい部位である¹¹⁵。喫煙が関連する最初の肺癌で治療が成功（すなわち治癒）した患者では、禁煙する方が喫煙を続ける患者より喫煙が関連する二次癌のリスクが低くなることを示唆したエビデンスがある^{116,117}。

肺癌の家族歴

いくつかの研究により、肺癌患者の第一度近親者における肺癌リスクは、たとえ年齢、性別および喫煙習慣で調整しても高いことが示唆されている^{81,118,119}。28 の症例対照研究と 17 のコホート研究を対象としたメタアナリシスから、同胞/親または第一度近親者に肺癌患者がいる個人では RR が 1.8 (95%CI、1.6~2.0) という結果が示された¹²⁰。このリスクは、家族内に複数の患者がいるか若年で癌と診断された個人でより高くなる。

肺癌（小細胞肺癌または NSCLC）については、浸透度の高い遺伝性症候群の記載はないが、いくつかのグループにより、肺癌発生リスクの上昇と関連している可能性のある遺伝子座が同定されている¹²¹。Genetic Epidemiology of Lung Cancer Consortium は、第一度近親者に数名の肺癌患者がいる 52 の家系を対象としてゲノムワイド連鎖解析を行った。その結果、6 番染色体上に連鎖不平衡が認められ、肺癌リスクに影響する感受性座位が 6p23-25 に同定された¹²²。その後、3 つのグループが肺癌患者と対照対照を用いて全ゲノム関連研究を実施した。その結果、15q24-25 に肺癌、ニコチン依存および末梢動脈疾患のリスク増大と関連する遺伝子座が発見された¹²³⁻¹²⁵。そして、この領域にはニコチン性アセチルコリン受容体遺伝子のサブユニット（*CHRNA5*、*CHRNA3* および *CHRNA4*）が存在することに注目が集まった。他の研究者らにより、15q24-25 の変異体がスパイロメトリーによる気管支閉塞および CT により評価される肺気腫と関連することが明らかにされた^{126,127}。癌への感受性を高める古典的な家族性症候群（網膜芽細胞腫、リ・フラウメニ症候群など）の患者が同時に喫煙者でもある場合には、肺癌のリスクはかなり高くなる¹²⁸⁻¹³⁰。

肺疾患の既往歴

慢性閉塞性肺疾患

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の既往歴には肺癌リスクとの関連が報告されており¹³¹⁻¹³⁷、この関連の大部分は喫煙によるものと考えられている¹²¹。Yang ら¹³⁸は、重喫煙者の肺癌症例の12%にCOPDがみられることを明らかにした。COPD患者に低線量CTによるスクリーニングを実施するタイミングの判断にはpack-yearの閾値が有用となりうることでデータから示唆されている¹³⁹。COPDと肺癌との関連については、たとえ統計学的な調整を行った後でも、喫煙だけがその原因ではないことがエビデンスから示唆されている¹⁴⁰⁻¹⁴²。例えば、1) 慢性気管支炎および肺気腫の家族歴に肺癌リスクの上昇との関連が認められており、2) COPDと肺癌の間には喫煙歴のない個人においても関連がみられ、3) COPDは肺癌の独立した危険因子とみられている^{138,142-144}。Yang ら¹³⁸の研究により、喫煙歴がない肺癌症例でも10%にCOPDがみられることが判明した。Koshiol ら¹⁴²の研究では、解析対象を腺癌（非喫煙者、特に女性に多い）に限定した場合にも、COPDと肺癌リスク上昇との間に関連が認められた。

肺線維症

びまん性肺線維症の患者では、年齢、性別および喫煙歴を考慮に入れた場合にも、肺癌リスクが高いようである（RR、8.25；95%CI、4.7～11.48）^{145,146}。アスベストの曝露歴を有する患者では、間質性線維症が発生する患者の方が線維症のない患者より肺癌発生リスクが高くなる¹⁴⁷。

ホルモン補充療法

現在のところ、女性においてホルモン補充療法（HRT）が肺癌リスクに影響を及ぼすかどうかは不明である。20以上の研究が発表されているが、結果は一貫していない。現在までに得られている情報の大半は症例対照研究とコホート研究によるものである。これらの研究を累積

的に見ると、肺癌リスクの増大と関連ありとしたものから、リスクに対する影響なし、更には肺癌リスクに対する防御効果ありとしたものまで、様々な結果が得られている。ある大規模ランダム化比較試験¹⁴⁸では、エストロゲン+プロゲステロンによるHRTを受けている閉経後女性に肺癌発生率の上昇はみられなかったが、肺癌（特にNSCLC）による死亡例はHRTを受けた群の方が多かった。

肺スクリーニングの対象とする高リスクの個人の選択

肺癌の発生については、よく知られた危険因子が複数存在し、なかでも喫煙が特に重要である^{3,8,9}。NLSTの結果からは、肺癌リスクの高い個人を対象を限定したスクリーニングが支持される¹¹。当NCCN委員会は肺癌リスクが高い個人に対して低線量CTによるスクリーニングを推奨しているが、中リスクまたは低リスクの個人はスクリーニングの対象とするべきではない。患者はNLSTの組入基準、非ランダム化試験および/または観察研究に基づいて複数のリスクカテゴリーに分類される。低線量CTによるスクリーニングを推奨するのは、選択された高リスクの個人で根治的治療（治癒を目標とする治療）の適応があると考えられる場合のみに限定すべきである。胸部X線撮影は肺癌スクリーニングには推奨されない^{11,17}。

これまでに得られているデータに基づき、当NCCN委員会では、個人の肺癌リスク（高、中、低リスク）の判定には以下に示す基準を採用することを推奨する。

高リスク因子を有する個人

当NCCN委員会は、高リスク因子を有する個人に対して低線量CTによる肺癌スクリーニングを推奨する（NCCN肺癌スクリーニングガイドラインの「リスクの程度」を参照）。高リスクの基準を満たす個人は2つのグループに分類される：

- 第1群：年齢が55～74歳であり、30 pack-year以上の喫煙歴があり、現喫煙者であるか、元喫煙者であれば禁煙期間が15年未満の個人（カテゴリー1）^{10,11}。このような個人はNLSTの組入基準に基づいて選択されていることから、第1群では低線量CTによる初回スクリーニングの推奨をカテゴリー1としている^{10,11}。NCCNによるカテゴリー1の推奨は、高レベルのエビデンス（ランダム化比較試験など）と委員会メンバーの統一したコンセンサスに基づくものである。NLSTに基づき、これらの高リスク因子を有する個人には年1回の低線量CTによるスクリーニングが推奨される¹¹。また、高リスクではあるが低線量CTで陰性と判定された個人と、結節の大きさがより頻回な画像検査または他の介入に関するカットオフ値を超えない個人には、根治的治療の適応でなくなるまで低線量CTによる年1回のスクリーニングが推奨される。適切なスクリーニング期間とスクリーニングが適切でなくなる年齢については、不確かな点がある^{29,149}。
- 第2群：年齢が50歳以上であり、20 pack-year以上の喫煙歴があり、これらとは別に危険因子を1つだけ有する（カテゴリー2A）。当委員会は、NLST基準の枠を越えてより大きな肺癌リスク集団へとスクリーニングの対象を拡大したが、本節ではこの点について詳細に記載する。比較的低水準のエビデンス（例えば、非ランダム化試験、観察データ、進行中のランダム化試験）に基づき、第2群に対する低線量CTによるスクリーニングの推奨はカテゴリー2Aとしている¹⁵⁰。上記以外の危険因子は、いずれも過去に記載されたものであり、具体的には癌または肺疾患の既往歴、肺癌の家族歴、ラドンへの曝露、発癌物質に対する職業性曝露などが挙げられる^{73,74,76,109,113,120,142}。間接喫煙については、データが不十分なし一定していないことから、当NCCN委員会は現時点で独立した危険因子と考え

ていないという点に留意されたい（本考察の「間接喫煙」を参照）。

当NCCN委員会は、NLST試験とその他の研究で得られたデータに基づき、第2群の個人は肺癌リスクが高いと考えている。また当NCCN委員会は、NLST基準は選択基準に年齢と喫煙歴のみを用い、他によく知られている肺癌の危険因子を考慮に入れていないことから、採用する基準をNLST基準のみに限定することは恣意的でかつ単純すぎるとも考えている。この見解は他の研究者とも共有している^{71,151,152}。当NCCN委員会は、スクリーニングの対象をNLST基準の枠を越えてより大きな肺癌リスク集団へと拡大することが重要であると考えている^{150,153}。NCCNが規定する高リスクカテゴリーの第1群（例えば、30 pack-year以上の喫煙歴がある55～74歳の個人）に該当するNLSTの狭い基準だけを適用すると、すでに肺癌と診断されている患者のうち27%しか低線量CTによるスクリーニングの適応とならない¹⁵³。20～29 pack-yearの喫煙歴がある個人の肺癌リスクは30 pack-year以上の喫煙歴がある個人と同程度であることがデータから示唆されている¹⁵⁴。肺スクリーニングの適応とする高リスク群を拡大することで（例えば、50歳以上で20 pack-year以上の喫煙歴があり、さらに危険因子〔受動喫煙以外〕を1つ有している個人など）、さらに数千例の死亡を予防できる可能性がある^{21,150,155,157}。

NLSTには低リスクの個人と高リスクの個人の両方が含まれていることに注意する必要がある^{151,156}。リスクが0.55%未満の個人で予防できた死亡は1%のみであったが、ベースラインのリスクが1.24%以上の個人では90%近くの死亡が予防された¹⁵¹。これら第2群の個人を対象とするスクリーニングの真のリスクおよび有益性は不明確である。第2群の個人についてリスクを定量化するためのリスク計算ツールの利用が、共同意思決定のプロセスに有用となる可能性がある^{156,158,159}。第2群の個人は、他に肺

癌リスクを閾値（1.3%）以上に増大させる危険因子（受動喫煙以外）が存在する場合、高リスクとみなされる¹⁵⁸。

本 NCCN ガイドラインでは、いくつかの理由から、第 2 群の個人に対する低線量 CT の対象年齢範囲を拡大している（すなわち 50 歳以上と 75 歳以上）。当 NCCN 委員会は、NLST およびその他の試験のデータに基づき、第 2 群の比較的若年の個人および比較的高齢の個人も肺癌のリスクが高いと考えている。3 つの第 III 相ランダム化試験では、50～55 歳の比較的若年の患者を対象としてスクリーニングが評価された。NELSON スクリーニングおよび UKLS 試験では、50～75 歳の個人を対象として低線量 CT が評価された^{54,55,58,59,61,62,64,67,160}。Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST) では、50～70 歳の個人にスクリーニングが実施された^{57,161,162}。いくつかの試験では、年齢範囲を 50～85 歳まで拡大した上で低線量 CT が評価された¹⁶³⁻¹⁶⁵。

スクリーニングがもはや適切でないと判断すべき年齢のカットオフは不明である⁴³。本 NCCN ガイドラインでは、75 歳以上でも高リスク因子を有する個人の一部は低線量 CT の適応であることを認めている。肺癌の診断時年齢の中央値は 70 歳である⁷。肺癌の約 54%は 55～74 歳で診断され、約 27%は 75～84 歳の高齢者で診断されている^{7,166}。スクリーニングは 75～84 歳の高齢者でも有益となる可能性がある¹⁶⁷。USPSTF は、高リスク因子を有する 55～80 歳の個人に対して低線量 CT を推奨している¹⁶。同様に American Association for Thoracic Surgery も、高リスク因子を有する 55～79 歳の個人に対して低線量 CT を推奨している⁷¹。一般に治癒を目標とする治療と定義される根治的治療（手術、化学放射線療法、体幹部定位放射線治療 [SBRT] など）の適応となる高リスク因子を有する 75 歳以上の個人には、年 1 回の低線量 CT によるスクリーニングの実施が妥当と考えられる。75 歳以上の個人に対しては、機能面の状態が良好で、根治的治療の妨げになる重篤な併存症がなく、本人に治療を受ける意思がある場合、スクリーニングを考慮することができる。

高リスクではあるが低線量 CT で陰性と判定された個人と、結節の大きさがより頻回な画像検査または他の介入に関するカットオフ値を超えない個人については、本 NCCN ガイドラインでは、対象者が根治的治療の適応でなくなるまで、年 1 回の低線量 CT によるスクリーニングを実施するよう提案している（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの「リスクの程度」を参照）。適切なスクリーニング期間は明確になっていない⁴³。NLST では、3 ラウンドの低線量 CT が終了してから 3.5 年間の追跡期間中（中央値は 6.5 年間）に、肺癌の新規症例（367 例）が高頻度で診断された^{11,168}。NLST のデータは、高リスク因子を有する個人では経時的に肺癌が発生し続けることを示している。さらに、肺癌発生率と肺癌死亡率は、NLST の 7 年間の追跡で変化しなかった¹⁶⁹。このように、NLST のデータは年 1 回の低線量 CT によるスクリーニングを最低でも 2 年以上継続することの裏付けとなるが、有効性が維持される期限を明らかにするものではない。

中リスク因子を有する個人

NCCN では、中リスク因子を有する個人を 50 歳以上で 20 pack-year 以上の喫煙歴または間接喫煙への曝露歴を有するが、それ以外には肺癌の危険因子がみられない個人と定義している。当 NCCN 委員会は、このような肺癌リスクが中程度の個人には肺癌スクリーニングを推奨しない。これは、非ランダム化試験の結果と観察データに基づいたカテゴリー 2A の推奨である^{43,170}。興味深いことに、中リスク群の一部の患者では肺癌スクリーニングが有益となることがデータから示されている¹⁷¹。

低リスク因子を有する個人

NCCN では、低リスク因子を有する個人を 50 歳未満であるか 20 pack-year 未満の喫煙歴を有する個人と定義している。当 NCCN 委員会は、このような肺癌のリスクが低い個人には肺癌スクリーニングを推奨して

いない。これは、非ランダム化試験の結果と観察データに基づいたカテゴリ2Aの推奨である^{43,170}。

低線量 CT のプロトコルおよび画像診断法の精度

本 NCCN アルゴリズムに示しているように、その種類と大きさに応じて肺癌が疑われる非石灰化結節（充実性、一部充実性、非充実性結節など）を検出する検査には、低線量 CT が推奨される。非石灰化結節の大半は充実性である⁴⁵。肺結節には主に充実性結節と subsolid 結節の2種類がある。Subsolid 結節には、1) 非充実性結節（スリガラス状陰影 [GGO] またはスリガラス状結節 [GGN] と呼ばれる）と、2) スリガラス状成分と充実性成分の両方を含む一部充実性結節（混合型結節とも呼ばれる）がある¹⁷²⁻¹⁷⁶。非充実性結節は主に上皮内腺癌（AIS）または微小浸潤腺癌（MIA）（以前は細気管支肺胞上皮癌 [BAC] として知られた）であり、これらの非充実性結節が完全切除された場合の5年無病生存率は100%である^{23,173-175,177-179}。また、非充実性結節の多くが消失しうることを示唆したデータもあるが、追跡調査が必要である^{45,180,181}。充実性および一部充実性結節は、浸潤性で増殖の速い癌である可能性が高く、強い疑いをもって追跡すべき因子である^{24,182-184}。最近のデータから、一部充実性結節を切除した場合の長期生存期間は極めて良好であることが示唆されている¹⁷²。2回目以降の低線量 CT 画像を評価する上で最も重要となる画像診断上の因子は、過去の画像検査と比較したときの結節の変化である。

