

Radiologe 2016 · 56:798–802
 DOI 10.1007/s00117-016-0152-4
 Online publiziert: 5. August 2016
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.



L. Beer · H. Prosch

Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Allgemeines Krankenhaus, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Bronchialkarzinomscreening – Risikostratifizierung

Wer soll gescreent werden?

Ein effektives Bronchialkarzinomscreening mithilfe der Niedrigdosiscomputertomographie (LDCT) kann Tumorfrühstadien detektieren und die Mortalität senken. Voraussetzung für ein effizientes Bronchialkarzinomscreening ist dessen Beschränkung auf Hochrisikopopulationen, da diese besonders von dem Screening profitieren. In den bisherigen Screeningstudien wurden lediglich Alter und Raucheranamnese als Einschlusskriterien herangezogen. Durch die Hinzunahme anderer Risikofaktoren wie vorbestehende Lungenerkrankungen, positive Familienanamnese eines Bronchialkarzinoms oder Übergewicht, kann die Screeningpopulation besser definiert und so die Mortalitätsreduktion erhöht und Kosteneffizienz des Bronchialkarzinomscreenings weiter gesteigert werden.

Hintergrund

Bronchialkarzinome werden bei beinahe 75 % aller Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert, in welchem die therapeutischen Möglichkeiten nur einen geringen Einfluss auf das Überleben haben und im Wesentlichen auf eine palliative Behandlung beschränkt sind. Eine gute Prognose bleibt nur jenen Patientinnen und Patienten vorbehalten, bei denen das Bronchialkarzinom in einem frühen Stadium detektiert und durch eine chirurgische Resektion oder Strahlentherapie kurativ behandelt werden kann. Die niedrige 5-Jahres-Überlebensrate des Bronchi-

alkarzinoms von 16 % [24] ist v. a. durch die späte Diagnosestellung erklärbar. Aus diesem Grund können bei einer Frühdiagnose durch gezieltes Screening Leben gerettet werden.

Spätestens seit der Veröffentlichung des amerikanischen National Lung Screening Trial (NLST) 2011 [17] steht das Bronchialkarzinomscreening im Mittelpunkt eines wissenschaftlichen und öffentlichen Diskurses. In dieser randomisierten Longitudinalstudie mit 3 Screeningzeitpunkten im Abstand von einem Jahr und über 50.000 eingeschlossenen Teilnehmern konnte nachgewiesen werden, dass bei starken Rauchern durch ein Niedrigdosis-CT-Screening im Vergleich zu Röntgenuntersuchungen eine Reduktion der Bronchialkarzinommortalität um 20 % möglich ist. In dieser

Studie mussten 320 Patienten gescreent werden, um innerhalb der Beobachtungszeit von 6,5 Jahren ein Leben zu retten.

Voraussetzung von Screeninguntersuchungen

Eine der Voraussetzung von Screeninguntersuchungen ist eine hohe Sensitivität der Screeningmethode, die meist mit einer niedrigen Spezifität einhergeht. Diese Voraussetzung erfüllt die CT im Bronchialkarzinomscreening, da die CT eine sehr hohe Sensitivität beim Nachweis kleiner Rundherde aufweist, die Spezifität ist allerdings gering. Die hohe Sensitivität und geringe Spezifität der CT hatten beim NLST die Folge, dass in den 3 Screeningrunden bei 39,1 % der

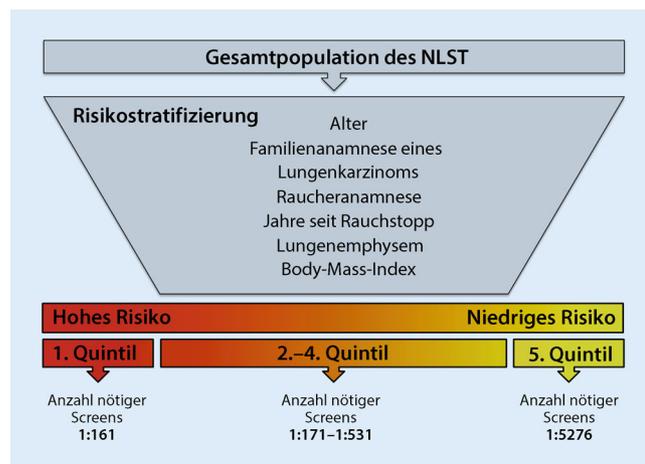


Abb. 1 ▲ Risikostratifizierung anhand der NLST-Daten (National Lung Screening Trial). Statistisch gesehen ist das Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu versterben, je höher, desto mehr Risikofaktoren vorliegen. Die Anzahl der zu screenenden Personen, um einen Todesfall des Bronchialkarzinoms zu verhindern, schwankt bei Niedrig- und Hochrisikopatienten zwischen 161 vs. 5276 Personen [11]

