

# Detección temprana de cáncer de pulmón en México

Marisol Arroyo-Hernández, Neumol,<sup>(1)</sup> Juan W Zinser-Sierra, Oncol Méd,<sup>(2)</sup>  
Juan Carlos Vázquez-García, Neumol, M en C Méd.<sup>(3)</sup>

**Arroyo-Hernández M, Zinser-Sierra JW, Vázquez-García JC.**  
**Detección temprana de cáncer de pulmón en México.**  
**Salud Publica Mex. 2019;61:347-351.**  
<https://doi.org/10.21149/10326>

## Resumen

La detección temprana de cáncer pulmonar (CP) en población de alto riesgo tiene el potencial de diagnosticar la enfermedad en estadios tempranos y facilitar el tratamiento oportuno con el fin de disminuir la tasa de mortalidad. En México, como en otros países en vías de desarrollo, además del tabaquismo, la exposición al humo de leña se posiciona como uno de los principales factores de riesgo para desarrollar CP, lo cual no se ha considerado en estudios de tamizaje previamente publicados. Distintas interrogantes surgen en relación con quiénes son las personas que presentan un alto riesgo de desarrollar CP en América Latina, cuál es el costo-beneficio de poner en marcha un programa de detección oportuna de CP en México y cuáles son los obstáculos que los países de la región enfrentan para su implementación.

**Palabras clave:** neoplasias pulmonares; diagnóstico precoz; América Latina; México

**Arroyo-Hernández M, Zinser-Sierra JW, Vázquez-García JC.**  
**Lung-cancer screening program in Mexico.**  
**Salud Publica Mex. 2019;61:347-351.**  
<https://doi.org/10.21149/10326>

## Abstract

Lung cancer screening has the potential to be diagnosed at an early stage which increases the possibility of curative treatment in order to decrease the mortality rate. In Mexico, as in other developing nations, along with wood smoke exposure is one of the main risk factors for developing lung cancer; not considered in previously published screening trials. Different questions arise concerning the population at higher risk to develop lung cancer in Latin America, the cost-benefit of implementing a lung cancer screening program and the obstacles facing developing countries when implementing a detection program. To knowledge, there are no lung cancer screening trials in Mexico.

**Keywords:** lung neoplasms; early diagnosis; Latin America; Mexico

(1) Unidad Funcional de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México.

(2) Clínica para dejar de Fumar, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México.

(3) Dirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Ciudad de México, México.

**Fecha de recibido:** 22 de enero de 2019 • **Fecha de aceptado:** 6 de marzo de 2019

Autor de correspondencia: Dr. Juan Carlos Vázquez García. Dirección de Enseñanza, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calz. de Tlalpan 4502, col. Sección XVI, Tlalpan. 14080 Ciudad de México, México.

Correo electrónico: drjcvazquez@gmail.com

En México se registran anualmente 10 000 casos nuevos de cáncer pulmonar (CP), de los cuales sólo 5% son detectados en estadios tempranos, lo que hace necesario implementar medidas para el diagnóstico oportuno.<sup>1,2</sup> Los pacientes que se detectan en estadio clínico temprano (EC I) y que son candidatos a cirugía, logran una supervivencia de más de 70% después de una intervención quirúrgica.<sup>3</sup> El estudio *The National Lung Screening Trial* (NLST) ha despertado el interés en la detección de cáncer pulmonar, al demostrar una reducción de 20% en la mortalidad por esta enfermedad con el uso de tomografía de baja dosis (TBD).<sup>4</sup> El objetivo de un programa de detección temprana es la búsqueda de pacientes con CP en etapa inicial, de forma precisa y costo-efectiva, con el fin de reducir la mortalidad secundaria a esta neoplasia. Por el momento, en México no se ha puesto en marcha un programa de detección oportuna y aún no se han publicado resultados definitivos sobre el tema respecto a la población latinoamericana. La implementación de un programa de detección temprana de CP involucra la participación de un equipo multidisciplinario; además requiere de insumos para la atención y el seguimiento de los pacientes, por lo que es necesario realizar un análisis de costo-beneficio que permita conocer la viabilidad de su ejecución.

### ¿Qué población se encuentra en riesgo?

A partir del NLST se definió a la población de alto riesgo: sujetos de entre 55 y 74 años de edad con antecedente de tabaquismo intenso (consumo mayor o igual a 30 paquetes/año) o aquéllos con tabaquismo suspendido durante los últimos 15 años.<sup>4,5</sup> Los pacientes fumadores presentan 25 veces más probabilidad de desarrollar CP que los no fumadores (RR=25), por lo que el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo prevenible. La exposición a humo de leña es un factor conocido de riesgo para desarrollar CP (RM 1.9 [IC95% 1.1-3.5]),<sup>6,7</sup> sin embargo, no se le ha tomado en cuenta como criterio de riesgo para ser candidato a un programa de detección temprana. En Latinoamérica es frecuente la exposición a biomasa (humo de leña, principalmente) y, por tanto, ésta debe ser incluida como factor de riesgo en la población de esa región.