胸部の多列 CT（MDCT）により、良性か悪性かにかかわらず、非常に小さな肺結節を検出することが可能となった。薄いスライス厚での撮影、最大値投影（MIP）またはボリュームレンダリング（VR）画像の使用、ならびにコンピュータ支援診断（CAD）ソフトウェアによって、

小結節の検出感度は向上した¹⁸⁵⁻¹⁹⁹。また、スライス厚の薄い画像の使用により、小さな肺結節の特徴を捉える性能も向上している²⁰⁰。

現在、肺癌スクリーニングには、照射線量を低減するべく（標準線量の CT ではなく）静注造影剤を使用しない低線量 CT が推奨されている。胸部低線量 CT に厳密な定義はないが、通常は線量が標準の約 10～30%である。ほとんどの場合、低線量 CT は標準線量の CT と同等の精度で充実性肺結節を検出できることが示されているが、体格の大きい患者では低線量 CT による結節の検出には限界があると考えられる^{201,202}。吸収値が非常に低い非充実性結節の検出という点では、低線量 CT の感度はやや低いようである²⁰³。照射線量を減らしても、スライス厚を 1mm としたときの結節サイズの測定値に有意な影響は認められない²⁰⁴。このような低線量スキャンは、典型的な画像と比べてノイズがはるかに多い画像となるため、放射線科医による評価を必要とする²⁰⁵。低線量 CT 画像の解釈については、放射線科医の間でも一定のばらつきがあることが複数の研究から示唆されている²⁰⁶⁻²¹²。

MDCT を用いた低線量 CT による肺癌スクリーニングの研究では、スクリーニングを受けなかったコホートまたは胸部 X 線撮影を受けたコホートと比べて、肺癌死亡率が低下したと報告された^{11,213}。高リスク因子を有する個人を対象として多列低線量 CT による肺癌スクリーニングを採用した諸研究では、肺結節/病変の検出とフォローアップに様々なプロトコルの診療アルゴリズムを適用していた^{10,162,163,214-218}。それらのプロトコルは、1) 結節の大きさおよび/または結節の濃度/密度と悪性腫瘍の可能性、2) 結節の大きさと腫瘍の病期、ならびに 3) 腫瘍の病期と生存期間の間に認められた正の相関関係に基づいて策定された。さらに、肺癌の平均的な増殖速度（すなわち倍加時間）も考慮されている²¹⁹⁻²²⁶。これらのプロトコルの大半では、ダイナミック造影 CT と PET/CT が悪性腫瘍に対する特異度を高めることが示されたことを受け、7～10mm の結節にはこれらの技術の片方または両方を考

慮するよう推奨している^{25,227-233}。PET は、充実性成分が 8mm 未満の結節や横隔膜近くにある小さな結節に対する感度が低い。真菌感染症の流行地域に住む患者では肉芽腫性病変がみられることがあるが、肉芽腫が存在すると PET/CT の偽陽性率は高くなる^{234,236}。

PET 上での肺結節の集積値が周囲の肺実質と比べて高い（肺結節における代謝亢進を意味する）場合は、SUV（standardized uptake value）の解析結果とは無関係に肺癌が疑われる^{231,237}。肺癌スクリーニングの対象となる高リスク集団で CT により検出された肺結節の精査においては、造影 CT および PET/CT の果たす役割が現在もなお増加している^{238,239}。孤立性肺結節には特有の課題がある^{227,240-244}。結節用のリスク計算ツールが公開されており、孤立性肺結節の評価で参考になる場合がある^{241,245}。結節が上葉にある場合は、癌のリスクが高くなる²⁴⁰。地理的因子やその他の危険因子が結節用リスク計算ツールの正確性に影響を及ぼす可能性がある。

最も望ましいのは、これらの肺癌スクリーニング法によって早期肺癌の検出率が増加するとともに、偽陽性の結果、不必要な侵襲的処置の実施、放射線被曝、そして費用が減少することである。少なくともある医療施設では、CT 装置の改善とスクリーニングプロトコルの変更によって、早期肺癌の検出率が増加し、手術率が低下し、癌特異的生存率が改善されたことが示された²⁴⁶。スクリーニングプロトコルを厳守することで、不必要な生検の実施も大きく減らせる可能性がある²⁴⁷。生検が推奨される場合は、組織学的検査と分子検査の両方を行うのに十分なだけ組織検体を採取する必要がある^{178,248,249}。

現状では、肺癌スクリーニングの研究間で採用される患者集団、方法論、追跡期間、統計解析手法が異なるため、低線量 CT による肺癌の検出で最も精度の高いプロトコルを決定するのは困難である。低線量 CT によるスクリーニングプログラム（と複数年にわたる追跡）の報告によると、

検出された肺癌の 65～85% が I 期である^{61,68,155,217,233}。I-ELCAP（International Early Lung Cancer Action Program）および NLST は、高リスク因子を有する個人を対象として低線量 CT による肺癌の検出を検討した症例集積データとしては最大のものである（本考察の「肺癌スクリーニングの有益性」を参照）^{10,221}。これらの研究におけるスクリーニングアルゴリズムないし推奨された診断経路の相違点が表 1 に要約されている^{10,221}。良好な画質を確保できるようにするため、低線量 CT によるスクリーニングプログラムには、ACR の認定基準と同等以上の品質規格に適合した CT スキャナーを採用すべきである²⁰。

低線量 CT で検出された小肺結節の管理に関するガイドラインが Fleischner Society から公表されている¹⁸⁴。米国の放射線科医の大半はこのガイドラインを認識しているか、これを採用する施設に勤務している²⁵⁰。Fleischner Society は、一部充実性または非充実性肺結節の管理に関するガイドラインも公表している¹⁷⁴。Fleischner Society のガイドラインが放射線科医、呼吸器科医、胸部外科医の間でよく知られ、受け入れられていることから、肺癌スクリーニングに関する NCCN の推奨にも、これらと同じ原則を取り入れている。診療アルゴリズムに記載した NCCN の推奨事項は、充実性および subsolid 結節に関する Fleischner Society のガイドライン、NLST のデータ、I-ELCAP プロトコルのガイドラインならびに LungRADS のガイドラインを一部改変したものである^{20,36,174,184}。NLST の当初の定義では偽陽性判定の比率が高かったことから、低線量 CT の陽性判定の定義を改定すべきであることが諸研究の結果から示唆された^{11,58,251,252}。本 NCCN ガイドラインの 2014 年第 1 版では、低線量 CT による初回スクリーニングで充実性および一部充実性の肺結節を評価する上での NCCN および ACR として推奨するカットオフ値を、NLST と NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの旧版で当初採用していた直径 4mm から 6mm に引き上げた^{18,36,252,253}。

低線量 CT で検出された充実性、一部充実性および非充実性結節に対して NCCN が推奨するカットオフ値を診療アルゴリズムに示している（NCCN 肺癌スクリーニングガイドライン参照）。低線量 CT による初回スクリーニングで検出された結節のカットオフ値は、フォローアップや年 1 回のスクリーニングでの低線量 CT で検出された新たな結節または増大する結節のそれとは異なる。新たな結節や増大する結節の方が癌の疑いが強い⁵³、カットオフ値は低く設定している。肺癌が強く疑われる場合は、推奨に生検または外科的切除を含めている。境界域の結節に対しては、大きさの増大や新たな充実性成分または増大する充実性成分の出現により結節が疑わしい形態に変化していくかどうかを判定するために、定期的な低線量 CT による評価がしばしば推奨される。

ACR は、低線量 CT による肺検査を標準化するため、Lung-RADS を策定した^{20,36,254}。Lung-RADS は肺癌の検出率を向上させ、NLST ではスクリーニング対象者 4 例中 1 例を超える偽陽性判定を 10 例中約 1 例まで減少させることが示されている^{22,32,36,37}。ベースライン後の低線量 CT についても、LungRADS での偽陽性率は NLST と比べて低かった（5.3% [95%CI, 5.1~5.5] 対 21.8% [95%CI, 21.4~22.2]）²²。当 NCCN 委員会は、低線量 CT による初回スクリーニング、フォローアップおよび年 1 回のスクリーニングにおける陽性判定の定義を改定することによって、Lung-RADS と NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの調和を図っている²²。2018 年第 1 版では、充実性、一部充実性および非充実性結節に対する NCCN のカットオフ値を LungRADS のカットオフ値に合わせるため、整数値に四捨五入している^{20,21}。

充実性または一部充実性結節の場合、NCCN では初回スクリーニングでの陽性判定の定義を平均径 6mm の結節としている（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照）^{12,22,24,61,255}。非充実性結節の場合、NCCN では初回スクリーニングでの陽性判定の定義を直径 20mm としており、この大きさの結節には悪性腫瘍を確認するための低線量 CT による短期

のフォローアップを 6 ヶ月以内に行う必要がある。本 NCCN ガイドラインには、その他の種類の結節、その他のサイズ範囲、および低線量 CT 検査の種類（初回、フォローアップ、年 1 回）について、具体的な推奨事項が記載されている。例えば、初回スクリーニングで 1) 15mm 以上の充実性結節または 2) 充実性成分が 8mm 以上の一部充実性結節が検出された場合は、悪性腫瘍を確認するために造影または単純胸部 CT、PET/CT もしくはその両方を直ちに施行することが推奨される。

フォローアップ中またはその後の年 1 回のスクリーニングの低線量 CT で新たな結節または増大する結節が検出された場合は、これらの結節はリスクが高いことから、陽性判定の定義が異なっている⁵³。フォローアップまたはその後の年 1 回のスクリーニングの低線量 CT で新たな充実性結節が検出された場合は、カットオフ値が 4mm に引き下げられている（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照）。4mm の充実性成分を伴う新たな一部充実性結節が検出された場合は、悪性腫瘍を確認するために造影または単純胸部 CT、PET/CT もしくはその両方を直ちに施行することが推奨される。また、フォローアップ中またはその後の年 1 回のスクリーニングの低線量 CT で新たな結節または増大する非充実性結節が検出された場合も、フォローアップの推奨事項が異なっている（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照）。結節は肺野条件で測定し、整数値に四捨五入した平均径として報告すべきであり、円形の結節では直径の測定値 1 つのみでよい。NCCN ガイドラインでは、充実性成分に対する感度を高め、経時的な微妙な変化を検出するため、非充実性病変は薄いスライス厚（1.5mm 未満）で評価する必要があることを強調している^{173,174,190,191,200}。

LungRads では、1.5mm を超える大きさの増加を「増大」と定義している^{19,208}。平均径とは、結節の長径とそれに直交する径の平均値である。この結節の増大の定義は、小さな肺結節を測定する際の観察者内および観察者間変動、ならびに従来の方法（用量分析ソフトウェアを

除く)で確実に検出可能な直径の最小変化量に基づくものである²⁵⁶。この定義は、結節の直径に応じて平均径 3~15mm の場合に 1.5~3.0mm の増大を必要とする I-ELCAP (表 1 参照) で使用された式と比べて単純化されている。NCCN における結節の増大の定義を採用すれば、NLST が提唱した結節の増大の定義 (結節の径が 10%以上増加) と比べて、偽陽性の診断も減少するはずである¹¹。

現時点での肺スクリーニングに関する NCCN の推奨には、胸膜または裂溝への近接など、重要であるかもしれない結節の他の特徴を含めていない²⁵⁷⁻²⁶⁰。また、結節の容量分析や腫瘍の倍加時間の計算といったトピックにも言及していない^{152,261}。NELSON 試験では、容量分析が採用され、偽陽性率が 64%まで低下している。NLST での偽陽性率は 96%であった^{42,61,64,214}。初回検査での陽性率は、NLST での 24%に対して、NELSON 試験ではわずか 2.6%であった。症例によっては、スクリーニングの低線量 CT で検出された肺または縦隔の異常に対するフォローアップまたは更なる評価に標準線量の CT (単純または静注造影剤による造影) が適切となる場合もある。気管支内結節が疑われた場合には、1 カ月後の低線量 CT が推奨されることに留意すべきである (NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの「スクリーニング所見のフォローアップ」を参照)。検査技師は、患者に強く咳をするよう指示してから、速やかに低線量 CT の撮影を行うべきである。所見から感染または炎症が示唆される場合は、1~3 カ月以内に低線量 CT によるフォローアップを行うことが勧められる。

推奨される低線量 CT の撮影パラメーターに関する表をアルゴリズムに掲載している (NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの「低線量 CT における撮影、保存、読影および結節の報告」を参照)。小さな結節の検出感度が高い従来の横断像による評価に加えて、MIP、VR および/または CAD ソフトウェアを使用することが強く推奨される。3 次元画像

用のアプリケーションを至適に使用するには、検出器の視準を 1.5mm 以下にする必要がある。結節の容量分析を正確に行うには、検出器の視準を 1mm 以下にする必要があると考える放射線科医もいる。小さな結節の測定および評価は、スライス厚 5mm より 1mm の画像で行った方が、より高い精度と一貫性が得られる²⁰⁰。スライス厚 2.5~3.0mm の画像で結節が検出された後にスライス厚 1mm の再構成画像で結節を評価する場合、有益性は同程度であるが、さほど著明ではない可能性がある。

望ましいスライス厚は 1mm 以下であるが、Lung-RADS に基づき 2.5mm 以下のスライス厚も許容される^{22,36,174,190}。非充実性病変は、充実性成分を除外するために薄いスライス厚 (1.5mm 未満) で評価しなければならない¹⁷⁴。一部充実性結節は充実性結節や純粋な非充実性結節より悪性である頻度が高いため、厳格な評価が必要になる¹⁷⁴。スライス厚、再構成のアルゴリズム、後処理フィルターは結節サイズの測定に影響を及ぼすため、スクリーニングの低線量 CT では毎回同じ技術的パラメーターを採用すべきである (例えば、ウインドウ幅およびウインドウ値を同じ値に設定する)^{205,262}。現在の超低線量胸部 CT では、特に体格の大きい患者において、結節の検出感度が低くなっている²⁰²。新たな低線量 CT 技術により、結節の検出および評価を悪影響を及ぼすことなく、照射線量を低減できるようになる可能性がある²⁶³⁻²⁶⁶。ACR を含む一部の組織は、スクリーニング施設が許容可能な照射限度を遵守していることを保証するため、すべての CT スクリーニングプログラムに CT 線量の追跡を採用することを推奨している (例えば、CT 撮影毎に dose-length product [DLP] を報告する)²⁶⁷。

多発性の非充実性結節

前述のように、subsolid 結節には、1) 非充実性結節 (GGO または GGN と呼ばれる) と、2) スリガラス状成分と充実性成分の両方を含む一部充実性結節 (混合型結節とも呼ばれる) がある¹⁷³⁻¹⁷⁶。