Tab. 1 Einschlusskriterien der Bronchialkarzinomscreeningstudien			
Studie	Alter (J)	Raucheranamnese/Risikomodell	Bronchialkarzinomdetektionsrate beim 1. Screening (%)
NELSON	50–75	≥15 Zigaretten/Tag für 25 J ≥10 Zigaretten für ≥30 J Rauchstopp vor maximal ≤10 J	0,9
LUSI	50–69	≥15 Zigaretten/Tag für 25 J ≥10 Zigaretten für ≥30 J Rauchstopp vor maximal ≤10 J	1,1
NLST	55–74	Packyears ≥30 Rauchstopp vor maximal ≤15 J	1,1
ITALUNG	55–69	Packyears ≥20 in den letzten 10 Jahren Rauchstopp vor maximal ≤10 J	1,5
DANTE	60–74 (nur männliche Probanden)	Packyears ≥20 in den letzten 10 Jahren Rauchstopp vor maximal ≤10 J	2,2
MILD	≥49	Packyears ≥20 in den letzten 10 Jahren Rauchstopp vor maximal ≤10 J	0,8
DLCST	50–70	Packyears ≥20 Bei ehemaligen Rauchern Rauchstopp über 50 J und maximal ≤10 J	0,8
UKLS	50–75	LLP _{v2}	1,7

NELSON Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial [29], *LUSI* Lung Tumor Screening and Intervention Trial [2], *NLST* National Lung Screening Trial [17], *ITALUNG* Italian Lung Project [13], *DANTE* Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Assays [20], *MILD* Multicentric Italian Lung Cancer Detection [19], *DLCST* Danish Lung Cancer Screening Trial [23], *UKLS* UK Lung Cancer Screening Trial [7], *LLP_{v2}* Liverpool Lung Projekt, J Jahre

Teilnehmer ein oder mehrere Rundherde gefunden wurden, von denen aber nur 3,6 % tatsächlich maligne waren [1]. Die meisten der gefundenen Rundherde konnten durch Verlaufsuntersuchungen weiter abgeklärt werden, bei nur einem geringen Anteil der Rundherde war schlussendlich eine Biopsie oder Resektion notwendig, um die Genese zu klären. Bei 0,33 % der weiterführenden diagnostischen Schritte entwickelten sich laut NLST-Studie schwerwiegende Komplikationen mit einer 60-Tages-Mortalität von 0,06 % [17].

Kosteneffektivität

Die Abklärung der im Screening gefundenen Rundherde ist nicht nur mit einem gewissen Risiko für die Patienten verbunden, sondern hat auch einen direkten Einfluss auf die Kosteneffizienz des Screenings. Das Ausmaß der dabei anfallenden Kosten hängt dabei wesentlich von der Zahl der positiven Screening-ergebnisse und der Art der weiterführenden Abklärung ab. In einer Kosten-

effektivitätsanalyse des NLST konnte gezeigt werden, dass die Kosten pro gewonnenem qualitätskorrigiertem Lebensjahr („quality adjusted life year“, QALY) bei etwa \$ 81.000 (5 %-Konfidenzintervall [CI] 52.000–186.000) liegen dürften. Im United Kingdom Lung Screening (UKLS) Trial lagen die QALY dagegen bei lediglich \$ 12.254 (CI 8022–18.193 [7]). Dieser große Unterschied kann zum größten Teil durch die höheren Kosten der Abklärung suspekter Läsionen in den USA im Vergleich zu Großbritannien erklärt werden.

In Zeiten immer enger werdender finanzieller Ressourcen muss beim Bronchialkarzinomscreening daher neben der medizinischen Effizienz auch auf die Kosteneffektivität geachtet werden. Beides kann verbessert werden, indem zum einen risikoadaptierte Algorithmen zur Abklärung gefundener Rundherde eingesetzt werden. Daneben kann die Kosteneffizienz des Screenings verbessert werden, indem das Screening auf eine Population mit einer hohen Bronchialkarzinomprävalenz beschränkt wird.

