

Akciğer Kanseri Taraması: Radyoloji

Uğur Topal

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZET

Akciğer Kanseri Taraması: Radyoloji

Akciğer kanseri, birçok ülkede, kanserden ölümlerde ilk sırada yer alır. Tanı evresi, akciğer kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir. Erken evre kanserlerde prognoz daha iyidir. Birçok kanserde erken tanı tarama programlarıyla mümkün olmaktadır. Akciğer kanserinin erken tanınması için göğüs grafileri, balgam sitolojisi gibi yöntemlerle 1970'li yıllardan beri çeşitli projeler yürütülmüştür. Ancak kullanılan yöntemlerin kanserden ölüm hızını düşürmediği görülerek yararlı olmadığı kanısına varılmıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle spiral teknik, nodüllerin yakalanmasında göğüs röntgenogramlarından (GR) daha üstündür. Birçok ülkede düşük doz spiral BT ile tarama çalışmaları yapılmaktadır. Bu yazıda, akciğer kanseri taramasında radyoloji açısından son dönemdeki gelişmelerden söz edilmektedir.

Anahtar sözcükler: Akciğer, kanser, tarama, BT

Geliş tarihi: 07.08.2006

Kabul tarihi: 28.11.2006

ABSTRACT

Lung Cancer Screening: Radiology

Lung cancer is leading cause of cancer deaths in most countries. The most important prognostic factor in lung cancer is the stage of the disease at the time of diagnosis, and prognosis is favorable in early stages. Early diagnosis is possible with screening programs in many types of malignant diseases. In 1970's, a number of investigations for screening for lung cancer via chest radiography and sputum cytology were conducted. However, screening was not found beneficial on lung cancer mortality. Computed tomography (CT), spiral CT in particular, is superior to chest radiography for detecting pulmonary nodules. There are on-going projects of screening for lung cancer by low dose spiral CT in many countries. Recent advances in lung cancer screening from the radiology point of view is discussed and reviewed.

Keywords: Lung cancer, screening, CT

Received: 07.08.2006

Accepted: 28.11.2006

GİRİŞ

Akciğer kanserinden ölümler, kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer alır. Tanı konduğunda genellikle hastalık ileri evrede olduğu için beş yıllık sağ kalım beklentisi %20'nin altındadır [1]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 2003 yılı kanser istatistiklerine göre, 1974-1976 ve 1992-1998 yılları verileri karşılaştırıldığında meme, kolorektal ve prostat kanserlerinin beş yıllık sağ kalım oranlarında iyileşme sağlanırken akciğer kanserinde belirgin bir değişiklik olmamıştır [1].

Akciğer kanserlerinde prognozu belirleyen önemli faktörlerden biri tanı evresidir. Beş yıllık sağ kalım evre I tümörlerde %68-82 arasında değişmekte, 1cm'in altındaki tümörlerde bu oran %93'e yükselmektedir [2]. Erken tanı genellikle tarama programları ile mümkün olur. Bir tarama programının başarıya ulaştığının göstergesi aranan hastalıktan ölümlerin azaltılmasıdır. Başarıya ulaşmış bir tarama programının en iyi örneği meme kanseri taramasıdır. Gelişmiş ülkelerde 1970'lerden beri düzenli olarak yapılan mamografi taramasıyla meme kanserinden ölümler %30 oranında azaltılmıştır.

Göğüs Röntgenogramları ile Tarama

Akciğer kanserinde tarama programları uzun süreden beri gündemdedir. 1960'larda Çekoslovakya, Doğu Alman-

