

V How Can the Lung Cancer Screening Program Be Applied in COPD?

장승훈

한림대학교 의과대학 내과학교실, 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과

The Korean National Lung Cancer Screening Program taking LDCT every two years was launched for populations having high risk of lung cancer development (54~74 years old and more than 30 pack-year current smokers). Appropriate selection of screening target is the most important for successful screening outcomes. To date, the objective criteria to select screening subjects are not available other than age and smoking history. But, in the future, if a Korean lung cancer risk model incorporating all risk factors (such as sex, body mass index, education level, physical activity, COPD, interstitial lung disease, pneumoconiosis, diabetes mellitus, family history of lung cancer, environmental and occupational risk) for lung cancer will be successfully developed, and if the risk factors database recorded in the newly revised medical examination questionnaire will be successfully established, screening subjects will be selected based on the model, which will result in improvement of screening efficiency, and adequate adjustment of screening interval.

Key Words: Lung cancer, Screening, COPD

Corresponding author: Seung Hun Jang, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 22, Gwanpyeong-ro 170 beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea

Tel: +82-31-380-3718, Fax: +82-31-380-3973, E-mail: chestor@hallym.or.kr

1. 서론

폐암은 세계적으로 가장 많이 발생하고 사망자도 가장 많은 암종으로 2013년 통계상 전 세계에서 180만 명의 폐암 환자가 발생하고, 160만 명이 폐암으로 사망한 것으로 추정된다¹. 한국 중앙암등록본부의 2016년 통계에 의하면 우리나라에서 폐암은 위암, 대장암, 갑상선암에 이어 인구 10만 명당 50.4명이 발생하여 4번째로 흔하게 발생하는 암이고, 5년 폐암 상대생존율은 28.2%로 10대 암 중에서 11.4%인 췌장암 다음으로 나쁜 예후를 보였다. 한국에서 흡연율은 지속적으로 감소하는 추세이지만 발암물질의 잠복기, 인구 고령화, 산업화에 의한 환경오염의 증가로 인하여 폐암 발생률은 향후 20여 년 동안 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.

우리나라를 포함하여 전 세계적으로 폐암 조직형의 분포는 편평상피암이 감소하고 선암이 지속적으로 증가하는 공통적인 변화 양상을 보인다²⁻⁵. 객담 세포진 검사와 흉부 X선을 이용한 폐암 선별검사가 검진군의 폐암 사망률을 감소시키지 못하고 있던 차에 저선량 흉부 CT (low dose chest tomography, LDCT)로 선별검사를 하여 조기 폐암 진단율을 향상시킬 수 있다는 관찰 연구와 함께 기관지 내 병소보다는 폐 실질에서 주로 발생하는 선암의 특징 때문에 폐 실질을 자세히 관찰할 수 있는 LDCT가 폐암의 선별검사 방법으로 주목받기 시작하였다⁶.

미국 33개 의료기관에서 53,454명을 대상으로 시행된 LDCT와 흉부 X선의 폐암 조기검진 효과를 비교한

무작위 대조임상 시험(national lung screening trial, NLST)에서 LDCT 시행군의 폐암 사망률과 전체 사망률이 의미 있게 감소되는 것이 입증된 이후 LDCT를 이용한 폐암검진 논의가 탄력을 받게 되었다. NLST는 30갑년 이상의 흡연력을 가지는 현재 또는 과거 흡연자 중에서 금연 기간이 15년을 경과하지 않은 55~74세의 미국인을 LDCT 또는 흉부 X선을 2년간 매년 시행하는 양 군으로 무작위 배정하고 폐암 사망률과 전체 사망률을 비교한 임상연구였는데, LDCT 시행군에서 흉부 X선 시행군과 비교하여 의미 있게 폐암 발생률 증가(4.0% vs. 3.6%; HR 1.13; 95% 신뢰구간 1.03~1.23), 20.0%의 폐암 사망률 감소(1.3% vs. 1.6%; p=0.004), 6.7%의 전체 사망률 감소(7.1% vs. 7.6%; p=0.02)를 보여주었다⁷. 이를 계기로 우리나라에서는 폐암검진권고안 제정위원회를 조직하고 여러 문헌들을 분석하여 폐암검진권고안을 만들었다.