Je höher die Prävalenz einer Krankheit in der gescreenten Population ist, desto höher sind die Spezifität und somit die Kosteneffektivität und Wirksamkeit eines Screenings.

Risikofaktoren

Im konkreten Beispiel des Bronchialkarzinoms ist in der Literatur ein Bündel an Risikofaktoren für die Entwicklung eines Karzinoms beschrieben. Die 2 effektivsten Faktoren sind Alter und Raucheranamnese [16]. Weitere Risikofaktoren sind Passivrauchen, Bewegungsarmut in Kombination mit Übergewicht, Luftverschmutzung, vorbestehende Lungenerkrankungen (z. B. Lungenemphysem [6], Tuberkulose [18]) sowie bestimmte Genmutationen (z. B. „epidermal growth factor receptor“, EGFR [16]). Risikostratifizierungsmodelle berechnen das individuelle Risiko, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln, durch die gewichtete Kombination einzelner Risikofaktoren.

Risikostratifizierung – Einschlusskriterien bisheriger Screeningstudien

In den bisherigen Screeningstudien waren die Einschlusskriterien vorwiegend auf das Alter und die Raucheranamnese der Teilnehmer beschränkt (■ Tab. 1). So wurden in das NSLT nur Patienten mit einem Alter zwischen 55 bis 75 Jahren und 30 oder mehr Packyears eingeschlossen. Durch diese Einschlusskriterien wurde das Screening auf eine Patientenpopulation beschränkt, die ein 5%iges Risiko aufwies, in den nächsten 5 Jahren an einem Bronchialkarzinom zu erkranken [17]. In den europäischen Studien wurden ebenfalls Personen mit einem Alter zwischen 50 bis 75 Jahren und einer positiven Raucheranamnese eingeschlossen.

Optimierung des Screenings durch komplexere Risikomodelle

Ein bedeutender Kritikpunkt der bisherigen Studien ist der Einschluss einer relativ großen Personengruppe mit einem niedrigen Risiko, ein Karzinom zu entwickeln.

So konnte in der retrospektiven Auswertung des NLST gezeigt werden, dass von 100 vermiedenen Bronchialkarzinomtodesfällen durch das Screening 88 Todesfälle auf jene 60 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit dem höchsten Bronchialkarzinomrisiko fielen. Hingegen konnte bei den 20 % der Personen mit dem niedrigsten Bronchialkarzinomrisiko nur ein Todesfall vermieden werden [11]. Mit anderen Worten müssen 5276 eingeschlossene Teilnehmer mit dem niedrigsten Risiko gescreent werden, um einen Todesfall zu vermeiden, wohingegen nur 161 Teilnehmer mit dem höchsten Risiko untersucht werden müssen, um einen Todesfall an einem Bronchialkarzinom zu verhindern (■ **Abb. 1**).

PLCO_{M2012}

Tammemagi et al. konnten anhand der Daten der Prostata-, Lungen-, Kolorektal- und Ovarialzellkarzinomscreeningstudie (PLCO) zeigen, dass die Verwendung eines verbesserten Risikomodells (PLCO_{M2012}, ■ **Tab. 2**) eine höhere Sensitivität (83,0 vs. 71,0 %) sowie einen höheren positiven prädiktiven Wert (4,0 vs. 3,4 %) ohne eine Abnahme der Spezifität (62,9 vs. 62,7 %) im Vergleich zu den NLST-Kriterien [27] aufweist. Die Autoren konnten des Weiteren belegen, dass im PLCO_{M2012}-Modell im Vergleich zu den von der The United States Preventive Services Task Force (USPSTF) empfohlenen Screeningkriterien signifikant mehr Bronchialkarzinome detektiert werden würden [26]. Die im PLCO_{M2012} verwendeten Risikofaktoren sind in ■ **Tab. 2** zusammengefasst.