El CP puede presentarse a temprana edad; no obstante, la población de mayor riesgo se encuentra entre los 50 y los 88 años de edad.<sup>8-11</sup> La detección temprana puede no tener un buen rendimiento en presencia de comorbilidades importantes.

La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) define tres grupos de individuos potencialmente en riesgo.<sup>12</sup> A diferencia de lo que se ha realizado en otros estudios, en el trabajo de la NCCN se toman en cuenta

las exposiciones ocupacionales, el antecedente de cáncer y los antecedentes oncológicos familiares para dicha definición. Exposiciones ocupacionales a radón y asbesto se han asociado fuertemente con la presencia de CP, así como el antecedente familiar de la enfermedad, el cual se asocia en un pequeño porcentaje con variaciones genéticas hereditarias y/o con exposiciones en común entre miembros de la familia (ej., humo de segunda mano).<sup>13</sup>

### Cesación del consumo de tabaco

En 2015, la Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos notificó una prevalencia de consumo de tabaco de 16.4%.<sup>14</sup> En México, los últimos registros de la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017 (Encodat 2016-2017) mostró una prevalencia de fumadores de 20.8% en sujetos de 12 a 65 años de edad. Asimismo se observó un incremento a 30.2% en la prevalencia de exfumadores con más de un año de haber abandonado el hábito de fumar.<sup>15</sup> Se requiere de acciones sanitarias que permitan reducir el consumo de tabaco, con intervenciones en grupos de alta vulnerabilidad, al igual que realizando tareas de detección temprana, referencia oportuna, tratamiento y rehabilitación. Se estima que la implementación de un programa de detección oportuna de CP doblará la cesación del tabaquismo en 3 a 6%.<sup>16</sup> Los pacientes que disminuyen el consumo a 10 paquetes/año muestran una reducción en la mortalidad de 14 a 19%. Para el sector salud, la disminución en el consumo representa una reducción en el costo de detección de aproximadamente 100 000 dólares por paciente.<sup>16</sup> Cuando incrementa el tiempo de abstinencia de 15 a 25 años, la reducción en la mortalidad es de aproximadamente 10%.<sup>17</sup> Las tasas de cesación son más altas cuando el resultado de la detección es positivo en lugar de negativo, lo que sugiere que una prueba positiva puede motivar a los pacientes a dejar de fumar. Recientemente se presentaron los resultados del ensayo clínico *Netherlands-Leuven Lung Cancer Screenings Network* (NELSON),<sup>18</sup> el único estudio aleatorizado que investigó el abandono del tabaco en el contexto de la detección de cáncer pulmonar. Todos los participantes, independientemente del grupo de intervención, tuvieron más probabilidad de dejar de fumar que la población promedio. Ello refuerza el concepto de que los programas de detección oportuna deben incluir intervenciones para dejar de fumar o mantener la abstinencia.

### Implementación de programas de detección en Latinoamérica

Uno de los retos que enfrenta la implementación de programas de detección temprana de cáncer pulmonar en

Latinoamérica es la falta de estudios locales que ayuden a planificar estrategias de prevención basadas en las necesidades poblacionales, la economía y las políticas sanitarias de cada país. El único estudio latinoamericano existente al respecto es el que se realizó en Brasil (BRELT 1), el cual siguió las recomendaciones del NLST e incluyó a 790 pacientes; 312 (39%) de ellos tuvieron una TBD positiva, cifra mayor a la que notifican otros estudios de tamizaje. Sin embargo, sólo 3.1% requirió de una biopsia, resultado similar al de otros ensayos clínicos; ello sugiere que, a pesar de la alta prevalencia de enfermedad granulomatosa, el número de falsos positivos no se elevó.<sup>19</sup> Actualmente, el estudio se encuentra en fase de seguimiento, y se espera que los resultados sean similares. Aproximadamente 60% de los casos nuevos de cáncer se encuentran en países de ingresos medios bajos, como son la mayoría de las naciones latinoamericanas; dos tercios de las muertes por cáncer ocurren en esos países.<sup>20</sup> La incidencia y mortalidad por CP es mayor en ellos debido a que el diagnóstico se realiza en estadios avanzados de la enfermedad por el difícil acceso a herramientas diagnósticas, las barreras que existen para recibir un tratamiento adecuado y el retraso en la administración de dicho tratamiento.<sup>21</sup> Los retos que se enfrentan en América Latina para el acceso a medicamentos de alto costo se relacionan con un déficit de la inversión en investigación y desarrollo tecnológico, con las distintas políticas públicas que restringen la disponibilidad de los fármacos y con las limitaciones económicas del paciente para adquirir el tratamiento. En México, como en otros países de la región, el cáncer de pulmón no es considerado una prioridad, debido a la menor prevalencia que se registra en comparación con otros tipos de neoplasias.<sup>22</sup> Otro reto es que en México no se cuenta con la infraestructura suficiente para responder a las demandas de atención de toda la población en materia de detección temprana de cáncer de pulmón.<sup>22</sup> No todos los hospitales disponen de tomógrafos ni de un equipo multidisciplinario (por ejemplo, de patólogos y cirujanos de tórax), para que pueda ponerse en marcha un programa de alcance nacional. Sin embargo, la identificación de pacientes de alto riesgo a partir del primero y segundo nivel de atención, así como su referencia oportuna al tercer nivel de atención, es uno de los puntos clave para garantizar el éxito en ese sentido. Asimismo, es necesario generar más evidencia científica que sustente la implementación de un programa de detección temprana de cáncer de pulmón en México.