2. 국가폐암검진

우리나라에서 2013년 다학제적으로 조직된 폐암검진권고안 제정위원회는 고위험군을 대상으로 매년 시행하는 LDCT를 이용한 선별검사는 폐암사망률과 전체사망률을 감소시킬 수 있다는 높은 수준의 근거가 있고, 검진으로 인한 손해보다는 이득이 중등도로 높다고 평가하고, 30갑년 이상의 흡연력이 있는(금연 후 15년 이상 경과한 과거 흡연자는 제외) 55~74세인 고위험군을 대상으로 LDCT를 이용한 폐암선별검사를 매년 시행할 것을 권고하였다(권고등급 B)⁸.

이 무렵 갑상선 결절이 없다면 정기적인 갑상선암 검진을 하지 말라는 권고안과 함께 폐암검진 권고안은 기존 5대 암인 위암, 대장암, 간암, 유방암, 자궁경부암에 대한 검진권고안과 함께 7대 암 검진권고안이 되었고, 국가폐암검진 도입 전 타당성을 검증하기 위하여 폐암검진 시범사업이 2017~2018년 2년 동안 이루어졌다. 폐암검진 시범사업은 전국적으로 13,692명을 대상으로 LDCT를 최초 1회만 시행하였는데 시범사업에 참여한 대상군의 평균 연령, 흡연량, 현재 흡연 비율이 NLST 대상자들과 유사하였다; 평균 연령: 63세 대 66세, 흡연량: 42갑년 대 48갑년, 현재 흡연자 비율: 54% 대 48%. 폐암검진 시범사업에서는 LDCT에서 발견된 폐 결절을 미국영상의학회에서 제안한 Lung-RADS version 1.0 체계를 도입하여 판정하였다⁹. NLST에서 폐 결절을 분류하는 방법은 Lung-RADS 체계와 다른데, NLST 연구 결과를 Lung-RADS 시스템을 적용하여 재분류하면 우리나라 시범사업의 결과와 놀랍도록 유사하였다; 시범사업 검진 양성률 대 NLST 검진 양성률: 15.3% 대 13.6%, 위양성률: 14.8% 대 12.8%, 폐암 발견율: 0.6% 대 1.0%, 1~2기 조기 폐암 비율: 68.4% 대 67.5% (2018년 12월 31일 기준). 폐암이 강하게 의심되는 결절이어도 조직검사로 암세포가 확인되기 전까지는 폐암으로 분류하지 않으므로 위 시범사업 결과를 장기간 추적하여 발견된 일부 결절이 병리학적으로 폐암으로 확인된다면 시범사업 결과는 NLST 결과에 더 근사해질 것으로 예상된다. 속단하기는 어려우나 폐암검진과 관련한 시범사업의 주요 지표들이 NLST 연구 결과와 유사하여 우리나라에서 LDCT로 국가폐암검진을 시행하였을 때에도 폐암사망률과 전체 사망률이 의미있게 감소할 수 있을 것으로 조심스럽게 예측해 본다. NLST는 임상연구이고 국가폐암검진은 실생활 의료 행위이다. 국가폐암검진이 NLST와 다른 것은 폐 결절의 분류 체계뿐만이 아니고 여러 번 LDCT를 촬영하고 장기간 추적 관찰한다는 점이다. 이 점이 폐암 사망률 감소에 미치는 영향이 지대할 것으로 예상된다. 이탈리아에서 시행된 MILD 연구는 LDCT를 여러 번 촬영하고 10년간 장기간 추적하였을 때 폐암 사망률 감소 효과가 크게 향상된다는 것을 입증한 바 있기 때문이다^{10,11}.