Subsolid 結節には悪性腫瘍の可能性を高める一部充実性または充実性成分が含まれる場合がある。多発性の subsolid 結節を認めた場合には、主要な病変 (dominant lesion) を評価すべきである²⁴。1) 1つの悪性結節と数個の良性結節、2) 数個の同時性肺癌、3) 転移巣を伴う主要な悪性結節のいずれのパターンであるかを判定するため、入念な評価が必要である²⁶⁸。多発性結節は炎症または感染が原因の場合もあり、特に多発性結節が急速に増大している場合、その可能性が高くなる²⁴。

非充実性または一部充実性結節に対する悪性の疑いが高まる所見として、1) 充実性成分が 5mm を超える一部充実性結節、2) 10mm を超える純粋な非充実性結節、3) スピキュラ状の輪郭、泡状の外観または細網化を認める非定型の subsolid 結節、4) 検査間で大きさまたは吸収値の変化がみられる 5mm 未満の充実性成分を伴う純粋な非充実性結節または一部充実性結節、ならびに 5) 浸潤癌を疑わせる特徴を有する充実性病変がある^{174,182,240}。非充実性結節はすべて、薄いスライス厚 (1.5mm 未満) で検討して、充実性成分を除外する必要がある¹⁷⁴。結節に充実性成分が含まれている場合は、一部充実性結節に対する当 NCCN 委員会の推奨に従って管理すべきである (NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの「スクリーニング所見のフォローアップ」を参照)^{227,269}。

肺癌スクリーニングの有益性とリスク

スクリーニングの目標は、治療可能で治癒を望める早期の段階で病変を同定することである。肺癌スクリーニングの潜在的な有益性は、死亡率の低下や生活の質の向上を含めて莫大である^{28,270}。肺癌スクリーニングのリスクとしては、偽陰性および偽陽性判定、放射線被曝、偶発的所見の過剰診断、進行の速い病変の無益な検出、不安、不必要な検査、精査による合併症、経済的費用などがある^{27,270-275}。低線量 CT で発見された肺結節の大半は良性であり、癌ではないかもしれない患

者に侵襲的な検査が行われ合併症が発生する事態を回避するため、それらの結節は可能であれば非侵襲的な方法で評価すべきである^{273,276}。低線量 CT によるスクリーニングを実施する前に、肺癌スクリーニングのリスクおよび有益性について対象者とよく話し合うべきである (本考察の「*共同意思決定 (shared decision making)*」を参照)。

肺癌スクリーニングの有益性

本節では、低線量 CT による肺癌スクリーニングに予想または想定される有益性について最新の情報を要約しており、具体的には、1) 肺癌死亡率の低下、またはその他の腫瘍学的成績の改善、2) 癌のスクリーニングと (臨床症状に基づく通常の発見と比べて) 早期の発見によって得られる生活の質で見た有益性、3) 肺癌以外で治療を要する疾患の検出などについて言及している^{14,29,39,43,169}。有効な肺スクリーニングでは 12,000 例/年以上の肺癌死亡を予防できる可能性がある²⁷⁷。他の潜在的な健康リスクとして、甲状腺結節、COPD、中等度から重度の冠動脈石灰化、大動脈瘤、その他の癌 (乳癌、腎癌など)、その他の病態などが同定される可能性がある²⁷⁸。

腫瘍学的成績

NSCLC の臨床診断後の生存率には、診断時の病期が直接関係する²⁷⁹。早期 (IA 期) 患者では手術により約 75% の 5 年生存率が得られるが、病期が進むにつれて成績は急速に低下していく (例えば、5 年生存率は IB 期 71%、IIA 期 58%、IIB 期 49%、III 期および IV 期 25% 未満)²⁸⁰。なお、NSCLC の現行の病期診断には 2010 年版の AJCC 病期分類 (第 7 版) が採用されていることに留意されたい (本 NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照 [NCCN.org で入手可能])²⁸¹。AJCC Cancer Staging Manual の新版 (第 8 版) が 2016 年後半に発表されており、2018 年 1 月 1 日以降に記録されるすべての癌症例に適用される^{282,283}。本 NCCN ガイドラインでは、2018 年 1 月 1 日まで、肺癌の AJCC (第 7 版) 病期分類を採

用する²⁸¹。病変の早期発見が転帰の改善につながると結論付けることには直感的な訴求力があるが、スクリーニングで発見される肺癌は臨床的に検出される癌とは自然史が異なっており^{284,285}、早期発見それ自体によって見かけ上の生存期間が改善される（リードタイムバイアス）。過去のスクリーニング試験で検出された肺癌の切除標本による病理結果から、スクリーニングにより進行が緩徐な癌の検出が増加することが示唆された。NLST で得られたランダム化試験のデータは、低線量 CT によるスクリーニングが肺癌死亡率を低下させることを示している¹¹。

非ランダム化試験

スクリーニングに関する非ランダム化試験の中では、I-ELCAP 試験が最大である⁴⁷。世界中から登録された高リスク因子を有する個人 31,567 例全例がベースラインおよび年 1 回の低線量 CT によるスクリーニングを受けることとされ、画像の解析は中央（ニューヨーク）で行われた²²¹。Henschke ら²²¹の報告によると、I-ELCAP 試験では低線量 CT により I 期の癌が高率（85%）に検出され、I 期の癌を診断から 1 ヶ月以内に切除した場合（検出されたすべての癌の 62%）の生命表法による 10 年生存率は 92%と推定された。臨床病期 I 期の癌が発見され、治療を受けないことを選択した参加者 3 例の全例が 5 年以内に死亡し、この知見は I 期 NSCLC の自然史を検討した他のデータと同様であった^{286,287}。著者らは、年 1 回の低線量 CT によるスクリーニングで治癒を望める肺癌を検出することが可能であると結論した。ただし、この I-ELCAP 試験については、重要な問題点として、ランダム化試験ではないこと、追跡期間の中央値が 40 ヶ月と短かったこと、5 年以上追跡された被験者が全体の 20%未満であったことなどが指摘されている。追跡期間が限られていることを考慮すると、10 年生存率の推定値は誇張である可能性がある。

Bach ら²⁸⁸の研究では、進行癌の症例数と全体での肺癌に起因する死亡例数に大きな減少は認められず、低線量 CT によるスクリーニングは進行の緩徐な癌の過剰診断につながる可能性があるという懸念が提

起された。NLST でも低線量 CT による過剰診断は発生したが、その程度は X 線撮影によるスクリーニングと比べて特に大きくはなかった（IA 期の BAC [AIS または MIA と呼ばれる] の診断数で 83 対 17）^{11,23,168}。NLST のデータを用いた解析では、低線量 CT によって検出された肺癌全体の 18%が進行の緩徐な癌とみなされたことが報告された³⁰。ベースラインの CT では緩徐に進行する癌の方が多く発見され、その後の年 1 回の検査では急速に増殖する癌の発見が多くなることを示唆するデータもある^{12,13,53,289}。

ランダム化試験

スクリーニングに関する非ランダム化試験でのバイアスおよび過剰診断の懸念に対処するため、2002 年に NCI が NLST を立ち上げた¹⁰。NLST は、2 年間にわたる年 1 回の低線量 CT によるスクリーニングを年 1 回の胸部 X 線撮影と前向きに比較する肺癌スクリーニングのランダム化試験であった。この試験は、主要エンドポイントとした肺癌特異的死亡率についてスクリーニング群での 21%の低下を 90%の確率で検出できるようにデザインされた。55～74 歳で 30 pack-year 以上の喫煙歴を有する個人 53,454 名が登録された。被験者が喫煙をやめていた場合は、禁煙期間が 15 年未満であることを登録の条件とした。この NLST の結果から、年 1 回の低線量 CT によるスクリーニングによって肺癌による死亡の RR が 20%低下したことが示された¹¹。

全体では、低線量 CT 群の 24%と胸部 X 線群の 7%がスクリーニングで陽性となり、この不均衡は以前のデータから予想された範囲内であった。3 ラウンドから成るスクリーニングの各ラウンドにおいて、低線量 CT によるスクリーニングで陽性とされた病変が実際に肺癌（真陽性）であると判定された割合は、それぞれ 4%、2%、5%であり、これに対して胸部 X 線撮影の陽性病変では、それぞれ 6%、4%、7%であった。

NLST の公表結果によると、肺癌で死亡した被検者数は低線量 CT 群で 356 例および胸部 X 線群で 443 例であった¹¹。すなわち、年 1 回の低線

量 CT によるスクリーニングによって死亡の RR は 20% 低下したことになる。これらの結果は印象的なものであり、NLST は肺癌スクリーニングプログラムの導入に伴う疾患特異的死亡率の改善を示した初めてのランダム化試験となった¹²。NLST の結果から、肺癌による死亡を 1 例予防するには高リスク因子を有する個人 320 名が低線量 CT によるスクリーニングを受ける必要があることが示された。この NLST の結果により、米国の医療が変貌する可能性がある。また NELSON と欧州の他の試験の統合解析によって、NLST の結果が確認される可能性がある^{55,61,62}。

低線量 CT によるスクリーニングによって死亡率が（胸部 X 線撮影と比べて）20% 低下したという結果は、実際の診療ではさらに大きな改善につながると考える者もあり、その理由としては、観察された死亡率の低下は真の低下の過小評価につながることで、現在では胸部 X 線撮影が標準の診療として肺癌スクリーニングに推奨されていないという事実がある^{242,290,291}。NLST など、スクリーニングを中止した試験では、スクリーニングを継続した場合に長期追跡期間中の死亡を予防できた可能性がある²⁹⁰。そのため、年 1 回の肺スクリーニングを 2 年以上継続した場合には、スクリーニングの増加分によって 20% を超える死亡率の低下が得られる可能性がある（NLST の報告は年 1 回の肺スクリーニングを 2 年間実施した時点のデータであった）。乳癌スクリーニングの有益性を示すには少なくとも 20 年間の追跡が必要であると示唆する知見が得られている²⁹²。一方、ベースラインの肺癌発生リスクが異なる患者においては、低線量 CT による肺癌スクリーニングの死亡率で見た有益性に大きなばらつきが生じると考える者もいる²⁹³。MILD および DLSCT 試験などの比較的小規模なランダム化試験では、低線量 CT を用いたスクリーニングによる死亡率の低下は報告されていない^{161,294}。MILD 試験は死亡率の差を検出するには検出力が不十分であった^{45,294}。

NLST の高リスクの定義を適用すると、2010 年に低線量 CT による肺スクリーニングの適応となる個人は約 860 万人であった。これらの高リス

クの個人が低線量 CT によるスクリーニングを受けた場合、12,250 例の死亡を回避できたと推定された²⁷⁷。NCCN の第 2 群の基準を用いて高リスクの個人を同定した場合には、さらに 200 万人が肺スクリーニングを受けることになる。回避される死亡数は 3,000 例多くなる¹⁵⁰。

生活の質

NLST では、年 1 回のスクリーニング検査時に参加者の生活の質が評価された²⁹⁵。肺癌の早期発見による生活の質で見た（臨床症状の出現時点で検出されたものに対する）有益性としては、1) 疾患関連合併症の減少、2) 治療関連合併症の減少、3) 生活様式に影響を及ぼす健康状態の変化、4) 不安および心理的負担の軽減などが予想される。おそらく、低線量 CT の所見が陰性であれば生活の質も向上するが、継続的なフォローアップの必要性が不安を増大させる可能性もある。

疾患関連合併症の減少

肺癌が（スクリーニングにより）早期に発見された患者では、それより遅れて（臨床像に基づき）発見された患者と比べて疾患関連症状による負担が軽減されるとする仮定は合理的である。早期で肺癌が発見される患者の大半は無症状であり、その多くは偶発的に検出されるかスクリーニングプロトコルの一部として検出される¹⁰。かつては、肺癌患者の大半が本疾患の症状（咳嗽、呼吸困難、喀血、疼痛、体重減少、悪液質など）の出現後に受診し、したがって肺癌は臨床的に検出されてきた。NLST で得られた生活の質に関するデータを検討する重要な解析において、スクリーニングで本当に肺癌症状による負担を軽減できるかを確認するべく、肺癌診断時にみられた症状の種類が異なる 2 つのコホートで評価が行われる予定である。また肺癌スクリーニングにより、肺癌とは無関係ではあるが、フォローアップを必要とする他の病態（冠動脈石灰化、COPD、その他の癌）が明らかになる可能性もある。おそらく、このような他の疾患を治療すれば、全体的な疾病負担は軽減されることになるであろう^{11,24,296-299}。

治療関連合併症の減少

早期の肺癌患者は主に外科的治療を受け、ときに術後補助化学療法が併用されることもある。一方、病期が進行した患者は化学療法と放射線療法の併用、または化学療法単独での治療を受ける（NCCN 非小細胞肺癌ガイドラインを参照 [NCCN.org で入手可能]）^{300,301}。R0 切除を受ける早期肺癌患者では、根治的な化学放射線療法を受ける進行期の患者と比べて、生存率が向上している³⁰²。しかしながら、手術と化学放射線療法による負担を比較したデータはほとんど公表されていない。肺葉切除術単独（または SBRT、stereotactic ablative radiotherapy [SABR] と呼ばれる）を必要とする I 期肺癌患者では、集学的治療（すなわち化学療法と放射線療法、ときに肺切除術）を必要とする III 期肺癌患者と比べて、おそらく治療関連合併症が少ないとする仮定は合理的と思われる^{303,304}。しかしながら、合併症発生率の差についてはまだ明らかになっていない。

NLST では、CT スクリーニング群で検出された癌の 40%が IA 期、12%が IIIB 期、22%が IV 期であった¹¹。これに対して、胸部 X 線群で検出された癌は 21%が IA 期、13%が IIIB 期、36%が IV 期であった。これらの結果から、低線量 CT によるスクリーニングは進行肺癌の症例数を減少させ、その結果として治療関連合併症も減少する可能性があることが示唆された。NELSON 試験および UKLS 試験においても、CT スクリーニングでは早期肺癌がより多く検出されることを示唆するデータが得られている^{55,61}。肺癌スクリーニングは、肺癌治療として肺全摘術が必要になる患者数を減少させる可能性があり、そうであれば治療に関連した合併症発生率および死亡率を低下させる。いくつかの症例集積研究により、CT スクリーニングプログラムで診断された肺癌症例での肺全摘術の施行率は 1%のみであったが、これとは対照的に、症状に基づき発

見された症例での肺全摘術の施行率は 20～30%であることが示された³⁰⁵⁻³⁰⁸。

進行期の患者には適さない治療であっても、早期肺癌患者は適応となる場合もある。胸腔鏡手術（VATS）は、早期 NSCLC 患者（例えば、開胸下での肺葉切除術に耐えられないかこれを拒否する患者）の選択肢である³⁰⁹⁻³¹²。VATS による肺葉切除術は、開胸下での肺葉切除術と比べて合併症の発生率が低い。またデータから、手術適応がない早期肺癌患者では SBRT も選択肢となることが示唆されている^{303,313-315}。