ya ve ABD'de, göğüs röntgenogramları (GR) ve balgam sitolojisi ile tarama projeleri oluşturulmuştur. ABD'deki proje çok merkezlidir ancak üzerinde en çok tartışılanı Mayo Akciğer Projesi (MAP) olmuştur [3,4]. MAP'da, olgular kontrol ve tarama grubu olarak iki kola ayrılmıştır. Tarama grubundakiler, yılda üç kez GR ve balgam sitolojisi, kontrol grubu ise yılda bir kez GR ve balgam sitolojisi ile 6 yıl boyunca takip edilmiştir. Tarama grubunda daha fazla kanser saptanmış ve sağ kalımın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak her iki grupta da kanserden ölüm oranları aynı bulunmuştur. Çekoslovakya ve Doğu Alman projelerinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir [5]. Bu çalışmalar sonucunda GR ile taramanın kanserden ölüm oranını etkilemediğine ve GR'lerin tarama için yararlı bir yöntem olmadığına karar verilmiştir. 2000 yılında MAP'ın uzun dönem takip sonuçları tekrar değerlendirilmiştir [4]. Tarama grubunda daha fazla kanser yakalanmasına ve sağ kalımın artmış gibi görünmesine karşın ölüm oranının değişmemesinin gereksiz tanıya ('overdiagnosis') bağlı olabileceği belirtilmektedir [6]. Gereksiz tanı, ölüme yol açmayacak bir patolojinin tarama sırasında yakalanmasıdır. Gereksiz tanı, tarama testinin duyarlılığını, özgüllüğünü ve pozitif prediktif değerini arttırır. Sonuçta sağ kalım oranı yükselir ancak ölüm oranı değişmez. Mayo projesinde de ölüme neden olmayacak, düşük greydlı, yavaş büyüyen kanserlerin yakalandığı be-

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Uğur Topal, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Bursa-Türkiye, Tel: +90 224 4428845, Faks: +90 224 4428142, e-posta: utopal@uludag.edu.tr

lirilmektedir. Otuz yıllık bir otopsi serisinde, başka nedenlerle ölenlerin 1/6'sında asemptomatik akciğer kanseri saptanması da bu düşüncüyü desteklemektedir. Aynı seride, erkeklerin %1'inde asemptomatik, cerrahi olarak çıkartılabilecek akciğer kanseri saptanmıştır [6].

Mayo projesinde sağ kalım ile ölüm oranları arasındaki çelişkili durum, gereksiz tanı dışında *ön- zaman etkisine* ('lead time bias') de bağlı olabilir [5]. Ön-zaman etkisi, kanserin daha erken yakalandığını (sağ kalımın daha uzun olduğunu) ancak sonuçta ölüm zamanının değişmediğini gösterir.

Tarama testi olarak kullanılan GR'lerin bazı sınırlamaları vardır. Önemli sınırlamalardan biri GR'lerin iyi bir dedektör olmamasıdır. GR'lerle saptanabilecek en küçük lezyonun periferik yerleşimli 1cm boyutunda lezyonlar olduğu gösterilmiştir [7]. Ancak tarama çalışmalarında saptanan lezyonların boyutları 2-2,5cm arasında değişmektedir. Üstelik röntgenogramlar geriye dönük yeniden değerlendirildiğinde lezyonların %58-90'ının var olduğu görülmüştür [7]. Ayrıca bazı periferik yerleşimli tümörlerin dansitelevinin az olması, yakalanmasını geciktirmektedir. GR'lerin diğer bir sınırlaması da anatomik oluşumların üst üste gelecek yalancı görünümlere yol açabilmesidir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile tarama