LLP_{v2}

Das britische United Kingdom Lung Cancer Screening (UKLS) Trial ist bis jetzt die erste größere Studie, welche ein Risikostratifizierungsmodell verwendet, das neben dem Alter und der Raucheranamnese weitere Risikofaktoren einbezieht (■ **Tab. 2**; [7]). Das multivariat logistische Regressionsmodell Liverpool Lung Projekt (LLP_{v2}) der UKLS-Studie basiert auf den Daten einer Fallkontrollstudie und wurde anhand von 3 unabhängigen externen Studiensätzen aus Europa und

Radiologe 2016 · 56:798–802 DOI 10.1007/s00117-016-0152-4
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

L. Beer · H. Prosch

Bronchialkarzinomscreening – Risikostratifizierung. Wer soll gescreent werden?

Zusammenfassung

Das Bronchialkarzinom ist eine der führenden Todesursachen in Europa und den USA. Beinahe 75 % aller Patientinnen und Patienten werden in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert, welches meistens nur noch palliativ behandelt werden kann. Die Minderheit der Patienten wird in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert, welches potenziell kurativ therapierbar ist. Eine Frühdiagnose durch ein Bronchialkarzinomscreening könnte somit Leben retten. Retrospektive Analysen des amerikanischen National Lung Screening Trial (NLST) zeigten, dass v. a. Hochrisikopopulationen (z. B. höheres Alter, positive Raucheranamnese, vorbestehende Lungenerkrankungen, Übergewicht oder ein Bronchialkarzinom

in der Familienanamnese) besonders von dem Screening profitierten und so die Wirksamkeit des Screenings verbessern. Die Effektivität des Screenings kann durch den Einschluss von Hochrisikopatienten optimiert werden. In diesem Reviewartikel werden die aktuellen Risikostratifizierungsmodelle der großen europäischen und amerikanischen Screeningstudien zusammengefasst und ein Ausblick auf mögliche zukünftige Risikomarker gegeben.

Schlüsselwörter

Bronchialkarzinom mortalität · Screeningpopulation · Hochrisikopatienten · Einschlusskriterien · Risikofaktoren

Lung cancer screening – risk stratification. Who should undergo screening?

Abstract

Lung cancer is one of the leading causes of deaths in Europe and the USA. In approximately 75 % of lung cancer patients, bronchogenic carcinoma is detected at an advanced tumor stage; therefore, therapeutic options which aim at curing the disease in these patients are limited and treatment is mostly palliative. A relatively good prognosis is reserved for the minority of patients where the tumor is detected at an early stage and treatment is potentially curative. For this reason, early diagnosis of lung cancer could save lives. Retrospective analyses of the US national lung screening trial (NLST) showed that especially high-risk populations (e. g. higher age, positive smoking history,

overweight and a positive family history for lung cancer) benefit most from lung cancer screening. Thus, the effectiveness of computed tomography (CT) screening can be improved by focusing on high-risk populations. This review article summarizes the risk stratification models of the large European and American screening studies and discusses possible future biomarkers for risk stratification.

Keywords

Lung cancer mortality · Screening population · Risk assessment · Inclusion criteria · Risk factors

Nordamerika validiert [3, 4, 22]. Es ist online unter <http://www.MylungRisk.org> verfügbar. In die noch laufende UKLS-Studie werden nur jene Personen eingeschlossen, die basierend auf dem LLP_{v2}-Modell ein $\geq 5\%$ iges Risiko aufweisen, in den kommenden 5 Jahren ein Bronchialkarzinom zu entwickeln [15].

Bach/Spitz

Exemplarisch sind noch die Risikomodelle von Bach [5] und Spitz [25] genannt, welche auf einer randomisierten kontrollierten Studie bzw. der retrospektiven Auswertungen einer Fallkontrollstudie basieren und ebenfalls zur Selektion von Personen herangezogen werden könnten.

Tab. 2 Prädiktoren des Modells nach Bach, Spitz, LLP_{v2}, PLCO_{M2012} und Kovalchik. (Adaptiert nach [12])

Prädiktoren	Bach	Spitz	LLP _{v2}	PLCO _{M2012}	Kovalchik
Alter	X	X	X	X	X
Geschlecht	X	X	X	–	X
Raucherstatus	–	–	–	X	X
Anzahl der Zigaretten	X	–	–	X	X
Dauer des Rauchens	X	–	X	X	X
Dauer seit Ende des Rauchens	X	–	–	X	X
Alter bei Rauchstopp	–	X	–	–	–
Packyears	–	X	–	–	–
Asbestexposition	X	X	X	–	X
Staubexposition	–	X	–	–	–
Pneumonie	–	–	X	–	X
Emphysem	–	X	X	–	X
Bronchiektasien	–	–	–	–	X
Bronchitis	–	–	X	–	X
Tuberkulose	–	–	X	–	X
Lungenfibrose	–	–	–	–	X
Sarkoidose/Silikose	–	–	–	–	X
COPD	–	–	X	X	X
Bekanntes Malignom	–	–	X	X	–
Familienanamnese positiv für Bronchialkarzinoms	–	–	X	X	X
BMI	–	–	–	X	X
Bildungsstatus	–	–	–	X	–
Entität	–	–	–	X	–