生活様式に影響を及ぼす健康状態の変化

肺癌スクリーニングのプロセスは、それ自体に禁煙率を高める効果がある可能性が示唆されている。反対に、肺癌スクリーニング検査が陰性の場合、喫煙者に安全であると錯覚させてしまい、結果的に喫煙率が高くなる可能性も示唆されている³¹⁶。どちらの仮説も実質的なエビデンスによる裏付けは得られていない³¹⁷⁻³¹⁹。諸研究の結果によると、異常所見に対するフォローアップとして低線量 CT 検査の指示が多く出るほど（最終的な癌の診断とは無関係に）禁煙率が高くなったことから、患者は怖くなって喫煙をやめるという可能性が示唆される^{317,320}。ある比較試験では、スクリーニング群と非スクリーニング群の両方で同様に禁煙率が予想より高くなった。この結果から、禁煙に対する正の効果は、おそらくスクリーニング検査の結果とは無関係で、スクリーニングの臨床試験に参加する志願者は健康への願望が比較的強いことを反映している可能性が示唆される³²¹。1,400 名を超える個人を対象としたある研究では、2 年以下にわたり禁煙を続けていた検査陽性の患者で喫煙再発率が低かった³²²。

喫煙者（肺癌スクリーニングを受けている喫煙者を含む）には常に禁煙を勧めるべきである（NCCN Guidelines for Smoking Cessation を参照 [NCCN.org で入手可能]）^{69,323,324}。同様に、元喫煙者には禁煙の継続を奨励すべきである。肺癌スクリーニングは禁煙に代わるものではない³²⁵。行動カウセリングと禁煙補助薬（FDA が承認したもの）を組み合わせたプログラムは、患者が禁煙するのを手助けする上で非常に有用となりうる³²⁵⁻³²⁷。

不安および心理的負担の軽減

肺癌スクリーニングが不安を引き起こすか、また全体として生活の質を向上させるかが、NLST および NELSON 試験で評価された。NLST 試験では、スクリーニングで偽陽性判定を受けたか有意な偶発的所見が認められた患者は 1 カ月後と 6 カ月後の時点で不安の増大も生活の質の変化も報告しなかった²⁹⁵。NELSON 試験では、短期的には、低線量 CT の結果が不明瞭であった被検者が苦痛の増大を経験した一方、ベースラインのスクリーニング検査で陰性と判定された被検者は安心感を覚えていた³²⁸。2 年間のフォローアップ後については、NELSON 試験のデータから、肺スクリーニングが生活の質に悪影響を及ぼさなかったことが示唆された³²⁹。UKLS 試験では、癌リスクが高い個人においてスクリーニングと臨床的に有意な長期の不安、抑うつ、苦痛との間に関連は認められなかった³³⁰。長期間の影響を明らかにするには、更なる長期の試験が必要である。癌スクリーニング検査を受ける際には、生活の中のリスクに対する患者の考え方（リスクの認識）も患者の不安に大きく影響する³³¹。肺癌スクリーニングによる生活の質への影響を裏付けたり否定したりする決定的な研究データはほとんど得られていない。

肺癌スクリーニングのリスク

低線量 CT による肺癌スクリーニングには、固有のリスクと有益性が内在している^{28,29,43,168,332}。スクリーニングが有益か否かを判断するに

は、これらのリスクを理解する必要がある。低線量 CT による肺癌スクリーニングに予想または想定されるリスクとしては、1) 不必要な検査や不必要な侵襲的処置（手術を含む）、費用の増大、精神的苦痛による生活の質の低下につながる偽陽性の検査結果、2) 健康状態が良好と誤解することで診断や治療の遅れや妨げとなりうる偽陰性の検査結果、3) 小さいが進行の速い腫瘍（既に転移しており、スクリーニングによる意義のある延命効果が得られないもの）の無益な検出、4) 進行が緩徐な病変（検出後に不必要な治療が行われるが、患者に害を及ぼすことは決してないであろうもの）の無益な検出（すなわち過剰診断）、5) 追加検査の実施につながる未確定の結果、6) 放射線被曝、7) 精査による身体的合併症などが挙げられる。いくつかの併存症を有している患者では、併存症が少数または 1 つもない患者と比べてリスクが高くなる可能性がある。

偽陽性の検査結果

複数の肺癌スクリーニング研究（高リスク集団のみを対象とする）により、低線量 CT によるスクリーニングでは 4mm を超える非石灰化結節が高い割合で発見され、偽陽性率は 10～43%であった^{164,307,333-336}。NLST では、CT スクリーニング群の偽陽性率が 96.4%であった¹¹。偽陽性の累積リスクは、2 年連続で年 1 回の検査を受ける肺癌スクリーニング群で 33%であった³³³。このように NLST では、低線量 CT の感度は高かったものの、特異度は低かった。NLST で認められたこうした偽陽性の検査結果は、おそらく良性の肺内リンパ節腫脹や石灰化を伴わない肉芽腫によるものと考えられた^{11,25}。NELSON 試験のデータからは、容量分析によって偽陽性率が低下することが示された^{64,214}。LungRADS プロトコルを用いることで偽陽性率が低下し、肺癌の検出率が上昇することが示されている^{21,22,36}。

偽陽性および未確定の検査結果にはフォローアップが必要であり、それには胸部低線量 CT によるサーベイランスや経皮的針生検のほか、

外科的な生検も含まれる。これらの処置それぞれには、それ自体に伴うリスクと潜在的な有害性がある³³⁷。偽陽性となった個人の約 7%が侵襲的処置（典型的には気管支鏡検査）を受けることになる³³³。NLST で CT スクリーニング群の偽陽性結果を精査した検討では、侵襲的処置後の主要な合併症の発現率は非常に低い値であった（0.06%）¹¹。

肺癌スクリーニングに関する NCCN の推奨では、低線量 CT によるベースラインのスクリーニング検査で検出された非石灰化結節について、侵襲的なフォローアップ検査の大部分を回避することができる（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの「スクリーニング所見」を参照）。NCCN の推奨では、NLST および I-ELCAP のプロトコル/推奨事項（表 1 参照）ならびに Fleischner Society のガイドラインを採用しているほか、当 NCCN 委員会メンバーの専門家としての意見に基づいている^{11,174,184,338}。胸部低線量 CT を繰り返すことには、1) 放射線被曝量の増加、2) フォローアップ検査および来院による費用増加、3) 何度も胸部低線量 CT の結果を待たなければならない患者が覚える持続的な不安などのリスクも伴う^{38,339}。

Bach ら²⁸⁸によって、低線量 CT によるスクリーニングの潜在的な有害性として、肺癌の診断件数の 3 倍の増加と肺癌の手術件数の 10 倍の増加が明らかにされ、これは心理的および身体的にかなりの負担を意味する。I-ELCAP 試験の担当医師らの報告によると、手術死亡率は（癌センターで呼吸器外科専門医が手術を施行する場合）0.5%に過ぎないが、米国全土での肺の大手手術における平均手術死亡率は 5%であり、重篤な合併症の頻度は 20%を超える³⁴⁰。こうした胸部手術に関連した潜在的有害性³⁴⁰⁻³⁴²ゆえに、低線量 CT によるスクリーニングの有効性は正確に評価されなければならない。胸部手術に伴う潜在的有害性を低減する方法には、合併症発生率の少ない治療法（例えば、sublobar resection、胸腔鏡下肺葉切除術、SBRT）を用いること、低侵襲の診断法（気管支超音波およびナビゲーション気管支鏡検査）を

用いること、不必要な検査および処置とそれらによる合併症の発生を最小限に抑えるため経験豊富な専門の集学的チームを導入することなどが挙げられる。

偽陰性の検査結果

Sone ら³⁴³は、スクリーニングで見逃された肺癌に関する報告を 2 報公表した^{344,345}。診断された 88 例の肺癌のうち、38 例に施行された低線量 CT で 32 例が見逃され、検出誤差（平均 9.8mm）によるものが 23 例、読影の誤り（平均 15.9mm）によるものが 16 例であった。検出誤差の要因としては、1) 非充実性結節の外観を呈する微妙な病変（91%）と、2) 正常組織（血管など）と重なる、正常組織によって不明瞭になる、あるいは正常組織の外観と類似している病変（83%）が挙げられた。読影の誤り（87%）は、結核、肺気腫、線維症など肺に基礎疾患を有する患者にみられた²⁴²。

2 つ目の報告では、データベース内で見逃された癌の 84%がその後の自動肺結節検出法によって検出されたことが明らかにされた。CAD 法では、結節の考えられうる肺内部の隣接構造物を 3 次元的に同定する gray-level thresholding 法が採用された。問題は CAD システムが広く配備されていないことであり、放射線科医の間でも病変検出の成功に大きくばらつきが生じる可能性がある。CAD および容量分析システムのばらつきと成功はスクリーニング試験の成功にも影響を及ぼす可能性がある。CT 上での肺結節のデータベースにて放射線科医向けの画像資料が公開されており、偽陰性および偽陽性を減少させる上で役立つ可能性がある¹⁸⁷。

これらの問題には NCI 主導のプログラム（RIDER および PAR 08-225 プログラムなど）によって部分的に取り組みが行われているが、様々なセンター、特に学術研究機関以外のセンターでばらつきの幅があるため、臨床試験で得られ公表されたデータと比べると結果に有意な差

が生じる可能性がある。Subsolid 結節の評価では、結果にばらつきが生じる²⁰⁶⁻²⁰⁸。スクリーニング検査での偽陰性の結果は、患者が自分は安全と誤解する恐れがあり、本来は更なる評価につながる可能性のある症状を患者が無視することになる。

小さいが進行の速い腫瘍の無益な検出

小さな腫瘍でも、進行が非常に速く、既に転移している場合には、有効な治療の機会はなく、肺癌スクリーニングによる早期発見が有益とされない場合がある。複数の研究により、5mm の肺癌が分裂により約 20 回の倍増を経ると 10^8 個の細胞集団となるが、患者は概ね 10^{12} 個の腫瘍量で死亡する³⁴⁶。小さな腫瘍であっても、既に転移している可能性がある。転移は病変が約 1~2mm 大の時期に当たる血管新生時から発生する可能性があることも研究によって示されている³⁴⁷。

NLST 試験の結果からは、選択された高リスク因子を有する個人では肺癌スクリーニングが有効であることを示している¹¹。この試験のデータは、肺病変を検出して治療することが肺癌特異的死亡率の低下につながることを示している。したがって、スクリーニングで腫瘍が発見された患者に無益な治療が行われる可能性は、ゼロではないとしても、かなり低いということになる。肺癌の自然史は不均一であり、完全な予測は不可能で、直線的でもないため³⁴⁸、スクリーニングで診断された時点で既に治癒が望めなくなった進行の速い腫瘍を有する患者に無益な治療が施される可能性は依然として残っている。

進行の遅い病変の無益な検出

一般に肺癌専門医は、無治療の肺癌の致死率が均一であることについて強固な見解をもっているが、悪性度の低い肺癌（すなわち AIS および MIA [以前は BAC として知られた]）を対象とした最近の諸研究から、NSCLC 患者の一部ではたとえ無治療でも生存期間が長いという可能性が示された^{349,350}。AIS および MIA は、非充実性結節として描出さ

れる可能性があり、完全切除した場合の 5 年無病生存率は 100%となるはずである^{23,349}。鱗状パターン（lepidic pattern：以前の BAC パターン）を呈する割合が高く、これは一部充実性結節の非充実性成分と一致し、良好な予後との相関が認められている^{23,349,350}。

さらに、肺癌スクリーニングの経験から、スクリーニング集団において進行が緩徐な腫瘍の同定が増加していること（*過剰診断*とも呼ばれる）が疑問視されるようになった^{288,351}。こうした進行が緩徐な腫瘍は症状を引き起こさず、癌死亡率の原因にもならないため、その患者にはスクリーニングもその後の精査や治療も有益とならない。このような患者のうち一定の割合は、後ろ向きに検討すれば期待余命の延長につながらないであろう外科的切除によるリスク、合併症および死亡に曝されることになる。新たに定義された AIS および MIA（以前の BAC）の生存率は良好で、明らかに浸潤腺癌とは区別されるため、CT スクリーニング検査と長期のフォローアップにより、純粋な非充実性結節に対する外科的介入を最小限に抑えるか方法を学べる可能性がある²³。

過剰診断は測定が困難である。NLST での初期の推定では 13%であったが、他の推定では 25%にも上ることが示唆された^{45,352}。NLST のデータに関する解析から、低線量 CT によって検出された肺癌全体の 18%が緩徐に進行するようである³⁰。Bach ら²⁸⁸は、スクリーニングで肺癌が発見された患者が増加していることを明らかにしたが、肺癌による死亡数の減少については、まだエビデンスは得られていない。Bach らの非ランダム化試験によって、低線量 CT によるスクリーニングは緩徐に進行する癌の過剰診断や治療による合併症につながり、一方で生存期間の延長は得られない可能性があるという懸念が提起された。しかしながら、ランダム化試験である NLST によって、低線量 CT が肺癌死亡率を低下させることが明らかとなっている¹¹。

生活の質

肺癌スクリーニングが生活の質に及ぼす影響（本考察の「肺癌スクリーニングの有益性」を参照）は十分に知られていない。van den Bergh ら³⁵³の研究では、有害な影響は認められなかったものの、参加者の約半数が結果を待っている間に不快感を報告したことが明らかとなった。いくつかの研究（NLST および NELSON 試験を含む）では、生活の質に関する問題について測定が行われた^{328,329}。NLST および NELSON 試験の最近のデータからは、肺スクリーニングは生活の質に悪影響を及ぼさなかったことが示唆された^{295,329}。偽陽性および未確定の検査結果は、精神的苦痛と追加検査のため、生活の質を低下させる可能性がある²⁷。

NLST では、低線量 CT によるスクリーニングが 3 ラウンド（ベースライン、1 年目、2 年目）にわたり実施され、その後さらに 3.5 年間にわたり各患者が追跡された。一部の患者では次のスクリーニングまでの間に肺癌（中間期癌 [interval cancer]）が診断された。肺癌は追跡期間中にも診断された^{11,354}。このように、低線量 CT はすべての肺癌を同定するものでもなければ、肺癌による死亡を予防するものでもないことに注意すべきである¹¹。さらに、低線量 CT では多くの偽陽性が発生するため、検査結果が陽性であっても、それは肺癌であることを意味するものではないことを患者に伝えておくべきである³⁸。

不必要な検査

いずれの肺癌スクリーニングプログラムにおいても追加検査が発生する。Croswell ら³⁵⁵の報告（PLCO 試験）によると、偽陽性の検査結果を 1 回経験する累積リスクは、男性で 60%、女性で 49%であった。偽陽性の検査結果に促されて侵襲性の高い診断的処置を受ける累積リスクは、男性で 29%、女性で 22%であった。NLST は入念な監督下で実施されたランダム化比較試験であった。管理が不十分な環境では、追加検査の発生率が高くなる可能性がある。Sistrom ら³⁵⁶は、590 万

件を超える放射線科の報告から追加の画像検査に関する推奨事項を検討した。Sistrom らの報告によると、胸部低線量 CT では、報告の 35.8%が追加の画像検査であった。スクリーニング検査における偶発所見は解決の難しい問題であり、この問題への対処を試みている医療機関もあるが、依然として地域間や医師間でばらつきが認められる³⁵⁷。