Akciğerlerin incelenmesinde ikinci sıklıkla kullanılan radyolojik yöntem BT'dir. BT, metastaz araştırmasında en duyarlı yöntem olarak bilinmektedir. Spiral BT ile 5mm'nin altında nodüllerin gösterilebilmesi, BT'nin kanser taramasında kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. Ancak BT'nin GR'lere göre bazı dezavantajları vardır. Bunlardan en önemlisi radyasyon riskidir. Standart arka-ön GR ile 20mrad (0.2 mGy), yan GR ile 50 mrad (0.5 mGy) radyasyona maruz kalınmaktadır [8]. Konvansiyonel BT'de 3630 mrad (36.3mGy), yüksek çözünürlüklü BT'de 440 mrad (4.4mGy), spiral BT'de ise konvansiyonel BT'ye eşit radyasyon alındığı belirtilmektedir [9,10]. Toraks BT inceleme alanında yer alan meme dokusu radyasyona duyarlıdır. Bir toraks BT ile meme tarafından 2-5 rad radyasyon abzorbe edilmektedir [11]. Bu dozun 10- 25 tane iki taraflı mamografi ve 100'den fazla GR'den abzorbe edilen doza eşit olduğu belirtilmektedir [11]. Atom bombasından sonra sağ kalanlardan elde edilen verilere göre, 35 yaşın altında bir kadında 1 rad (10 mGy) meme dozunun meme kanseri riskini normal popülasyondaki riske göre rölatif olarak %13.6 oranında arttırdığı belirtilmektedir [11]. Bir çalışmada, 26 yıl takip edilen skolyotik hastaların adölesan döneminde yaklaşık 13 rad'lık meme dozu aldığı hesaplanmıştır. Risk hesaplamalarına göre, aynı grupta 6 kanser olgusu beklenirken 11 olguda meme kanseri saptanmıştır [11].

BT'de radyasyonun azaltılması için bazı çalışmalar yapılmıştır [8,9,12,13]. Rutin toraks BT incelemesinde 120-140 kV (kilovolt) ve 200-533 mAs (miliampersaniye) kullanılmaktadır. mAs düşürülerek mediastende ve parenkimde kabul edilebilir kalitede görüntüler elde edilebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [8,9,12-14]. Örneğin 70mAs'ta, 3600 mrad radyasyon dozu, 1260 mrad'a düşmektedir [9]. Pediatrik olgularda rutin olarak kullanılan düşük doz BT uygulaması akciğer kanseri taramasında da kullanılabilir. Düşük doz spiral BT (DDSBT) ile yapılan çalışmalarda, 30mA ile 200mA arasında nodül saptama açısından fark olmadığı görülmüştür [12,13,15]. Tarama projelerinde 40 ile 50mA arasında değişen dozlar kullanılmaktadır [8,14-17].

BT'de kaliteden ödün vermeden dozun düşürülebilmesinin gösterilmesi ile bir çok merkezde tarama projeleri başlatılmıştır. Bu projelerden biri, Japonya'da 1975'ten beri GR ile devam eden Anti-Lung Cancer Association (ALCA) çalışmasıdır [16]. Çalışmaya 1993'ten sonra DDSBT eklenmiş ve ilk taramada 1369 kişide, 14'ü evre 1, toplam 15 kanser yakalanmıştır. GR ile kanserlerden yalnızca 4'ü saptanabilmiştir. Kanserlerin ortalama boyutu 17mm'dir. ALCA'nın 1998'deki sonuçlarına göre, 9993 incelemede toplam 31 kanser yakalanmıştır. Kanserlerin %92'si evre 1'dir [16]. Japonya'da yapılan başka bir çalışmada, mobil spiral BT ile 5483 kişi taranmış ve 19 kanser (%0.41) yakalanmıştır. GR ile kanser saptama oranı ise %0.03'tür [7].

DDSBT ile yapılan tarama projelerinden biri, 1999 yılında ilk sonuçları yayınlanan NewYork Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) çalışmasıdır [18]. Bu projede, 10 paket-yıldan fazla sigara içmiş, 60 yaşın üzerinde 1000 kişi taranmış ve ilk taramada 233 kişide (%23) kalsifiye olmayan nodül saptanmıştır. Nodüllerden 27'si (%2.7) kanser tanısı almıştır. Kanserlerin 23'ü evre 1, 26'sı da rezektabl kanserdir. Proje daha sonra ABD'de ve dünyada bir çok merkezi kapsayacak şekilde genişletilmiştir (I-ELCAP; International ELCAP). 2004 yılı sonuna kadar yüksek riskli 25.000 kişi taranmış ve 382 kanser saptanmıştır [19]. Kanserlerin büyük çoğunluğu evre I kanserdir.