### Costo-beneficio

El costo-beneficio es un aspecto controversial cuando se implementa un programa de alcance nacional. Mientras que en países desarrollados como Inglaterra, Japón y

Estados Unidos de América (EUA) el porcentaje del ingreso per cápita que se destina al tratamiento de cáncer pulmonar es de 0.51, 0.6 y 1.2%, respectivamente, en países de América Latina tan sólo 0.13% del ingreso per cápita se designa a ese fin.<sup>23,24</sup> Por tal motivo se requiere tanto de políticas públicas como de infraestructura para la prevención y el tratamiento del padecimiento. El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) evaluó el costo generado por paciente con cáncer de pulmón. Durante el año 2009, ingresaron 297 pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar de células no pequeñas atribuible al tabaquismo, y se observó que el costo/paciente incrementa conforme avanza la enfermedad (I: 13 456.39 dólares; II: 35 648.68 dólares; III: 106 186.76 dólares; IV: 144 555.47 dólares).<sup>16</sup> Es decir, por cada paciente que se trata en EC IV se podría brindar tratamiento a 10 pacientes en EC I.<sup>25</sup> Para el EC IV las consultas ambulatorias y la quimioterapia constituyen 75% del costo total, sin considerar las nuevas modalidades de tratamiento dirigido. En EUA, por ejemplo, 90% de los medicamentos tienen un costo de 20 000 dólares por tres meses de tratamiento; ajustado al producto per cápita nacional, ese costo se incrementa significativamente en países de Latinoamérica.<sup>22</sup> Los resultados del análisis de costo-efectividad de la detección de cáncer pulmonar (del NLST) con THDB son variados y dependerán de la población en donde se establezca el programa.<sup>26</sup> Las mejoras en los métodos para identificar correctamente a los pacientes con alto riesgo tendrán un gran impacto sobre la relación costo-efectividad en las estrategias de detección.

Una forma de evaluar la efectividad del tamizaje en cáncer de pulmón, considerando el costo-beneficio, consiste en compararlo con el tamizaje en cáncer de mama. En esta última neoplasia, por cada 1 900 mujeres estudiadas se salva una vida. En cáncer de pulmón, el número a estudiar es de 320, y seleccionando mejor a los candidatos de acuerdo con la presencia de un mayor riesgo, el número a estudiar se reduce a 161 para salvar una vida.<sup>27</sup>

### Controversias en relación con el tamizaje

Desarrollar un programa de detección oportuna en Latinoamérica implica formular los siguientes cuestionamientos: a quién examinar, cómo identificar a los pacientes con alto riesgo, cómo realizar la TBD y comunicar los resultados, cómo manejar hallazgos anormales, cómo asegurar el seguimiento del paciente y cómo incorporar estrategias de cesación de tabaco. La toma informada de decisiones para la detección del CP requiere de la valoración de los posibles beneficios y daños que conlleva la implementación de programas al respecto (cuadro I).<sup>28</sup> Existe incertidumbre sobre dicha

implementación en América Latina y sobre si las actuales guías se pueden aplicar en países en vías de desarrollo que cuentan con una alta prevalencia de enfermedad granulomatosa, principalmente de tuberculosis. Una evaluación más precisa sobre dichos beneficios y daños permitiría a las personas con alto riesgo de CP obtener una mayor ventaja a partir de la detección oportuna; asimismo, mediante el desarrollo de mejores estrategias de evaluación, se podría optimizar la identificación de verdaderos y falsos positivos.<sup>29</sup> A pesar de que se han realizado varios estudios en diferentes partes del mundo, no todos han logrado comprobar la asociación de la detección temprana con una reducción en la mortalidad. Ni el estudio *Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology* (DANTE) ni el Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST)<sup>30-32</sup> presentaron resultados concluyentes respecto a dicha asociación; sin embargo, ambos establecieron distintos cortes para los factores de riesgo utilizados en el NLST, lo que pudiera haber otorgado menor poder para detectar una disminución de la mortalidad. La mayor parte de los ensayos de detección no abordan el impacto de las intervenciones mas allá del alcance de sus diseños de estudio, incluidos los efectos de la radiación, ni los beneficios o daños fuera del periodo de seguimiento.