低線量 CT に伴う放射線被曝

現在の MDCT スキャナーは、画像のスライス厚をより薄く設定できるようになったことで、小さな結節の検出能力が著しく向上している。低線量技術を用いた場合の平均有効照射線量は 1.5mSv（SD、0.5mSv）であり、これに対して従来の CT では平均 7mSv であった^{11,14,45,358}。低線量 CT の照射線量は胸部 X 線の 10 倍である。

放射線被曝量の増加により既に肺癌のリスクが高い個人に有害な影響が生じる可能性があることから、肺癌スクリーニングに胸部低線量 CT を採用することに懸念が示されるのは当然かもしれない。実際、一定間隔で繰り返し放射線に曝露した場合の影響は不明である。Brenner³⁵⁹は、50～75 歳の米国の現喫煙者および元喫煙者の 50%が年 1 回の低線量 CT によるスクリーニングを受けた場合、肺癌症例が 1.8%増加すると推定した。現在の低線量 CT にはより低い線量が採用されており、線量が低くなるほど危険性も低下すると考えられる^{360,361}。スクリーニングガイドラインを策定する際、特に画像検査を行う頻度を推奨する際には、長期にわたる放射線被曝のリスクを考慮しなければならない³³⁹。低線量 CT および PET/CT を用いた肺癌スクリーニングでの放射線被曝量は、男性より女性の方が多くなる²⁷¹。スクリーニングを 10 年間受けた場合の累積実効線量の中央値は、男性では 9.3mSv であったのに対し、女性では 13.0mSv であった。これらの線量は標準的な胸部 CT 1 回分の線量（7～8mSv）と同等である。

費用の増大

低線量 CT によるスクリーニングと追加検査の費用を含め、医療資源に対する肺癌スクリーニングの影響については、多くの人が懸念している。低線量 CT 1 回の費用は 527 ドルと推定されている（2011 年の米ドル換算）³⁶²。米国の成人人口の約 15%（約 3,650 万人）が能動喫煙者であり、約 11%が喫煙者であると推定されている^{77,79,363}。2015 年のデータでは、肺癌スクリーニングに適格な高リスクの個人は約 600 万人であった（NLST 基準による）^{11,364}。スクリーニング受診率（50～75%）に応じて、米国における年間費用は約 17～34 億ドルと推定される^{362,364}。適格集団の 75%がスクリーニングを受ける場合、肺癌による死亡を 1 例予防するのに 240,000 ドルの費用がかかると推定された³⁹。米国では肺癌治療に毎年約 121 億ドルが費やされている³⁶²。

低線量 CT によるスクリーニングでは、偽陽性の検査結果、不明確な結節の検出、肺癌以外の可能性がある病変の検出が生じる²⁹⁵。NLST では低線量 CT の約 24.2%が陽性と判定されたが、その大半は偽陽性であった（96.4%）¹¹。一般に、陽性結節のフォローアップには更なる画像検査が必要となる¹¹。スクリーニング受診率を 50%と仮定すると、偽陽性の結節に対する精査にかかる年間費用は（控えめに見積もっても）約 8 億ドル（350 万人 × 23% × 1,000 ドル）である。LangRADS を採用することで、偽陽性率の低下により、おそらくこの費用は減少する。この推定には、心臓や上腹部の病変など、スクリーニング中に検出された他の異常の精査に要する費用は含まれていない。検査で偽陽性となった個人の約 7%が侵襲的処置（典型的には気管支鏡検査）を受けることになる³³³。スクリーニングの対象を高リスク因子を有する個人に限定しても、比較的癌のリスクが低い個人に不必要なリスクが生じることを防ぐ役には立たないが、スクリーニングプログラムの

費用を減少させる上で重要である。年齢、喫煙歴、適切な病歴、家族歴および職業歴に基づく事前のスクリーニングは、患者のリスクが高いかどうかを判断する上で重要である（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの「リスク評価」を参照）。

明確に定義されたガイドラインの欠如は、スクリーニングの過剰利用につながる可能性がある。厳格なガイドラインが存在しないと、過剰なスクリーニングや技術的に未熟な者による検査結果の解釈が起こるようになる（マンモグラフィーと同様）。スクリーニングを実施すべき間隔など、他の因子も費用の算出に影響を及ぼす。低線量 CT を採用したスクリーニング研究では、ELCAP で 23%、1999 年の Mayo Clinic study で 69%に少なくとも 1 個の不明確な結節が認められた。不明確な結節の大きさと特徴に応じて、追加の評価には連続したフォローアップ低線量 CT、ダイナミック造影による結節の密度測定、PET または生検を含めることができる。偽陽性の検査結果も不必要な検査の追加や費用の増大を招く。経済的負担、侵襲的処置に予想される合併症、不明確または偽陰性の病変を検査することに対する心理的影響については、まだ十分に理解されていない。

肺スクリーニングでは、感染や冠動脈石灰化、COPD、腎、副腎および肝病変など、肺癌以外の疾患も検出される^{24,242,297-299,365,366}。他の疾患が検出されることは、臨床的に患者にとって有益となる場合も多いが、追加検査や治療により費用はさらに増大する。感染の除外が重要であるが（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインの「感染/炎症に対するスクリーニング所見のフォローアップ」を参照）、抗菌薬は慢性病変に対する適応がない²⁴²。抗菌薬の不適切な使用は有害な副作用を引き起こし、費用の増大につながる。また、偶発病変（肺内リンパ節、

石灰化を伴わない肉芽腫、甲状腺偶発腫、上腹部病変など）も検出されるが、これらの場合も更なる検査が必要となる^{11,278}。

費用効果分析と費用便益分析

肺癌スクリーニングの費用対効果を考慮することも重要である³⁶⁷。低線量 CT による費用は他の多くのスクリーニングプログラムより高額であることから、スクリーニングの有効性を検証することが重要となる³⁶⁸。現在、1 回の CT 撮影に対する Medicare の償還額は 285 ドルである^{362,367}。費用便益分析ではアウトカムの価値がドル単位で得られる一方、費用効果分析では健康アウトカム当たり費用（延長した生存期間 1 年当たりの費用など）が算出される。7 つの解析では、低線量 CT の費用対効果比は延長した質調整生存年（QALY）当たり 100,000 ドル（米ドル）を下回ると報告され、スクリーニングの費用対効果が高いことが示された³⁶⁹。1 QALY 当たり 100,000 ドルという閾値は、一部の専門家が米国において妥当と判断した値である。

肺癌スクリーニングに対する費用便益分析の根本的な欠陥は、スクリーニングの真の有益性を確認するためには、最大限の可能性を明らかにするべく、長年にわたるより長期のフォローアップとスクリーニングの継続が必要であるということである。そのため、以前の解析ではこの極めて重要な因子が任意に割当てないし仮定されていた²⁹²。この種の仮定は解析の結論に大きな影響を及ぼすことがある。また、費用便益分析の多くでは、偽陽性の検査結果がスクリーニングに及ぼす有害な影響が十分に反映されていない。肺癌スクリーニングの被検者が年 1 回の検査を 2 回連続で受けた場合、偽陽性の累積リスクは 33%であった³³³。癌スクリーニングで偽陽性の結果が出る場合の費用は、1 回当たり 1,000 ドル以上と推定された³⁷⁰。

ELCAP 試験の研究者により、肺癌診断後の 1 年間にかかる診断の費用および施設/医師の費用は病期に比例して増加することが確認された

³⁷¹。延長した生存年数当たりの増分費用の比もまた、スクリーニングを受けて早期癌が発見された患者の割合に非常に強く影響を受け、早期癌が発見された患者の割合が高いほど、増分費用の比は低かった³⁷²。新たに得られつつある NLST のデータについては、早期癌と診断された患者の割合、それらの患者における相対的な死亡率および合併症発生率、ならびに関連する費用を確認するべく、慎重に検討する必要がある。さらに、リスクのある他のコホートについて検討する研究も今後の費用効果分析モデルに有用となるはずである。

共同意思決定（shared decision making）

その偽陽性率の高さと陽性判定後に多くの患者に行われる管理の内容を考慮すると、スクリーニングとして低線量 CT を施行する際には、事前に肺癌スクリーニングのリスクと有益性に関して対象者と個別に話し合うべきである^{28,29,38,39,251,373,374}。低線量 CT はすべての肺癌を同定できるわけではなく、肺癌による死亡を予防するものでもないことに注意すべきである¹¹。さらに、低線量 CT では多くの偽陽性が発生するため、検査結果が陽性となっても、肺癌であることを意味するものではないことを対象者に伝えておくべきである³⁸。低線量 CT による肺スクリーニングを実施するかどうかを判断する際には、患者と医師の間で共同意思決定（shared decision making）を行うのが最善のアプローチであり、併存症がある患者では特に重要となる^{16,40,41,375}。禁煙カウンセリングも推奨される^{69,376}。健康上の問題やその他の重大な懸念があるために根治的治療を受けることができない、あるいは受ける意思がない患者には、肺スクリーニングは推奨されない¹⁶。肺癌スクリーニングを実施する施設には、胸部放射線科、呼吸器内科、胸部外科などの専門医を加えた集学的なアプローチを採用することが推奨される⁴²。ACCP および ASCO のガイドラインには、低線量 CT は肺癌スクリーニングの専門的経験を十分に有する施設でのみ施行されるべきと明記されている^{32,43}。

スクリーニングを推奨すべきか判断する際には、共同意思決定が役立つ場合がある（NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照）。さらに、NCCN ガイドラインの第 2 群（20 pack-year 以上の喫煙歴がある 50 歳以上の個人）については、意思決定の参考とするためにリスク計算ツールを使用することができる¹⁵⁸。例えば、Tammemagi のリスク計算ツールには、第 2 群の個人がスクリーニングの適応かどうかを判定するのに役立つ追加の変数が組み込まれている。追加の変数は、年齢、人種/民族、社会経済的状況、body mass index、COPD、癌の既往歴、肺癌の家族歴の 7 つである。このリスク計算ツールを使用する場合のスクリーニングの閾値は 1.3% である。以前の肺癌スクリーニングの結果もリスクの層別化に使用することができる¹⁶⁰。

要約

低線量 CT による肺癌スクリーニングは複雑で議論の余地のあるトピックであり、固有のリスクと有益性を内在している。NLST は大規模なランダム化試験であり、その結果から、低線量 CT によるスクリーニングによって選択された高リスク群における肺癌死の RR が 20% 低下したことが示された¹¹。また NLST の結果から、肺癌による死亡を 1 例予防するには高リスクの個人 320 名が低線量 CT によるスクリーニングを受ける必要があることが示された。現在のところ NLST の結果は別のコホートで再現されていないが、低線量 CT による肺スクリーニングの有効性を評価する他のランダム化試験は検出力が不十分であった。7 つの解析では、低線量 CT の費用対効果比は 1 QALY 当たり 100,000 ドル（米ドル）を下回ると報告され、スクリーニングの費用対効果が高いことが示された³⁶⁹。1 QALY 当たり 100,000 ドルという閾値は、一部の専門家が米国において妥当と判断した値である。そのためにはある時点において、スクリーニングによる便益に対してリスクの程度が許容可能であると判断する必要がある。

当 NCCN 委員会は、NLST および非ランダム化試験の結果と観察データに基づき、肺癌リスクの高い選択された個人に対して低線量 CT によるスクリーニングを推奨する。本 NCCN ガイドラインでは、患者が高リスクか否かを判定する基準について詳細に考察するとともに、診療アルゴリズムでは低線量 CT によるスクリーニングで検出された結節（充実性、一部充実性および非充実性結節など）の評価およびフォローアップに関する推奨事項を提示している。本 NCCN ガイドラインの 2014 年第 1 版では、偽陽性の検査結果を減少させるため、疑わしい結節の評価に関するカットオフ値を変更した。充実性または一部充実性結節の場合、NCCN によるスクリーニング陽性の定義は、6mm の充実性結節としている。非充実性病変については、NCCN が推奨するカットオフ値は 20mm である。ACR は、低線量 CT による肺検査の報告および管理を標準化するために Lung RADS を策定した^{36,254}。Lung RADS は、肺癌の検出率を改善し、偽陽性率を低下させることが示されている^{22,32,36,37}。2018 年第 1 版の更新では、充実性、一部充実性および非充実性結節に対する NCCN のカットオフ値を Lung RADS のカットオフ値に合わせるため、整数値に四捨五入した²²。

肺癌スクリーニングの適応となる高リスク群のうち第 2 群（50 歳以上で 20 pack-year 以上の喫煙歴があり、さらに受動喫煙以外の危険因子を 1 つ有している個人）には、肺癌スクリーニングが推奨される（カテゴリー 2A）。当 NCCN 委員会は、スクリーニングの対象を NLST の狭い基準からより大きな高リスク群へと拡大することが重要であると考えている¹⁵⁰。NLST の狭い基準だけを適用すると、すでに肺癌と診断されている患者のうち 27% しかカバーされない。肺の低線量 CT で望ましいスライス厚は 1.0mm 未満であるが、Lung-RADS に基づき 2.5mm 以下のスライス厚も許容される。

肺癌スクリーニングを勧める際には、患者が低線量 CT によるスクリーニングに関連するすべてのリスクと有益性を十分理解できるように、事

前に患者と医師の間で共同意思決定を行うことが推奨される^{150,373}。スクリーニングを推奨すべきか判断する際には、共同意思決定が役立つ場合がある。喫煙者には必ず禁煙を指導すべきである（NCCN Guidelines for Smoking Cessation を参照 [NCCN.org で入手可能]）。行動カウセリングと禁煙補助薬（FDA が承認したもの）を組み合わせたプログラムが非常に有用となりうる。元喫煙者には禁煙の継続を奨励すべきである。肺スクリーニングプログラムを導入するに当たっての方針がデザインされているため、集学的なプログラム（胸部放射線科、呼吸器内科、胸部外科を組み込む）に焦点を置くことが、意思決定を最適化し、良性の肺疾患患者に対する介入を最小限に抑えることに役立つはずである。

USPSTF は肺スクリーニングを推奨しており、その推奨度が B であることから、55～80 歳の高リスク因子を有する個人では肺癌スクリーニングに Affordable Care Act が適用されることになっている。CMS は、NLST 基準を満たす肺癌リスクの高い Medicare 受益者がカウセリングを受け、スクリーニング前の共同意思決定に参加する場合、その受益者に対する年 1 回のスクリーニングを保険適用としている。