Almanya'da 1995-1999 yılları arasında yapılan başka bir çalışmada, 817 kişide DDSBT ile %1.3 oranında kanser saptanmıştır [20]. Saptanan lezyonların bir kısmı benign olduğu için benign biyopsi oranı %20 olarak belirtilmiştir.

2005 yılında 5 yıllık sonuçları yayınlanan Mayo Clinic'in çalışmasında, yüksek risk grubunda 1520 kişiye 5 kez yıllık DDSBT incelemesi yapılmıştır [21]. 1520 olgudan 1118'unda (%74) 3356 kalsifik olmayan nodül saptanmış, bunlardan 68'i malign tanı almıştır. İlk tarama BT'sinde 31 (prevalans), daha sonrakilerde 34 (insidans) kanser saptanmıştır. Üç olguda da taramalar arasında

septomatik kanser saptanmıştır. Ortalama kanser çapı 14.4 mm'dir. Yakalanan kanserlerden 17'si (%61) evre I kanserdir. Ancak aynı merkezin 2003 yılında yayınladıkları sonuçlar ve MAP ile karşılaştırıldığında erken evrede yakalanan kanser oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir [21,22].

Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da yapılan bir çok çalışmanın sonunda, BT ile tarama sonucu yakalanan kanserlerin çoğunluğunun evre I tedavi edilebilir kanserler olması, BT taramasının sonunda mortalite oranını düşüreceği varsayılmaktadır. Bu varsayımın doğruluğu veya yanlışlığı uzun süre sonra görülecektir ancak Amerikan koruyucu hizmetler geçici işbirliği (U.S.Preventive Services Task Force), daha önce taramayı önermezken bu sonuçlarla olumlu veya olumsuz yorum yapmaktan kaçınmaktadır [19].

DDSBT taraması ile ortaya çıkan sorunlar

BT taramalarında en önemli sorun radyasyon riskidir. Tarama programlarında BT incelemesi yalnızca bir kez yapılmayacaktır. Programa katılan kişiler her sene BT incelemesi yaptırılacaklardır. Üstelik şüpheli bir lezyon saptandığında 3-6 aylık aralarla yapılan BT incelemeleriyle takip edileceklerdir. 100.000 kişilik bir popülasyona tarama yapıldığında, 15-20 yıl içerisinde, radyasyona bağlı kadınlarda 6, erkeklerde 3 yeni kanser gelişeceği tahmin edilmektedir [20]. Radyasyonun yol açtığı kanser riskleri aynı zamanda arka plandaki kanser riskini çoğaltıcı şekildedir. Örneğin, sigara içicilerde zaten kanser riski yüksektir. Radyasyon bu riski daha da artırmaktadır. Üstelik radyasyona bağlı kanserler genellikle genç yaşta maruz kalınan radyasyonla artmaktayken akciğer kanseri için bu durum tam tersidir. Bir DDBT ile akciğerin maruz kaldığı radyasyon 2.5-9 mGy iken bu doz 10 kez BT yapıldığında 25-90 mGy'e yükselecektir ki atom bombasından kurtulanlarda yapılan çalışmalar alınan dozun 5-100mSv (miliSievert) olduğu hesaplanmıştır [23]. ABD'de sigara içen ve içmiş 50-75 yaş arası 36 milyon kişinin olduğu ve bunlara 25 yıl tarama yapılırsa var olan riskin % 1.8 (%95 CI: %0.5-%5.5) oranında artacağı ve radyasyona bağlı 36.000 yeni kanser vakası ortaya çıkacağı varsayılmaktadır. Eğer olası artışın en üst oranı %5.5 alınırsa, taramadan yarar elde edilebilmesi için mortalite oranındaki azalmanın %5'den fazla olduğunun gösterilmesi gerekmektedir [23].