이를 바탕으로 2018년 11월 국가 암 관리위원회는 폐암검진을 국가검진으로 도입하기로 확정하였다. 그 이후 암 관리법 시행령, 건강검진법 시행규칙, 암 검진 실시기준의 개정 작업이 이루어지고 국민건강보험공단, 국립암센터, 폐암관련 전문학회의 공조로 2019년 8월 1일부터 만 54~74세, 30갑년 이상의 현재 흡연자를 대상으로 2년마다 LDCT를 촬영하는 국가폐암검진이 시작되었다. 폐암검진이 실효를 거두려면 철저한 영상의학적, 임상 의학적 질 관리가 필요하다. 영상의학적 질 관리를 위하여 LDCT는 16열 이상의 CT검사 장비를 이용하여 3.0 mGy 이하의 방사선량으로 1.5 mm 미만 절편 두께로 검사를 시행하여야 하고, LDCT 검사 결과는 반드시 검진기관에 상근하는 영상의학과 전문의가 판독하여야 하며, 해당 전문의는 관련 교육을 이수하여야 한다.

사후 결과 상담 임상 의사 역시 폐암검진에 대한 관련 교육을 이수하고 검진 결과 상담 및 금연 상담을 제공해야 한다. 폐암검진 권고안과 달리 폐암검진을 시작하는 나이가 만 54세부터, LDCT 촬영 주기가 2년마다, 흡연량 30갑년 이상의 과거 흡연자는 제외되고 현재 흡연자만 대상으로 한다는 점이 국가폐암검진에서의 차이점이다. 국가폐암검진에서 2년마다 LDCT 촬영을 하도록 정해지면서 짝수 해에 짝수 년 출생자, 홀수 해에 홀수 년 출생자가 검진 대상으로 선별되는데 행정적인 절차에 소요되는 시간을 감안하면 실제 검사가 시행되는 연령은 만 55세부터가 된다. 흡연량으로 검진 대상자를 선별하는 과정은 해당 연도 전 2년 내 일반건강검진(생애전환기 건강검진 포함) 또는 건강보험 금연치료 참여자의 흡연력 문진표로 흡연력을 확인하여 선정한다. 2018년까지 일반건강검진을 시행할 때 사용된 문진표에서는 흡연량만 조사되고, 과거 흡연자의 금연 경과 시간은 조사되지 않아서 현실적으로 금연 후 15년 이내의 과거 흡연자를 선별할 수 없다. 이런 문제점때문에 2019년 1월 1일부터 시행되는 건강검진 문진표에는 금연 기간을 조사하는 항목이 신설되어 작성되는 바, 이를 바탕으로 2021년부터는 금연 후 15년이 경과하지 않은 과거 흡연자들도 국가폐암검진 대상자로 선정될 예정이다.

국가폐암검진의 검진주기가 2년마다라는 점은 논란의 여지가 가장 큰 부분이다. 아직까지 2년마다 검진하였을 때의 LDCT의 효용성에 대한 연구가 많지 않기 때문이다. 이 점에 대해서는 두 가지 연구 결과를 참고해 볼 수 있는데 하나는 이탈리아에서 시행된 MILD 연구결과에서 1년마다 LDCT를 시행한 검진군과 2년마다 LDCT를 시행한 검진군의 차이가 별로 없다는 점이며, 네덜란드-벨기에에서 시행한 NELSON 연구는 첫 LDCT 이후 1년 후, 2년 후, 2.5년 후 LDCT를 촬영한 연구였는데 2년 후 촬영한 LDCT 폐암 병기분포 결과는 1년 후 촬영한 LDCT 결과와 큰 차이가 없지만, 2.5년 후 촬영한 LDCT에서는 진행성 폐암이 많이 발견되어 고위험군을 대상으로 한 LDCT 선별검사의 주기가 2년 이하로 설정되어야 한다고 제안하였다^{11,12}. 폐암보다 먼저 시작된 다른 암종에서의 검진 권고안과 폐암검진에 대한 연구 추세를 근거로 하였을 때는 개인별 폐암 발생위험도에 따라서 검진 주기를 다르게 설정하는 것이 타당하다는 것이 중론이다.