表 1 : I-ELCAP および NLST の肺スクリーニングプロトコルの比較

陽性結節の定義*	I-ELCAP	NLST†
ベースライン	充実性および PS 結節 $\geq 5\text{mm}‡$	結節 $\geq 4\text{mm}$
	NS 結節 $\geq 8\text{mm}‡$	
年 1 回	新たな充実性または PS 結節	ベースラインと同じ
	新たな NS 結節 $\geq 8\text{mm}‡$	
陽性結節に関する推奨事項		
ベースライン	3 ヶ月以内に低線量 CT を施行し、安定していれば年 1 回の低線量 CT を再開。充実性成分が 10mm を超える場合は PET を考慮。PET が陽性の場合は生検、陰性の場合は年 1 回の低線量 CT。結節が 15mm 以上の場合は抗生物質を投与し、1 ヶ月目に低線量 CT、または生検。充実性気管支内結節の場合は 1 ヶ月以内に低線量 CT。	4~10mm の充実性または PS 結節の場合、3~6 ヶ月目に低線量 CT。4~10mm の NS 結節の場合、6~12 ヶ月目に低線量 CT。増大を認めるが 7mm 未満の場合、3~6 ヶ月目に低線量 CT。増大を認め 7mm 以上の場合、10mm を超える結節の推奨に従う。10mm を超える場合、生検、造影 CT、PET/CT、もしくは疑いが低ければ 3~6 ヶ月以内に低線量 CT を考慮。
年 1 回	NS 結節が 8mm 未満の場合、年 1 回の低線量 CT。新たな充実性/PS 結節の場合、6 ヶ月以内に低線量 CT。充実性/PS 結節が 5mm 以上または NS 結節が 8mm 以上の場合、抗生物質の投与と 1 ヶ月目に低線量 CT、その後は安定していれば 3 ヶ月目に低線量 CT。	ベースラインと同じ
結節の増大の定義	結節が 5mm 未満の場合、平均径の 50%以上の増加	結節径の 10%以上の増加
	結節が 5~9mm 未満の場合、平均径の 30%以上の増加	
	結節が 10mm を超える場合、平均径の 20%以上の増加	

CECT=造影 CT、CT=コンピュータ断層撮影、I-ELCAP=International Early Lung Cancer Action Program、

NLST=National Lung Screening Trial、NS =非充実性、PET=陽電子放射断層撮影、PS =一部充実性

I-ELCAP プロトコル。 <http://www.ielcap.org/protocols> で参照可能。2017 年 6 月 1 日にアクセス確認。

NLST プロトコル。 <http://www.acrin.org/TabID/145/Default.aspx> で参照可能。2017 年 6 月 1 日にアクセス確認。

* 年 1 回の低線量 CT に加えて、画像検査または精査の実施が必要になる。† 厳格な試験レジメンではなく、ガイドラインである。‡ 結節の平均径。

参考文献

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends--an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:16-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667886>.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651787>.
3. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General (ed 2010/07/30). Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2004.
4. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, et al. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:691-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705123>.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296855>.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>.
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
8. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376154>.
9. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033571>.
10. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045183>.
11. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714641>.
12. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004119>.
13. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23697514>.
14. Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, Prorok PC. Lung cancer screening with low-dose helical CT: results from the National Lung Screening Trial (NLST). *J Med Screen* 2011;18:109-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045816>.
15. Midthun DE. Screening for lung cancer. *Clin Chest Med* 2011;32:659-668. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054878>.
16. Moyer VA, Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:330-338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378917>.

17. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. 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-92S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649455>.

18. Wood DE, Eapen GA, Ettinger DS, et al. Lung cancer screening. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:240-265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308518>.

19. Wood DE. Lung cancer screening: the last 10 years. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:1323-1325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23138161>.

20. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846533>.

21. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846532>.

22. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664444>.

23. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011;6:244-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252716>.

24. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer?

Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e93S-120S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649456>.

25. Murrmann GB, van Vollenhoven FH, Moodley L. Approach to a solid solitary pulmonary nodule in two different settings-"Common is common, rare is rare". J Thorac Dis 2014;6:237-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24624288>.

26. Lee CI, Forman HP. CT screening for lung cancer: implications on social responsibility. AJR Am J Roentgenol 2007;188:297-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242233>.

27. Slatore CG, Sullivan DR, Pappas M, Humphrey LL. Patient-centered outcomes among lung cancer screening recipients with computed tomography: a systematic review. J Thorac Oncol 2014;9:927-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24922011>.

28. Aberle DR, Abtin F, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401434>.

29. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379002>.

30. Patz EF, Jr., Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. JAMA Intern Med 2014;174:269-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24322569>.

31. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426785>.

32. Mazzone P, Powell CA, Arenberg D, et al. Components necessary for high-quality lung cancer screening: American College of Chest Physicians and American Thoracic Society Policy Statement. Chest 2015;147:295-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356819>.

33. Davis AM, Cifu AS. Lung cancer screening. JAMA 2014;312:1248-1249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247521>.

34. Fintelman FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, et al. The 10 pillars of lung cancer screening: rationale and logistics of a lung cancer screening program. Radiographics 2015;35:1893-1908. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26495797>.

35. Armstrong K, Kim JJ, Halm EA, et al. Using lessons from breast, cervical, and colorectal cancer screening to inform the development of lung cancer screening programs. Cancer 2016;122:1338-1342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26929386>.

36. Kazerooni EA, Austin JH, Black WC, et al. ACR-STR practice parameter for the performance and reporting of lung cancer screening thoracic computed tomography (CT): 2014 (Resolution 4). J Thorac Imaging 2014;29:310-316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992501>.

37. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, et al. Performance of ACR Lung-RADS in a Clinical CT Lung Screening Program. J Am Coll Radiol 2015;12:273-276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176499>.

38. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814873>.

39. Goulart BH, Ramsey SD. Moving beyond the national lung screening trial: discussing strategies for implementation of lung cancer screening programs. Oncologist 2013;18:941-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23873718>.

40. Sox HC. Implementing lung cancer screening under Medicare: the last chance to get it right? JAMA 2014;312:1206-1207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247515>.

41. Volk RJ, Hawk E, Bevers TB. Should CMS cover lung cancer screening for the fully informed patient? JAMA 2014;312:1193-1194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247511>.

42. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173661>.

43. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610500>.

44. Hulka BS. Cancer screening. Degrees of proof and practical application. Cancer 1988;62:1776-1780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3048638>.

45. Marshall HM, Bowman RV, Yang IA, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. J Thorac Dis 2013;5 Suppl 5:S524-539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163745>.

46. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. Ann

Intern Med 2013;159:411-420. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897166>.

47. Midthun DE, Jett JR. Screening for lung cancer: the US studies. J Surg Oncol 2013;108:275-279. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918530>.

48. Humphrey LL, Johnson M, Teutsch S. Lung cancer screening: An update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] (ed 2010/08/20); 2004.

49. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M, Force USPST. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2004;140:740-753. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126259>.

50. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031728>.

51. Reich JM. A critical appraisal of overdiagnosis: estimates of its magnitude and implications for lung cancer screening. Thorax 2008;63:377-383. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364449>.

52. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: review of screening principles and update on current status. Cancer 2007;110:2370-2384. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17941031>.

53. Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. Lancet Oncol 2016;17:907-916. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283862>.

54. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. Health Technol Assess 2016;20:1-146. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27224642>.

55. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. Thorax 2016;71:161-170. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26645413>.

56. Patz EF, Jr., Greco E, Gatsonis C, et al. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. Lancet Oncol 2016;17:590-599. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27009070>.

57. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with focus on high-risk profiling. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:542-551. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26485620>.

58. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. Lancet Oncol 2014;15:1332-1341. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25282285>.

59. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. Lancet Oncol 2014;15:1342-1350. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25282284>.

60. Prosch H, Schaefer-Prokop C. Screening for lung cancer. Curr Opin Oncol 2014;26:131-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441507>.

61. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:848-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348977>.

62. McDonald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR, et al. The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. Cancer Prev Res (Phila) 2014;7:362-371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441672>.

63. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. J Surg Oncol 2013;108:280-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23893464>.

64. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, et al. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging 2011;11 Spec No A:S79-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22185865>.

65. Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. Lung Cancer 2006;54:177-184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16989922>.

66. Nair A, Hansell DM. European and North American lung cancer screening experience and implications for pulmonary nodule management. Eur Radiol 2011;21:2445-2454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21830100>.

67. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, 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). Int J Cancer 2007;120:868-874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131307>.

68. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:1166-1175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25760561>.

69. Fucito LM, Czabafy S, Hendricks PS, et al. Pairing smoking-cessation services with lung cancer screening: A clinical guideline from the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco. Cancer 2016;122:1150-1159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26916412>.

70. Wender R, Fontham ET, Barrera E, Jr., et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. CA Cancer J Clin 2013;63:107-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315954>.

71. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:33-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710039>.

72. Roberts H, Walker-Dilks C, Sivjee K, et al. Screening high-risk populations for lung cancer: guideline recommendations. J Thorac Oncol 2013;8:1232-1237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457233>.

73. 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-29S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649439>.

74. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299703>.
75. de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am* 2012;50:863-876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22974775>.
76. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008;3:819-831. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670299>.
77. Jamal A, King BA, Neff LJ, et al. Current cigarette smoking among adults - United States, 2005-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1205-1211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27832052>.
78. Jacobs EJ, Newton CC, Carter BD, et al. What proportion of cancer deaths in the contemporary United States is attributable to cigarette smoking? *Ann Epidemiol* 2015;25:179-182 e171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487970>.
79. Centers for Disease C, Prevention. Current cigarette smoking among adults - United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:889-894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23134971>.
80. Jha P, Peto R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med* 2014;370:60-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382066>.
81. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27543155>.
82. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1194-1210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10413421>.
83. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891056>.
84. Sakoda LC, Loomis MM, Doherty JA, et al. Germ line variation in nucleotide excision repair genes and lung cancer risk in smokers. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2012;3:1-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493747>.
85. Centers for Disease C, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19008791>.
86. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343063>.
87. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213107>.
88. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22423009>.
89. Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321:323-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926586>.

90. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121512>.

91. Hu SS, Neff L, Agaku IT, et al. Tobacco product use among adults - United States, 2013-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:685-691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27416365>.

92. CDC. Fast facts: cigars. Accessed: June 7, 2017: Centers for Disease Control and Prevention; 2016. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/tobacco_industry/cigars/.

93. Smoking and Tobacco Control Monograph 9: Cigars: Health Effects and Trends. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1998. Available at: <http://www.cancercontrol.cancer.gov/tcrb/monographs/9/index.html>.

94. Garfinkel L. Time trends in lung cancer mortality among nonsmokers and a note on passive smoking. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1061-1066. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6941041>.

95. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General (ed 2010/07/30). Atlanta; 2006.

96. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315:980-988. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9365295>.

97. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28193266>.

98. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10:453-454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418618>.

99. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393209>.

100. Nelson DI, Concha-Barrientos M, Driscoll T, et al. The global burden of selected occupational diseases and injury risks: Methodology and summary. *Am J Ind Med* 2005;48:400-418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16299700>.

101. Nurminen M, Karjalainen A. Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. *Scand J Work Environ Health* 2001;27:161-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444413>.

102. Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med* 1996;29:474-490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8732921>.

103. Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:90-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23590275>.

104. Frost G, Darnton A, Harding AH. The effect of smoking on the risk of lung cancer mortality for asbestos workers in Great Britain (1971-2005). *Ann Occup Hyg* 2011;55:239-247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252055>.

105. Reid A, de Klerk NH, Ambrosini GL, et al. The risk of lung cancer with increasing time since ceasing exposure to asbestos and quitting smoking. *Occup Environ Med* 2006;63:509-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849527>.

106. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10:751-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19655431>.

107. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714633>.

108. Lubin JH, Boice JD, Jr. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:49-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8978406>.

109. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613366>.

110. Wu GX, Nelson RA, Kim JY, Raz DJ. Non-small cell lung cancer as a second primary among patients with previous malignancy: who is at risk? *Clin Lung Cancer* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28412093>.

111. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392619>.

112. Shiels MS, Gibson T, Sampson J, et al. Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking-associated cancers among survivors of bladder, kidney, head and neck, and stage I lung cancers. *J Clin Oncol* 2014;32:3989-3995. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385740>.

113. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830608>.

114. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11404625>.

115. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189382>.

116. Kawaguchi T, Matsumura A, Iuchi K, et al. Second primary cancers in patients with stage III non-small cell lung cancer successfully treated with chemo-radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:7-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368713>.

117. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med* 1993;119:383-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8393311>.

118. Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, et al. Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic population. *JAMA* 2004;292:2977-2983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613665>.

119. Li X, Hemminki K. Familial multiple primary lung cancers: a population-based analysis from Sweden. *Lung Cancer* 2005;47:301-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713513>.

120. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. Br J Cancer 2005;93:825-833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160696>.

121. Yang IA, Holloway JW, Fong KM. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities. J Thorac Dis 2013;5 Suppl 5:S454-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163739>.

122. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15272417>.

123. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385739>.

124. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385738>.

125. Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. Nat Genet 2008;40:616-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385676>.

126. Bierut LJ. Convergence of genetic findings for nicotine dependence and smoking related diseases with chromosome 15q24-25. Trends Pharmacol Sci 2010;31:46-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896728>.

127. Lambrechts D, Buyschaert I, Zanen P, et al. The 15q24/25 susceptibility variant for lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease is associated with emphysema. Am J Respir Crit

Care Med 2010;181:486-493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007924>.

128. Hwang SJ, Cheng LS, Lozano G, et al. Lung cancer risk in germline p53 mutation carriers: association between an inherited cancer predisposition, cigarette smoking, and cancer risk. Hum Genet 2003;113:238-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802680>.

129. Sanders BM, Jay M, Draper GJ, Roberts EM. Non-ocular cancer in relatives of retinoblastoma patients. Br J Cancer 1989;60:358-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2789942>.

130. Fletcher O, Easton D, Anderson K, et al. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. J Natl Cancer Inst 2004;96:357-363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996857>.

131. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. Am J Epidemiol 1999;149:13-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9883789>.

132. Samet JM, Humble CG, Pathak DR. Personal and family history of respiratory disease and lung cancer risk. Am Rev Respir Dis 1986;134:466-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3752703>.

133. Alavanja MC, Brownson RC, Boice JD, Jr., Hock E. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. Am J Epidemiol 1992;136:623-632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1442729>.

134. Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W, et al. Lung cancer among women in north-east China. Br J Cancer 1990;62:982-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2257230>.

135. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, et al. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer* 1987;40:604-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2824385>.

136. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, et al. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. *Int J Epidemiol* 2001;30:118-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11171871>.

137. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3752756>.

138. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504338>.

139. Lowry KP, Gazelle GS, Gilmore ME, et al. Personalizing annual lung cancer screening for patients with chronic obstructive pulmonary disease: A decision analysis. *Cancer* 2015;121:1556-1562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25652107>.

140. Young RP, Hopkins RJ. How the genetics of lung cancer may overlap with COPD. *Respirology* 2011;16:1047-1055. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21749550>.

141. El-Zein RA, Young RP, Hopkins RJ, Etzel CJ. Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease and/or lung cancer: important considerations when evaluating risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:522-527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22491518>.

142. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. *PLoS One* 2009;4:e7380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812684>.

143. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009;34:380-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196816>.

144. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:285-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17478615>.

145. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980;35:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7434310>.

146. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619790>.

147. Hughes JM, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2025587>.

148. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243-1251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767090>.

149. Han SS, Ten Haaf K, Hazelton WD, et al. The impact of overdiagnosis on the selection of efficient lung cancer screening strategies. *Int J Cancer* 2017;140:2436-2443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073150>.

150. McKee BJ, Hashim JA, French RJ, et al. Experience with a CT screening program for individuals at high risk for developing lung cancer. J Am Coll Radiol 2015;12:192-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176498>.

151. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. N Engl J Med 2013;369:245-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863051>.

152. Berg CD. Formidable challenges ahead for lung cancer screening. Oncology (Williston Park) 2012;26:182, 185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22489354>.