DDSBT ile taramanın yol açacağı diğer bir sorun da gereksiz tanı ('overdiagnosis') oranının artmasıdır. Tarama projelerinde erken saptanan tümörlerin %60'ının adenokarsinom olması, taramayla daha çok düşük greydlı, ölümcül olmayan kanserlerin yakalandığını düşündürmektedir [21,22]. Ancak tarama ile saptanmış kanserlerin biyokimyasal gen özellikleri eşleştirilmiş kontrol gruplarında semp-

tomatik kanserlerle karşılaştırıldığında benzer özellikler taşıdıkları görülmüştür [19].

Tarama BT incelemelerinde kontrast madde kullanılmadığı için santral tümörlerin gözden kaçabileceği ve çok hızlı büyüyen tümörlerin de taramalar arasında ortaya çıkabileceği belirtilmektedir.

BT tarama ile birçok benign nodül saptanması, birçok ek incelemeye veya invaziv girişimlere yol açacaktır. Mayo Clinic'in çalışmasında, olguların yaklaşık %70'inde kalsifiye olmayan nodül saptanmıştır. Bu çalışmada yalancı-pozitiflik tüm nodüllerde %96, >4mm nodüllerde %92.9 olarak bildirilmiştir [22]. Buna karşılık I-ELCAP çalışmasında, ilk tarama BT'sinde kalsifiye olmayan nodül saptanan ve ileri inceleme gerektiren olgu oranı %23 olarak belirtilmektedir [19]. Yalancı-pozitiflik oranları arasındaki büyük farklılık endemik fungal enfeksiyonun yaygınlığı ve Mayo çalışmasında çok-kesitli BT'nin kullanılması olarak belirtilmiştir. Yalancı pozitifliği, dolayısıyla gereksiz takip BT ve invaziv girişimleri azaltmak için takip protokollerinin geliştirilmesi önerilmektedir. ABD'de 2001 yılında, Toraks Radyolojisi Derneği'nin konsensus toplantısı sonucu, tipik malign (spiküler) ve tipik benign (kalsifik) olmayan "indetermine" (solid, düzgün kenarlı, hava bronkogramı içermeyen) nodüllere yönelik bir takip protokolü önerilmiştir [24]:

- <5 mm nodüller (malignite olasılığı %1): 3., ve/veya 6.,12. ve 24. aylarda yüksek çözünürlüklü BT. Eğer takip sırasında büyürse biyopsi yapılmalı veya çıkartılmalı.
- 5-10 mm nodüller (malignite olasılığı %25-30): 3., ve/veya 6.,12. ve 24. aylarda yüksek çözünürlüklü BT. Eğer takip sırasında büyürse biyopsi yapılmalı veya çıkartılmalı.
- >10 mm nodüller (malignite olasılığı %30-80): Biyopsi düşünülmeli.

ELCAP çalışmasının erken dönem sonuçlarına göre lezyon(lar)ın boyutu, boyut değişikliği, sayısı, dansite özellikleri ve hastaların yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, meslek, granülatöz hastalık öyküsü gibi özellikleri de göz önüne alınarak değişik takip protokolleri de önerilmiştir [25,26]. Protokole göre, 5 milimetreden küçük nodüllerde ve 5-9 mm solid olmayan nodüllerde malignite riski çok düşük olduğu için 1 yıl sonra BT ile kontrol edilebilir. 5-9 mm çapında yarı-solid veya solid nodüller, ve >10 mm nodüller orta derecede malignite riski taşıdıkları için 6 hafta sonra, boyut değişikliğini görmek için BT ile yeniden değerlendirilebilir. Bu arada hastaya nonspesifik antibiyoterapi uygulanabilir. Boyut değişikliği göstermeyen, antibiyoterapiyle parsiyel küçülme gösteren nodüller 3 ay sonra tekrar değerlendirilebilir. 6 ay içinde büyümeyen nodüller, malignite riski çok düşük olduğu için takip edilebilir [25,26]. Çapı 10 mm'den büyük nodüllerin değerlendirilmesinde pozit-

ron emisyon tomografisi (PET), kontrastlı BT incelemesi, veya biyopsi diğer seçenekler olarak kullanılabilir [25].