전 세계적으로 국가폐암검진을 시행하는 나라가 존재하는지는 국가폐암검진의 기준을 어디에 두는지에 따라서 해석이 분분하다. 미국에서는 2013년 이후 US Preventive Services Task Force (USPSTF)가 폐암검진을 권하였고 이를 근거로 질병관리본부(Center for Disease Control, CDC)에서도 국민들에게 폐암검진을 소개하고 있으며, 미국의 공공의료보험에 해당하는 메디케어, 메디케이드에서 LDCT 폐암검진 비용을 지불하고 있다. 중국에서는 복지비용문제로 국가가 LDCT 비용을 부담하지는 않지만 2015년부터 중국 국가폐암검진 권고안을 발표하고 있다¹³. 유럽에는 다양한 국가가 있고, 정치 경제적으로 통합적인 부분과 다른 부분들이 공존하는데 국가폐암검진에 대한 입장은 지금 바로 과학적, 정치적, 대중 계몽적 조치를 통하여 유럽에 도입되어야 한다는 인식이 확대되고 있다¹⁴. 폐암검진에 대한 학문적 근거나 비용문제 등을 고려하여 각 국가마다 각자의 위치에서 폐암국가검진에 대처하는 상황이다.

3. 성공적인 폐암 조기 검진 정착을 위한 조건들

폐암 조기 검진의 성공을 위하여 중요한 것은 1) 폐암 발생 고위험군의 선정 기준 설정, 2) 검진 참여자와 의료진을 대상으로 폐암검진의 이득, 위해, 검진 시스템, 금연에 대한 교육, 3) LDCT 영상 자료의 품질, 저장 관리, 4) LDCT 영상의 정확한 판독, 5) 의료진 상호간, 환자-의료진간 명확한 의사 소통, 6) 폐 결절 발견 시 진단, 치료를 위한 의료 전달 체계의 수립, 7) 의료 비용의 사회적 부담 문제 해결, 8) 폐암검진의 효율성 제고를 위한 연구 사업들-예를 들면 폐암 발생 고위험군 선별을 위한 생체표지자 개발, 적절한 LDCT 시행 주기, 최소 침습적 진단, 치료법 개발에 대한 연구 등이다¹⁵. 검진 참여자들에게는 금연 교육이 필수적이고, LDCT의 유용성과 함께 잠재적 위해에 대해서도 정보를 제공해야 하며 의료진과 검진 참여자의 합의가 이루어진 상태에서 검진이 시행되어야 한다. 어느 것 하나 폐암검진의 성공을 위하여 중요하지 않은 것이 없지만 암 검진의 큰 전제조건은 암 발생 확률이 높은 집단을 대상으로 검진을 시행해야 한다는 것이다.

폐암선별검사로서 LDCT를 도입하여 폐암 사망률을 줄일 수 있다는 무작위 대조임상 시험 근거들은 차근차근

축적되어가고 있는데, 임상시험들에서 공통적으로 지적되는 사항은 LDCT의 효율성이다. 미국에서 시행된 NLST에서는 폐암 사망자 1명을 줄이기 위해서는 폐암발생 고위험자 320명을 검진해야 하고, 전체 사망자 1명을 줄이기 위해서는 960명을 검진해야 한다는 결과가 나왔고, 이탈리아에서 시행된 MILD 연구에서는 폐암 사망자 1명을 줄이기 위하여 167명을 검진해야 하고, 이들에게 시행된 LDCT는 무려 733회에 달한다고 보고하였다^{7,11}. 폐암 사망자를 줄이기 위하여 다수의 검진 대상자가 필요하다면 과도한 의료비용과 불필요한 방사선 노출로 인한 위해가 발생하게 된다. 우리나라 폐암검진 시범사업 중에 조사된 점증적 비용효과비(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 분석은 현재 우리나라 물가 수준과 국민소득, 의료 수가 수준에서 시행 가능한 것으로 평가되기는 하였으나 그 기준을 간신히 넘기는 정도였고, LDCT가 폐암 사망률을 낮출 수 있다는 것이 정설이 된 현 상황에서 폐암검진 연구의 화두는 폐암 발생 고위험군을 정밀하게 추려내는 작업과 폐암 발생 위험도에 따른 검진 주기 재설정에 초점을 맞출 만큼 검진 효율성을 높이기 위하여 총력을 다하고 있다.