153. Pinsky PF, Berg CD. Applying the National Lung Screening Trial eligibility criteria to the US population: what percent of the population and of incident lung cancers would be covered? J Med Screen 2012;19:154-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23060474>.

154. Pinsky PF, Kramer BS. Lung cancer risk and demographic characteristics of current 20-29 pack-year smokers: implications for screening. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483244>.

155. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26876342>.

156. Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, et al. Development and validation of risk models to select ever-smokers for CT lung cancer screening. JAMA 2016;315:2300-2311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27179989>.

157. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26076698>.

158. Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. PLoS Med 2014;11:e1001764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25460915>.

159. Ten Haaf K, Jeon J, Tammemagi MC, et al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. PLoS Med 2017;14:e1002277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376113>.

160. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Risk stratification based on screening history: the NELSON lung cancer screening study. Thorax 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28360223>.

161. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. Thorax 2012;67:296-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286927>.

162. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. J Thorac Oncol 2009;4:608-614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357536>.

163. Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS, et al. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: the Toronto experience. Lung Cancer 2010;67:177-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427055>.

164. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology 2005;235:259-265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695622>.

165. Wilson DO, Weissfeld JL, Fuhrman CR, et al. The Pittsburgh Lung Screening Study (PLUSS): outcomes within 3 years of a first computed tomography scan. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:956-961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635890>.

166. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199624>.

167. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24639950>.

168. Sox HC. Better evidence about screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2011;365:455-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21714644>.

169. Jett JR, Midthun DE. Screening for lung cancer: for patients at increased risk for lung cancer, it works. *Ann Intern Med* 2011;155:540-542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893615>.

170. Berrington de Gonzalez A, Kim KP, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18927099>.

171. Farjah F, Wood DE, Zadworny ME, et al. Resected lung cancer patients who would and would not have met screening criteria. *Ann Thorac Surg* 2016;101:274-279. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26298169>.

172. Yip R, Henschke CI, Xu DM, et al. Lung cancers manifesting as part-solid nodules in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J*

Roentgenol 2017;208:1011-1021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245151>.

173. Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification-an imaging guide. *J Thorac Dis* 2014;6:S537-546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349704>.

174. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013;266:304-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070270>.

175. Seidelman JL, Myers JL, Quint LE. Incidental, subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. *Cancer Imaging* 2013;13:365-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061063>.

176. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195376>.

177. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1204-1223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27107787>.

178. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:668-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970842>.

179. Kim HY, Shim YM, Lee KS, et al. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons.

Radiology 2007;245:267-275. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885195>.

180. Yip R, Yankelevitz DF, Hu M, et al. Lung cancer deaths in the National Lung Screening Trial attributed to nonsolid nodules. Radiology 2016;281:589-596. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27378239>.

181. Fukui M, Suzuki K, Matsunaga T, et al. Surgical intervention for ground glass dominant lesions: observation or outright resection? Jpn J Clin Oncol 2017;1-6. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28431123>.

182. Chang B, Hwang JH, Choi YH, et al. Natural history of pure ground-glass opacity lung nodules detected by low-dose CT scan. Chest 2013;143:172-178. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22797081>.

183. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. Radiology 2007;242:555-562. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255425>.

184. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005;237:395-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244247>.

185. Jacobs C, van Rikxoort EM, Murphy K, et al. Computer-aided detection of pulmonary nodules: a comparative study using the public LIDC/IDRI database. Eur Radiol 2016;26:2139-2147. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26443601>.

186. Zhao Y, de Bock GH, Vliegenthart R, et al. Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: comparison with double reading by nodule volume. Eur Radiol

2012;22:2076-2084. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814824>.

187. Armato SG, 3rd, McLennan G, Bidaut L, et al. The Lung Image Database Consortium (LIDC) and Image Database Resource Initiative (IDRI): a completed reference database of lung nodules on CT scans. Med Phys 2011;38:915-931. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452728>.

188. Clark TJ, Flood TF, Maximin ST, Sachs PB. Lung CT screening reporting and data system speed and accuracy are increased with the use of a semiautomated computer application. J Am Coll Radiol 2015;12:f1301-1306. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26507823>.

189. Jacobs C, van Rikxoort EM, Scholten ET, et al. Solid, part-solid, or non-solid?: classification of pulmonary nodules in low-dose chest computed tomography by a computer-aided diagnosis system. Invest Radiol 2015;50:168-173. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25478740>.

190. Valencia R, Denecke T, Lehmkuhl L, et al. Value of axial and coronal maximum intensity projection (MIP) images in the detection of pulmonary nodules by multislice spiral CT: comparison with axial 1-mm and 5-mm slices. Eur Radiol 2006;16:325-332. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086181>.

191. Fischbach F, Knollmann F, Griesshaber V, et al. Detection of pulmonary nodules by multislice computed tomography: improved detection rate with reduced slice thickness. Eur Radiol 2003;13:2378-2383. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743736>.

192. Kawel N, Seifert B, Luetolf M, Boehm T. Effect of slab thickness on the CT detection of pulmonary nodules: use of sliding thin-slab maximum intensity projection and volume rendering. AJR Am J Roentgenol 2009;192:1324-1329. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380557>.

193. Peloschek P, Sailer J, Weber M, et al. Pulmonary nodules: sensitivity of maximum intensity projection versus that of volume rendering of 3D multidetector CT data. *Radiology* 2007;243:561-569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456878>.

194. Park EA, Goo JM, Lee JW, et al. Efficacy of computer-aided detection system and thin-slab maximum intensity projection technique in the detection of pulmonary nodules in patients with resected metastases. *Invest Radiol* 2009;44:105-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034026>.

195. Jankowski A, Martinelli T, Timsit JF, et al. Pulmonary nodule detection on MDCT images: evaluation of diagnostic performance using thin axial images, maximum intensity projections, and computer-assisted detection. *Eur Radiol* 2007;17:3148-3156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763856>.

196. Rubin GD, Lyo JK, Paik DS, et al. Pulmonary nodules on multi-detector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology* 2005;234:274-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537839>.

197. Fraioli F, Bertoletti L, Napoli A, et al. Computer-aided detection (CAD) in lung cancer screening at chest MDCT: ROC analysis of CAD versus radiologist performance. *J Thorac Imaging* 2007;22:241-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721333>.

198. Sahiner B, Chan HP, Hadjiiski LM, et al. Effect of CAD on radiologists' detection of lung nodules on thoracic CT scans: analysis of an observer performance study by nodule size. *Acad Radiol* 2009;16:1518-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896069>.

199. Das M, Muhlenbruch G, Heinen S, et al. Performance evaluation of a computer-aided detection algorithm for solid pulmonary nodules in low-dose and standard-dose MDCT chest examinations and its

influence on radiologists. *Br J Radiol* 2008;81:841-847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941043>.

200. Lee HY, Goo JM, Lee HJ, et al. Usefulness of concurrent reading using thin-section and thick-section CT images in subcentimetre solitary pulmonary nodules. *Clin Radiol* 2009;64:127-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103341>.

201. Kubo T, Lin PJ, Stiller W, et al. Radiation dose reduction in chest CT: a review. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:335-343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212218>.

202. Lee JY, Chung MJ, Yi CA, Lee KS. Ultra-low-dose MDCT of the chest: influence on automated lung nodule detection. *Korean J Radiol* 2008;9:95-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385555>.

203. Funama Y, Awai K, Liu D, et al. Detection of nodules showing ground-glass opacity in the lungs at low-dose multidetector computed tomography: phantom and clinical study. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:49-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188784>.

204. Hein PA, Romano VC, Rogalla P, et al. Linear and volume measurements of pulmonary nodules at different CT dose levels - intrascan and interscan analysis. *Rofo* 2009;181:24-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19085687>.

205. Donnelly EF. Technical parameters and interpretive issues in screening computed tomography scans for lung cancer. *J Thorac Imaging* 2012;27:224-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847590>.

206. van Riel SJ, Sanchez CI, Bankier AA, et al. Observer variability for classification of pulmonary nodules on low-dose CT images and its effect on nodule management. *Radiology* 2015;277:863-871. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26020438>.

207. Ridge CA, Yildirim A, Boiselle PM, et al. Differentiating between subsolid and solid pulmonary nodules at CT: inter- and intraobserver agreement between experienced thoracic radiologists. *Radiology* 2016;278:888-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458208>.

208. Kim H, Park CM, Song YS, et al. Measurement variability of persistent pulmonary subsolid nodules on same-day repeat CT: what is the threshold to determine true nodule growth during follow-up? *PLoS One* 2016;11:e0148853. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859665>.

209. Penn A, Ma M, Chou BB, et al. Inter-reader variability when applying the 2013 Fleischner guidelines for potential solitary subsolid lung nodules. *Acta Radiol* 2015;56:1180-1186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25293951>.

210. Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH, et al. National lung screening trial: variability in nodule detection rates in chest CT studies. *Radiology* 2013;268:865-873. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592767>.

211. Singh S, Pinsky P, Fineberg NS, et al. Evaluation of reader variability in the interpretation of follow-up CT scans at lung cancer screening. *Radiology* 2011;259:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248232>.

212. Gierada DS, Pilgram TK, Ford M, et al. Lung cancer: interobserver agreement on interpretation of pulmonary findings at low-dose CT screening. *Radiology* 2008;246:265-272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024436>.

213. Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, et al. Assessment of lung-cancer mortality reduction from CT Screening. *Lung Cancer* 2011;71:328-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168236>.

214. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-2229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955524>.

215. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64:34-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18723240>.

216. Veronesi G, Bellomi M, Scanagatta P, et al. Difficulties encountered managing nodules detected during a computed tomography lung cancer screening program. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:611-617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805261>.

217. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:445-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19520905>.

218. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12601181>.

219. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231:164-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990809>.

220. Henschke CI, Yankelevitz DF, Miettinen OS, International Early Lung Cancer Action Program I. Computed tomographic screening for lung cancer: the relationship of disease stage to tumor size. *Arch Intern Med* 2006;166:321-325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16476872>.

221. International Early Lung Cancer Action Program I, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-1771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065637>.

222. Steele JD, Buell P. Asymptomatic solitary pulmonary nodules. Host survival, tumor size, and growth rate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;65:140-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4682461>.

223. Galante E, Reduzzi D, Gallus G, et al. The growth rate in the interpretation of the natural history of lung cancer. *Tumori* 1984;70:427-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6506228>.

224. Usuda K, Saito Y, Sagawa M, et al. Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer* 1994;74:2239-2244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7922975>.

225. Arai T, Kuroishi T, Saito Y, et al. Tumor doubling time and prognosis in lung cancer patients: evaluation from chest films and clinical follow-up study. *Japanese Lung Cancer Screening Research Group. Jpn J Clin Oncol* 1994;24:199-204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8072198>.

226. Weiss W, Boucot KR, Cooper DA. The histopathology of bronchogenic carcinoma and its relation to growth rate, metastasis, and prognosis. *Cancer* 1970;26:965-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5476797>.

227. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. *Chest* 2013;143:840-846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460161>.

228. Allen TL, Kendi AT, Mitiek MO, Maddaus MA. Combined contrast-enhanced computed tomography and 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011;23:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807298>.

229. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000;214:73-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10644104>.

230. Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:443-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513614>.

231. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, et al. Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1361-1367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056930>.

232. Schillaci O, Travascio L, Bolacchi F, et al. Accuracy of early and delayed FDG PET-CT and of contrast-enhanced CT in the evaluation of lung nodules: a preliminary study on 30 patients. *Radiol Med* 2009;114:890-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19579015>.

233. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1378-1383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790860>.

234. Sebro R, Aparici CM, Hernandez-Pampaloni M. FDG PET/CT evaluation of pathologically proven pulmonary lesions in an area of high endemic granulomatous disease. *Ann Nucl Med* 2013;27:400-405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400394>.

235. Reyes N, Onadeko OO, Luraschi-Monjagatta Mdel C, et al. Positron emission tomography in the evaluation of pulmonary nodules among patients living in a coccidioidal endemic region. *Lung* 2014;192:589-593. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24801058>.

236. Huber H, Hodolic M, Stelzmuller I, et al. Malignant disease as an incidental finding at (1)(8)F-FDG-PET/CT scanning in patients with granulomatous lung disease. *Nucl Med Commun* 2015;36:430-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25646704>.

237. Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, et al. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2008;49:179-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199626>.

238. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax* 2011;66:315-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21169285>.

239. Ohno Y, Koyama H, Matsumoto K, et al. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology* 2011;258:599-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21273522>.

240. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013;369:910-919. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004118>.

241. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005;128:2490-2496. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236914>.

242. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest* 2013;143:825-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460160>.

243. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:108S-130S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873164>.

244. Madsen PH, Holdgaard PC, Christensen JB, Hoilund-Carlsen PF. Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2084-2097. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27164899>.

245. Al-Ameri A, Malhotra P, Thygesen H, et al. Risk of malignancy in pulmonary nodules: A validation study of four prediction models. *Lung Cancer* 2015;89:27-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25864782>.

246. Liu X, Liang M, Wang Y, et al. The outcome differences of CT screening for lung cancer pre and post following an algorithm in Zhuhai, China. *Lung Cancer* 2011;73:230-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168238>.

247. New York Early Lung Cancer Action Project I. CT Screening for lung cancer: diagnoses resulting from the New York Early Lung Cancer Action Project. *Radiology* 2007;243:239-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392256>.

248. Ray CE, Jr., English B, Funaki BS, et al. ACR appropriateness criteria(R) radiologic management of thoracic nodules and masses. *J Am Coll Radiol* 2012;9:13-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221631>.

249. Ray CE, Jr., Mohammed TL. Review of ACR Appropriateness Criteria(R) Radiologic Management of Thoracic Nodules and Masses. J Thorac Imaging 2012;27:W85-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847592>.

250. Eisenberg RL, Bankier AA, Boiselle PM. Compliance with Fleischner Society guidelines for management of small lung nodules: a survey of 834 radiologists. Radiology 2010;255:218-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308458>.

251. Gierada DS, Pinsky P, Nath H, et al. Projected outcomes using different nodule sizes to define a positive CT lung cancer screening examination. J Natl Cancer Inst 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326638>.

252. Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Smith JP. CT screening for lung cancer: Alternative definitions of positive test result based on the National Lung Screening Trial and International Early Lung Cancer Action Program databases. Radiology 2014;273:591-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24955929>.

253. Wood DE, Kazerooni E, Baum SL, et al. Lung cancer screening, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2015;13:23-34; quiz 34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583767>.

254. Kazerooni EA, Armstrong MR, Amorosa JK, et al. ACR CT accreditation program and the lung cancer screening program designation. J Am Coll Radiol 2015;12:38-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25455196>.

255. Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, et al. Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. Ann Intern Med 2013;158:246-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23420233>.

256. Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, et al. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable?

Radiology 2004;231:453-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128990>.

257. Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH, et al. Perifissural nodules seen at CT screening for lung cancer. Radiology 2010;254:949-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177105>.

258. de Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. Radiology 2012;265:611-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929331>.

259. Hanaoka T, Sone S, Takayama F, et al. Presence of local pleural adhesion in CT screening-detected small nodule in the lung periphery suggests noncancerous, inflammatory nature of the lesion. Clin Imaging 2007;31:385-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996600>.