COPD chronic obstructive pulmonary disease, *BMI* Body Mass Index

Vergleich der Bronchialkarzinom-prädiktionsmodelle

Kürzlich wurde eine Validierungsanalyse der Bronchialkarzinomprädiktionsmodelle nach Bach, Spitz sowie der PLCO_{M2012} und der LLP in seiner Originalversion sowie der in den Studien NELSON, LUSI, DLCST, ITALUNG, DANTE und NLST angewandten Einschlusskriterien anhand des deutschen Anteils der EPIC-Kohortenstudie mit 20.700 inkludierten Fällen veröffentlicht [12]. Es zeigte sich mit Ausnahme des schlechter abschneidenden Spitz-Modells im Wesentlichen eine vergleichbare Sensitivität, Spezifität und Fläche unter der Receiver-operating-characteristic(ROC)-Kurve mit 0,8 zwischen den verschiedenen Risikostratifikationsmodellen. Im Vergleich zu den Einschlusskriterien der großen Screeningstudien (Alter und Raucheranamnese) weisen

jedoch PLCO_{M2012} und LLP_{v2} eine systematisch bessere Wirksamkeit auf. Dadurch konnte bestätigt werden, dass durch die Kombination des Alters und der Raucheranamnese mit weiteren Risikofaktoren eine höhere Reduktion der Mortalität und eine verbesserte ökonomische Effizienz des Screenings erreicht werden können [12].

Risikomodelle für Nichtraucher und zukünftige Risikomarker

Ein noch gering erforschtes Gebiet ist die Früherkennung von Bronchialkarzinomen bei Nichtrauchern. Bis dato gibt es kein valides Risikomodel für Nichtraucher, obgleich das Bronchialkarzinom die siebthäufigste Todesursache mit einer Inzidenz von 14,4–20,8/100.000 im Alter von 40 bis 79 Jahren unter Nichtrauchern ist [21]. Die in der Literatur diskutierten

Risikofaktoren bei Nichtrauchern umfassen [14]:

- Alter,
- Geschlecht,
- Passivrauchen,
- ionisierende Bestrahlung,
- Radon,
- Asbest,
- präexistente Lungenerkrankungen,
- COPD,
- onkogene Viren und
- genetische Suszeptibilität.

Nach bisherigem Wissen stellt das Alter den stärksten Prädiktor für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms dar und es ist somit aufgrund der alternden Bevölkerung mit einer Zunahme der Inzidenz unter Nichtrauchern zu rechnen. Basierend auf Risikosimulationen wird davon ausgegangen, dass nur Hochrisikogruppen unter den Nichtrauchern mit einem relativen Risiko von 15 bis 35 zur Normalbevölkerung von einem Bronchialkarzinomscreening profitieren können, wohingegen für die Mehrheit der Nichtraucher die derzeit diskutierten Screeningprogramme keinen positiven Effekt hätten [28].

Es wird angenommen, dass die Performanz der derzeit auf anamnestisch identifizierbaren Faktoren basierenden Risikomodelle nicht wesentlich gesteigert werden kann [8]. Möglicherweise kann aber durch den Einschluss genetischer oder molekularer Biomarker eine Verbesserung der Risikomodelle erreicht werden. Derzeit ist jedoch noch keiner dieser Biomarker oder Risikogene zur klinischen Anwendung geeignet [10]. Experimentelle Ansätze konnten zeigen, dass Genanalysen des Nasalepithels von Rauchern als Surrogatparameter dienen könnten, um den schadhafteffekt des Rauchens auf die Lunge zu beurteilen [30]. Die Entwicklung von Biomarkern und Risikogenen tritt somit zunehmend in den Fokus der Forschung, und die laufenden Screeningstudien könnten beitragen, hier in den kommenden Jahre weitere Fortschritte zu erzielen [8, 9].