4. 폐암검진 대상군의 설정

폐암검진이 성공하기 위한 대 전제조건인 폐암 발생 확률이 높은 대상군을 찾아내는 방법에 대한 연구는 검진의 역사가 시작된 이후 지속적으로 수행되었다. 현재까지 알려진 폐암 발생 위험요인 중에서 가장 중요한 것은 연령과 흡연력이다. 흡연량이 많을수록 금연 기간이 짧을수록 폐암 발생 위험이 증가한다는 것은 주지의 사실이다. 그러나 연령과 흡연 외에도 폐암 발생에 영향을 미치는 여러 가지 요소들이 연구 결과로 제시되고 있으며, 이들 요소들을 이용하여 연구자마다 다양한 폐암 발생 위험모델을 개발하고 있다(Table 1).

알려진 모든 위험인자를 통합하여 폐암 발생 고위험군을 설정하기는 현실적으로 어려울 것이다. 대상자 선별 과정의 용이함 때문에 과거에 시행되었던 NLST, NELSON, DANTE, ITALUNG, DLCST, MILD, LUSI 같은 다수의 폐암검진 임상연구들은 연령과 흡연력만으로 폐암검진 대상자를 선정하였으며, 폐암 발생 위험 모델을 근거로 검진 대상자를 선정한 연구로는 PanCan, UKLS 연구가 있다^{16,17}. 폐암 발생 위험 모델을 적용하면 연령과 흡연력 같은 특정 인자에만 기반하여 대상자를 선별한 경우보다 LDCT를 이용한 폐암검진 효율이 향상된다^{18,19}. NLST 연구결과를 재분석한 것을 살펴보면 폐암 발생 위험도에 따라 연구 대상자를 서열화하였을 때 고위험 상위 60%에서 NLST에서 달성한 폐암 사망 감소 효과의 88%를 달성하였으며, 하위 20%에서는 고작 1%에 해당하는 기여도 밖에 얻지 못하여 최대한 폐암 발생 위험도가 높은 대상자를 찾아내는 것이 중요함을 다시 한번 주시시켰다²⁰. 폐암 발생 위험확률에 따라서 미국민을 대상으로 NLST에 참여했던 대상자 숫자만큼 검진 대상자를 다시 선정하면 상대적으로 폐암 발생 위험이 낮은 약 36%의 NLST 참여자들이 보다 고위험군으로 대치되는데, 이때 새로운 대상으로 포함되는 사람들은 흡연량이 조금 적더라도 과거 흡연자보다는 현재 흡연자, 65~80세로 약간 더 고령자가 다수 포함되며, 아프리카계 미국인, 교육 수준이 낮은 사람들, 낮은 체질량지수, 폐기종, 폐암의 가족력이 위험 인자로 작동하게 되는 것으로 조사되었다¹⁹.

Table 1. Clinical variables used in lung cancer risk modeling

Field	Item
Personal parameters	Age, sex, race, body mass index, education level, physical activity
Smoking history	Total smoking amount, daily smoking dose, no smoking period, smoking duration, start smoking age, second hand smoking
Drinking history	Drinking frequency
Past medical history	Cancer, emphysema, COPD, interstitial lung disease, pneumoconiosis, asthma, diabetes mellitus
Family history of cancer	Lung cancer, all cancers
Occupational, environmental exposure	Asbestos, dust exposure

5. 폐 질환력과 폐암 발생 위험성

만성 염증이 있는 조직에 암 발생 위험이 높다는 것은 폐 이외에도 여러 인체 조직에서 공통적으로 관찰되는 사실이다. 폐렴과 폐결핵의 병력이 있는 경우 흡연 유무에 상관없이 폐암 발생의 상대 위험도가 높아진다는 연구가 있으며, 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive lung disease, COPD)이 있는 경우에도 폐암 발생 확률이 상대 위험비 2.0 내외로 상승하는데 만성 기관지염보다 폐기종에서 그 위험이 더 크게 조사된다^{21,22}. 일초간 강제 호기량(FEV₁)으로 정의한 COPD의 중증도가 심할수록 폐암 발생률과 폐암 사망률이 높아진다^{22,23}. NLST 연구에 참여한 사람 중에서 폐기능 검사 자료가 있는 10,054명의 대상자들을 분석한 결과 폐암 발생 위험 확률이 높은 집단일수록 실제 폐암 발생률, COPD 유병률, 폐암 사망률이 동시에 증가하였다²³.