260. Xu DM, van der Zaag-Loonen HJ, Oudkerk M, et al. Smooth or attached solid indeterminate nodules detected at baseline CT screening in the NELSON study: cancer risk during 1 year of follow-up. Radiology 2009;250:264-272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984780>.

261. Heuvelmans MA, Oudkerk M, de Bock GH, et al. Optimisation of volume-doubling time cutoff for fast-growing lung nodules in CT lung cancer screening reduces false-positive referrals. Eur Radiol 2013;23:1836-1845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23508275>.

262. Rampinelli C, Origgi D, Bellomi M. Low-dose CT: technique, reading methods and image interpretation. Cancer Imaging 2013;12:548-556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23400217>.

263. Bankier AA, Tack D. Dose reduction strategies for thoracic multidetector computed tomography: background, current issues, and

recommendations. J Thorac Imaging 2010;25:278-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042066>.

264. Lee TY, Chhem RK. Impact of new technologies on dose reduction in CT. Eur J Radiol 2010;76:28-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643522>.

265. Pontana F, Pagniez J, Flohr T, et al. Chest computed tomography using iterative reconstruction vs filtered back projection (Part 1): Evaluation of image noise reduction in 32 patients. Eur Radiol 2011;21:627-635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21053003>.

266. Pontana F, Duhamel A, Pagniez J, et al. Chest computed tomography using iterative reconstruction vs filtered back projection (Part 2): image quality of low-dose CT examinations in 80 patients. Eur Radiol 2011;21:636-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21080171>.

267. Christner JA, Kofler JM, McCollough CH. Estimating effective dose for CT using dose-length product compared with using organ doses: consequences of adopting International Commission on Radiological Protection publication 103 or dual-energy scanning. AJR Am J Roentgenol 2010;194:881-889. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308486>.

268. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e369S-399S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649447>.

269. Kim H, Park CM, Koh JM, et al. Pulmonary subsolid nodules: what radiologists need to know about the imaging features and management strategy. Diagn Interv Radiol 2014;20:47-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100062>.

270. Detterbeck FC. Overdiagnosis during lung cancer screening: is it an overemphasised, underappreciated, or tangential issue? Thorax 2014;69:407-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24646660>.

271. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. BMJ 2017;356:j347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28179230>.

272. Wiener RS. Balancing the benefits and harms of low-dose computed tomography screening for lung cancer: Medicare's options for coverage. Ann Intern Med 2014;161:445-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957566>.

273. Ettinger DS. Lung cancer screening: has its time come? Oncology (Williston Park) 2014;28:342, 448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004646>.

274. Braillon A. Bronchioalveolar lung cancer: screening and overdiagnosis. J Clin Oncol 2014;32:3575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225426>.

275. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA. Reply to A. Braillon. J Clin Oncol 2014;32:3575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225428>.

276. Brawley OW, Flanagan EL. Low-dose spiral CT screening and evaluation of the solitary pulmonary nodule. Oncology (Williston Park) 2014;28:441-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004661>.

277. Ma J, Ward EM, Smith R, Jemal A. Annual number of lung cancer deaths potentially avertable by screening in the United States. Cancer 2013;119:1381-1385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440730>.

278. Morgan L, Choi H, Reid M, et al. The frequency of incidental findings and subsequent evaluation in low-dose CT scans for lung cancer screening. Ann Am Thorac Soc 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421812>.

279. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762336>.

280. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2:593-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607114>.

281. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.

282. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. AJCC Staging Manual, 8th ed: Springer International Publishing; 2017:1-1024.

283. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017;67:138-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28140453>.

284. Flieder DB, Vazquez M, Carter D, et al. Pathologic findings of lung tumors diagnosed on baseline CT screening. Am J Surg Pathol 2006;30:606-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699315>.

285. Hall FM. Identification, biopsy, and treatment of poorly understood premalignant, in situ, and indolent low-grade cancers: are we becoming victims of our own success? Radiology

2010;254:655-659. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177083>.

286. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. Chest 2007;132:193-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505036>.

287. McGarry RC, Song G, des Rosiers P, Timmerman R. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. Chest 2002;121:1155-1158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948046>.

288. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA 2007;297:953-961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341709>.

289. Carter D, Vazquez M, Flieder DB, et al. Comparison of pathologic findings of baseline and annual repeat cancers diagnosed on CT screening. Lung Cancer 2007;56:193-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239983>.

290. Yankellevitz DF, Smith JP. Understanding the core result of the National Lung Screening Trial. N Engl J Med 2013;368:1460-1461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574139>.

291. Foy M, Yip R, Chen X, et al. Modeling the mortality reduction due to computed tomography screening for lung cancer. Cancer 2011;117:2703-2708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21656748>.

292. Tabar L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology 2011;260:658-663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21712474>.

293. Bach PB, Gould MK. When the average applies to no one: personalized decision making about potential benefits of lung cancer

screening. Ann Intern Med 2012;157:571-573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893040>.

294. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. Eur J Cancer Prev 2012;21:308-315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465911>.

295. Gareen IF, Duan F, Greco EM, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. Cancer 2014;120:3401-3409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25065710>.

296. Mets OM, de Jong PA, Prokop M. Computed tomographic screening for lung cancer: an opportunity to evaluate other diseases. JAMA 2012;308:1433-1434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047354>.

297. Mets OM, Buckens CF, Zanen P, et al. Identification of chronic obstructive pulmonary disease in lung cancer screening computed tomographic scans. JAMA 2011;306:1775-1781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22028353>.

298. Jacobs PC, Gondrie MJ, Mali WP, et al. Unrequested information from routine diagnostic chest CT predicts future cardiovascular events. Eur Radiol 2011;21:1577-1585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21603881>.

299. Sekikawa A, Curb JD, Edmundowicz D, et al. Coronary artery calcification by computed tomography in epidemiologic research and cardiovascular disease prevention. J Epidemiol 2012;22:188-198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22485011>.

300. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc 2008;83:584-594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452692>.

301. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. N Engl J Med 2004;350:379-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736930>.

302. Manser R, Wright G, Hart D, et al. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD004699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674959>.

303. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA 2010;303:1070-1076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233825>.

304. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 2009;374:379-386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>.

305. Crestanello JA, Allen MS, Jett JR, et al. Thoracic surgical operations in patients enrolled in a computed tomographic screening trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;128:254-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15282462>.

306. Grannis FW. Can we avert the need for pneumonectomy by screening for lung cancer? Eur J Cardiothorac Surg 2004;25:296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747135>.

307. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999;354:99-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408484>.

308. Sone S, Nakayama T, Honda T, et al. Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. Lung

Cancer 2007;58:329-341. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675180>.

309. Flores RM, Park BJ, Dycoco J, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:11-18. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577048>.

310. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. Ann Thorac Surg 2008;86:2008-2016; discussion 2016-2008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022040>.

311. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K, et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: a meta-analysis and systematic review of controlled trials. Innovations (Phila) 2007;2:261-292. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437196>.

312. Detterbeck F. Thoracoscopic versus open lobectomy debate: the pro argument. Thorac Surg Sci 2009;6:Doc04. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289905>.

313. Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:1120-1128. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661665>.

314. Senan S, Palma DA, Lagerwaard FJ. Stereotactic ablative radiotherapy for stage I NSCLC: Recent advances and controversies. J Thorac Dis 2011;3:189-196. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22263087>.

315. Guckenberger M. What is the current status of Stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer? J Thorac Dis

2011;3:147-149. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22263080>.

316. Anderson CM, Yip R, Henschke CI, et al. Smoking cessation and relapse during a lung cancer screening program. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:3476-3483. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959698>.

317. Clark MA, Gorelick JJ, Sicks JD, et al. The relations between false positive and negative screens and smoking cessation and relapse in the National Lung Screening Trial: implications for public health. Nicotine Tob Res 2016;18:17-24. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25746779>.

318. Park ER, Gareen IF, Jain A, et al. Examining whether lung screening changes risk perceptions: National Lung Screening Trial participants at 1-year follow-up. Cancer 2013;119:1306-1313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280348>.

319. Slatore CG, Baumann C, Pappas M, Humphrey LL. Smoking behaviors among patients receiving computed tomography for lung cancer screening. Systematic review in support of the U.S. preventive services task force. Ann Am Thorac Soc 2014;11:619-627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701999>.

320. Townsend CO, Clark MM, Jett JR, et al. Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening. Cancer 2005;103:2154-2162. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825210>.

321. Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J, et al. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). Thorax 2009;64:388-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052048>.

322. Borondy Kitts AK, McKee AB, Regis SM, et al. Smoking cessation results in a clinical lung cancer screening program. J Thorac Dis

2016;8:S481-487. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27606076>.

323. Sitas F, Weber MF, Egger S, et al. Smoking cessation after cancer. J Clin Oncol 2014;32:3593-3595. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267760>.

324. Taylor KL, Cox LS, Zincke N, et al. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. Lung Cancer 2007;56:125-134. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196298>.

325. Leone FT, Evers-Casey S, Toll BA, Vachani A. Treatment of tobacco use in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e61S-77S. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649454>.

326. Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment. Oncology 2010;78:289-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699622>.

327. Hays JT, McFadden DD, Ebbert JO. Pharmacologic agents for tobacco dependence treatment: 2011 update. Curr Atheroscler Rep 2012;14:85-92. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22002681>.

328. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). Br J Cancer 2010;102:27-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935789>.

329. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, et al. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. Eur Respir J 2011;38:154-161. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148229>.

330. Brain K, Lifford KJ, Carter B, et al. Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial. Thorax 2016;71:996-1005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471048>.

331. Bunge EM, van den Bergh KAM, Essink-Bot M-L, et al. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. Lung Cancer 2008;62:385-390. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468717>.

332. Silvestri GA. Screening for lung cancer: it works, but does it really work? Ann Intern Med 2011;155:537-539. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893614>.

333. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, et al. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. Ann Intern Med 2010;152:505-512, W176-580. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404381>.

334. Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. Radiology 2002;222:773-781. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867800>.

335. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. Lung Cancer 2005;47:9-15. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15603850>.

336. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology 1996;201:798-802. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8939234>.

337. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung

biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. Ann Intern Med 2011;155:137-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810706>.

338. Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Miettinen OS. Computed tomography screening for lung cancer: prospects of surviving competing causes of death. Clin Lung Cancer 2006;7:323-325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16640803>.

339. McCunney RJ, Li J. Radiation risks in lung cancer screening programs: a comparison with nuclear industry workers and atomic bomb survivors. Chest 2014;145:618-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24590022>.

340. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, et al. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. N Engl J Med 2001;345:181-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463014>.

341. Silvestri GA, Handy J, Lackland D, et al. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. Chest 1998;114:675-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743149>.

342. Stephan F, Boucheseiche S, Hollande J, et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. Chest 2000;118:1263-1270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083673>.

343. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet 1998;351:1242-1245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643744>.

344. Li F, Sone S, Abe H, et al. Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathologic, and imaging findings. Radiology 2002;225:673-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461245>.

345. Armato SG, 3rd, Li F, Giger ML, et al. Lung cancer: performance of automated lung nodule detection applied to cancers missed in a CT screening program. Radiology 2002;225:685-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461246>.

346. DeVita VT, Jr., Young RC, Canellos GP. Combination versus single agent chemotherapy: a review of the basis for selection of drug treatment of cancer. Cancer 1975;35:98-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/162854>.

347. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. N Engl J Med 1995;333:1757-1763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7491141>.

348. Patz EF, Black WC, Goodman PC. CT screening for lung cancer: not ready for routine practice. Radiology 2001;221:587-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11719648>.

349. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. Mod Pathol 2011;24:653-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252858>.

350. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, et al. Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. J Thorac Oncol 2011;6:1496-1504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642859>.

351. Jett JR, Midthun DE. Commentary: CT screening for lung cancer--caveat emptor. Oncologist 2008;13:439-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448559>.

352. Bach PB. Reduced lung-cancer mortality with CT screening. N Engl J Med 2011;365:2036; author reply 2037-2038. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22111730>.

353. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Bunge EM, et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). Cancer 2008;113:396-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484588>.

354. Gierada DS, Pinsky PF, Duan F, et al. Interval lung cancer after a negative CT screening examination: CT findings and outcomes in National Lung Screening Trial participants. Eur Radiol 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050695>.

355. Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. Ann Fam Med 2009;7:212-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433838>.

356. Sistrom CL, Dreyer KJ, Dang PP, et al. Recommendations for additional imaging in radiology reports: multifactorial analysis of 5.9 million examinations. Radiology 2009;253:453-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710005>.

357. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. J Am Coll Radiol 2010;7:754-773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20889105>.

358. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. AJR Am J Roentgenol 2011;197:1165-1169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22021510>.

359. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. Radiology

2004;231:440-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128988>.

360. Frank L, Christodoulou E, Kazerooni EA. Radiation risk of lung cancer screening. Semin Respir Crit Care Med 2013;34:738-747. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258564>.

361. Mascalchi M, Belli G, Zappa M, et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. AJR Am J Roentgenol 2006;187:421-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16861547>.

362. Goulart BH, Bensink ME, Mummy DG, Ramsey SD. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:267-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308519>.

363. Centers for Disease C, Prevention. Vital signs: current cigarette smoking among adults aged ≥18 years--United States, 2005-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1207-1212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900875>.

364. Mauchley DC, Mitchell JD. Current estimate of costs of lung cancer screening in the United States. Thorac Surg Clin 2015;25:205-215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25901564>.

365. Schweigert M, Dubecz A, Beron M, et al. Pulmonary infections imitating lung cancer: clinical presentation and therapeutical approach. Ir J Med Sci 2013;182:73-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592566>.

366. Jacobs PC, Gondrie MJ, van der Graaf Y, et al. Coronary artery calcium can predict all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose CT screening for lung cancer. AJR Am J Roentgenol 2012;198:505-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357989>.

367. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2014;371:1793-1802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372087>.

368. Duke SL, Eisen T. Finding needles in a haystack: annual low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality in a high-risk group. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1833-1836. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22117150>.

369. Puggina A, Broumas A, Ricciardi W, Boccia S. Cost-effectiveness of screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic literature review. *Eur J Public Health* 2016;26:168-175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26370440>.

370. Lafata JE, Simpkins J, Lamerato L, et al. The economic impact of false-positive cancer screens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:2126-2132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598770>.

371. 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;124:614-621. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907551>.

372. Chirikos TN, Hazelton T, Tockman M, Clark R. Screening for lung cancer with CT: a preliminary cost-effectiveness analysis. *Chest* 2002;121:1507-1514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006436>.

373. Lillie SE, Fu SS, Fabbrini AE, et al. What factors do patients consider most important in making lung cancer screening decisions? Findings from a demonstration project conducted in the Veterans Health Administration. *Lung Cancer* 2017;104:38-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212998>.

374. Woloshin S, Schwartz LM, Black WC, Kramer BS. Cancer screening campaigns--getting past uninformative persuasion. *N Engl J Med* 2012;367:1677-1679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23113476>.

375. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2017;67:100-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28170086>.

376. Tammemagi MC, Berg CD, Riley TL, et al. Impact of lung cancer screening results on smoking cessation. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872540>.