Tarama ile ortaya çıkan önemli sorunlardan biri de maliyettir. Amerika'da 45 yaşın üzerinde 45 milyon yüksek riskli kişi olduğu ve bunlara tarama yapılmasının yaklaşık 39 milyar dolara mal olacağı belirtilmektedir [2]. Bütün bu sorunların çözümü ve mortalite oranının nasıl etkileneceği uzun vadede sonuçlar ortaya çıktığında görülecektir. Amerika'da Ulusal Kanser Enstitüsü'nün sponsorluğunda bir proje (National Lung Cancer Screening Trial) başlatılmıştır [2]. Projede 55-74 yaş arası, yüksek risk grubunda 50.000 kişiye DDSBT ile tarama yapılması planlanmıştır. Katılanlara başlangıçta ve 2 yıl boyunca yıllık tarama BT incelemesi yapılacaktır. Sonuçlar mortalite oranı, maliyet-etkinlik, yaşam kalitesi açısından değerlendirilecektir.

Akciğer kanserinde taramanın çok popüler olması ve medyaya yansması bazı negatif etkileri de ortaya çıkarabilir. Tarama ile bütün kanserlerin yakalanabileceği yargısının sigara içmeyi özendirilebileceği de düşünülmektedir.

Sonuç olarak yeni teknolojik gelişmeler, erken tanıyı mümkün kılabilir. Ancak mortaliteye etkisi bilimsel olarak kanıtlanmadan kanser taramasından kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Jett JR, Midthun D. Screening for lung cancer: current status and future directions. *Chest* 2004;125:1588-628.
- CT screening for lung cancer: has the time come? *ACR Bulletin* 2000;56:14-7.
- Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB et al. Screening for lung cancer: A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991;67:1155-64.
- Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: in extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308-16.
- Eddy DM. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989;111:232-7.
- Black WC. Overdiagnosis: An underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Can Inst* 2000;92:1280-2.
- Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-5.
- Naidich DP, Marshall CH, Gribin C et al. Low-dose CT of the lungs: preliminary observations. *Radiology* 1990;175:729-31.
- Mayo JR, Jackman SA, Muller NL. High-resolution CT of the chest: Radiation dose. *AJR* 1993;160:479-81.
- Heiken JP, Brink JA, Vannier MW. Spiral (Helical) CT. *Radiology* 1993;189:647-56.
- Hopper KD, King SH, Lobell ME et al. The breast: In-plane X-ray protection during diagnostic thoracic CT-shielding with bismuth radioprotective garments. *Radiology* 1997;205:853-8.
- Zwirewich CV, Mayo JR, Müller NL. Low-dose high-resolution CT of lung parenchyma. *Radiology* 1991; 180: 413-7.
- Mayo JR, Hartman TE, Lee KS et al. CT of the chest: minimal tube current required for good image quality with the least radiation dose. *AJR* 1995;164: 603-7.
- Itoh S, Ikeda M, Arahata S et al. Lung cancer screening: minimum tube current required for helical CT. *Radiology* 2000; 215: 175-83.
- Gartenslager M, Schweden F, Gast K et al. Pulmonary nodules: detection with low-dose vs conventional-dose spiral CT. *Eur Radiol* 1998; 8: 609-14.
- 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.
- Mori K, Tominaga K, Hirose T et al. Utility of low-dose helical CT as a second step after plain chest radiography for mass screening for lung cancer. *J Thorac Imaging* 1997;12:173-80.
- 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.
- Ganti AK, Mulshine JL. Lung cancer screening. *The Oncologist* 2006; 11:481-7.
- 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: 773-81.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: Five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235:259-65.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
- Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004;231: 440-5.
- Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI et al. A consensus statement of the society of thoracic radiology. Screening for lung cancer with helical computed tomography. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 65-8.
- Libby DM, Smith JP, Altorki NK et al. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest* 2004; 125:1522-9.
- Libby DM, Wu N, Lee IJ et al. CT screening for lung cancer: The value of short-term follow-up. *Chest* 2006; 129:1039-42.