COPD 발생은 흡연력과 유의한 상관 관계를 가지지만 유소년기의 감염, 선천적 폐 발달 장애, 환경 공해와 같은 비흡연적 요소에 의한 경우도 존재하는데, 비흡연자 COPD의 경우에도 폐암 발생률이 증가하는 것으로 거론되고 있다. 현재 시행되는 국가폐암검진에서는 연령과 흡연력 위험인자에 근거하여 검진 대상자를 선별하고 있으나, 이번에 개정된 암 관리법 시행령에 폐암 발생 고위험군을 폐암검진의 필요성이 높아 보건복지부장관이 고시로 정하는 사람으로 정의하고 있으므로 COPD같이 연령, 흡연력 이외에도 폐암 발생 위험을 높이는 요소들을 반영한 한국형 폐암 발생 위험 모델을 개발하고 여러 코호트에서 모델의 타당성이 입증된다면 향후에는 위험 모델에 기반한 국가폐암검진 대상자를 선별할 시기가 도래할 것이다.

6. 결론

54~74세, 30갑년 이상의 흡연력이 있는 폐암 발생 고위험군을 대상으로 LDCT를 2년마다 촬영하는 국가폐암 검진이 시행되었는데 성공적인 검진 성과를 얻기 위해서는 적절한 검진 대상자를 선정하는 것이 가장 중요하다. 현재까지는 검진 대상자를 선별하는 객관적인 기준이 연령과 흡연력 외에 가용할 정보가 없으나 성별, 체질량지수, 교육 수준, 신체 활동량, COPD, 간질성 폐질환, 진폐증, 당뇨와 같은 병력, 가족력 및 직업 환경적 노출력 등 폐암 발생에 관여하는 모든 요소를 종합적으로 반영한 한국형 폐암 발생 위험 모델이 성공적으로 개발되고 새로 개정된 건강검진 문진표에 기록되는 다양한 위험 인자들에 대한 정보가 성공적으로 구축된다면 미래에는 폐암 발생 위험 모델에 기반하여 검진 대상자를 선정하여 검진 효율을 올리고, 검진 주기를 위험도에 맞게 다르게 설정하여 불필요한 검사를 줄일 수 있는 시기가 도래할 것이다.

References

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015;1:505-27.
2. Park JY, Jang SH. Epidemiology of lung cancer in Korea: recent trends. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016; 79:58-69.
3. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014;84:13-22.
4. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:534-9.
5. Zhou C. Lung cancer molecular epidemiology in China: recent trends. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3:270-9.
6. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
7. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality

- with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
8. Jang SH, Sheen S, Kim HY, Yim HW, Park BY, Kim JW, et al. The Korean guideline for lung cancer screening. *J Korean Med Assoc* 2015;58:291-301.
 9. Lung CT Screening Reporting & Data System (Lung-RADS) [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 1]. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>.
 10. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15.
 11. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019;30:1162-9.
 12. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017;72:48-56.
 13. Zhou QH, Fan YG, Bu H, Wang Y, Wu N, Huang YC, et al. China national lung cancer screening guideline with low-dose computed tomography (2015 version). *Thorac Cancer* 2015;6:812-8.
 14. Field JK, deKoning H, Oudkerk M, Anwar S, Mulshine J, Pastorino U, et al. Implementation of lung cancer screening in Europe: challenges and potential solutions: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO Open* 2019;4:e000577.
 15. Pedersen JH, Ashraf H. Implementation and organization of lung cancer screening. *Ann Transl Med* 2016;4:152.
 16. Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S, McWilliams A, Goffin JR, Johnston MR, et al. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol* 2017;18:1523-31.
 17. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, 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.
 18. Gray EP, Teare MD, Stevens J, Archer R. Risk prediction models for lung cancer: a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2016;17:95-106.
 19. Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, Cheung LC, Chaturvedi AK. Development and validation of risk models to select ever-smokers for CT lung cancer screening. *JAMA* 2016;315:2300-11.
 20. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, Caporaso NE, Riley TL, Korch M, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 2013;369:245-54.
 21. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e17479.
 22. Zhang X, Jiang N, Wang L, Liu H, He R. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017;8:78044-56.
 23. Young RP, Hopkins RJ. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7:347-60.