Fazit für die Praxis

- Mit der NLST-Studie konnte gezeigt werden, dass in einer definierten Population (starke Raucher [30 Packyears] mit einem Alter zwischen 55 und 74 Jahren) durch ein CT-Screening die Bronchialkarzinom-mortalität gesenkt werden kann.
- Die Verwendung von Risikostratifikationsmodellen, die neben Alter und Raucheranamnese weitere Faktoren wie Lungenerkrankungen, BMI oder ein Malignom in der Anamnese miteinbeziehen, verbessern die Effektivität eines CT-Screenings.
- Personen mit niedrigem Risiko haben ein erhöhtes Risiko für falsch-positive Testergebnisse und profitieren nicht von einem Screening.

Korrespondenzadresse

Assoc. Prof. Dr. H. Prosch

Universitätsklinik für Radiologie und
Nuklearmedizin, Allgemeines Krankenhaus,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
helmut.prosch@meduniwien.ac.at

Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Beer und H. Prosch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395–409
2. Becker N, Motsch E, Gross ML et al (2012) Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and

- results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 138:1475–1486
3. Cassidy A, Myles JP, Liloglou T et al (2006) Defining high-risk individuals in a population-based molecular-epidemiological study of lung cancer. *Int J Oncol* 28:1295–1301
 4. Cassidy A, Myles JP, Van Tongeren M et al (2008) The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer* 98:270–276
 5. Cronin KA, Gail MH, Zou Z et al (2006) Validation of a model of lung cancer risk prediction among smokers. *J Natl Cancer Inst* 98:637–640
 6. De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP et al (2007) Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 132:1932–1938
 7. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR et al (2016) UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 71:161–170
 8. Field JK, Oudkerk M, Pedersen JH et al (2013) Prospects for population screening and diagnosis of lung cancer. *Lancet* 382:732–741
 9. Gesthalter YB, Vick J, Steiling K et al (2015) Translating the transcriptome into tools for the early detection and prevention of lung cancer. *Thorax* 70:476–481
 10. Hassanein M, Callison JC, Callaway-Lane C et al (2012) The state of molecular biomarkers for the early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res* 5:992–1006
 11. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD et al (2013) Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 369:245–254
 12. Li K, Husing A, Sookthai D et al (2015) 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* 8:777–785
 13. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M et al (2009) Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 64:34–40
 14. McCarthy WJ, Meza R, Jeon J et al (2012) Chapter 6: Lung cancer in never smokers: epidemiology and risk prediction models. *Risk Analysis* 32(Suppl 1):S69–S84
 15. Mcronald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR et al (2014) The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res* 7:362–371
 16. Molina JR, Yang P, Cassivi SD et al (2008) Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. In: *Mayo clinic proceedings*. Elsevier, Amsterdam, 584–594
 17. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM et al (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395–409
 18. Park SK, Cho LY, Yang JJ et al (2010) Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case-control study. *Lung Cancer* 68:20–26
 19. Pastorino U, Rossi M, Rosato V et al (2012) Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 21:308–315
 20. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A et al (2009) The Danish randomized lung cancer CT screening trial – overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 4:608–614
 21. Pirie K, Peto R, Green J et al (2016) Lung cancer in never smokers in the UK Million Women Study. *Int J Cancer* 139:347–354
 22. Raji OY, Duffy SW, Agbaje OF et al (2012) Predictive accuracy of the Liverpool Lung Project risk model for stratifying patients for computed tomography screening for lung cancer: a case-control and cohort validation study. *Ann Intern Med* 157:242–250
 23. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H et al (2012) CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomized Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 67:296–301
 24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2016) Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66:7–30
 25. Spitz MR, Hong WK, Amos CI et al (2007) A risk model for prediction of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:715–726
 26. Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG et al (2014) 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* 11:e1001764
 27. Tammemagi MC, Katki HA, Hocking WG et al (2013) Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 368:728–736
 28. Ten Haaf K, De Koning HJ (2015) Should never-smokers at increased risk for lung cancer be screened? *J Thorac Oncol* 10:1285–1291
 29. Van lersel CA, De Koning HJ, Draisma G et al (2007) 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* 120:868–874
 30. Zhang X, Sebastiani P, Liu G et al (2010) Similarities and differences between smoking-related gene expression in nasal and bronchial epithelium. *Physiol Genomics* 41:1–8