Distintos biomarcadores se han desarrollado con el potencial de identificar con mayor precisión a los pacientes que se pudieran beneficiar de la TBD o con el propósito de determinar la presencia de lesiones malignas; sin embargo, se requieren aún más estudios para corroborar su utilidad. Anticuerpos tumorales séricos, proteínas y paneles de micro-ARN están siendo

activamente estudiados como herramienta diagnóstica y pronóstica.<sup>33</sup>

## Conclusiones

Existe suficiente evidencia en el ámbito mundial que justifica poner en marcha un programa de detección temprana de CP; no obstante, para su desarrollo es necesario adaptarlo a las particularidades de la población con sus limitantes. Implementar dicho programa en América Latina implica retos en relación con costos de detección y seguimiento, infraestructura, inversión en salud y equipo médico multidisciplinario, además de los riesgos que podría tener el programa para el paciente. Sin embargo, la reducción en la mortalidad y la falta de evidencia científica en México hace justificable su implementación.

*Declaración de conflicto de intereses.* Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

## Referencias

1. Arrieta O, Guzmán-De Alba E, Alba-López LF, Acosta-Espinoza A, Alatorre-Alexander J, Alexander-Meza JF et al. Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Rev Invest Clin.* 2013;65(supl1):S5-84.
2. Arrieta O, Campos-Parra AD, Zuloaga C, Avilés A, Sánchez-Reyes R, Vázquez-Manríquez ME, et al. Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non-small-cell lung cancer related to wood-smoke exposure. *J Thorac Oncol.* 2012;7(8):1228-34. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3182582a93>

**Cuadro I**  
**RIESGO-BENEFICIO EN LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE DETECCIÓN DE CÁNCER PULMONAR EN AMÉRICA LATINA**

Beneficios	Riesgos
Reducción de la mortalidad	Falsos positivos y hallazgos incidentales
Cese del tabaquismo	Estudios y procedimientos de seguimiento
	Inversión en estudio de TBD
Disminución de costos de atención hospitalaria por tratamiento de estadios avanzados de CP y patologías relacionadas con el tabaquismo	Inversión en el abordaje diagnóstico en estudios positivos
	Tratamiento
	Costo de atención
Primer ensayo clínico de detección temprana en México	Estrés y ansiedad en el paciente
Generación de políticas sanitarias en el ámbito nacional	Sobrediagnóstico
	Exposición a radiación

CP: cáncer pulmonar

TBD: tomografía de baja dosis

Fuente: Bach PB, Mirkui JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al.<sup>28</sup>

3. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, 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(8):706-14. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31812f3c1a>
4. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: Overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243-53. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091808>
5. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, Kanne JP, Kinsinger LS, Wiener RS, et al. Screening for lung cancer. *Chest*. 2018;153(4):954-85. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.016>
6. Arrieta O, Martínez-Barrera L, Treviño S, Guzmán E, Castillo-González P, Ríos-Trejo MA, et al. Wood-smoke exposure as a response and survival predictor in erlotinib-treated non-small cell lung cancer patients: An open label phase II study. *J Thorac Oncol*. 2008;3(8):887-93. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31818026f6>
7. Hernández-Garduno E, Brauer M, Pérez-Neria J, Vedal S. Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in non-smoking Mexican women. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(3):377-83.
8. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(1):19-33. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1777ci>
9. Wiener RS, Gould MK, Arenberg DA, Au DH, Fennig K, Lamb CR, 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(7):881-91. <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1671st>
10. Roberts H, Walker-Dilks C, Sivjee K, Ung Y, Yasufuku K, Hey A, et al. Screening high-risk populations for lung cancer: Guideline recommendations. *J Thorac Oncol*. 2013;8(10):1232-7. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31829f3d5>
11. Stram DO, Park SL, Haiman CA, Murphy SE, Patel Y, Hecht SS, et al. Racial/ethnic differences in lung cancer incidence in the multiethnic cohort study: An update. *J Natl Cancer Inst*. 2019;djy206. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy206>
12. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, et al. Lung Cancer Screening, Version 3. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(4):412-41. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0020>
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
14. Organización Panamericana de la Salud/Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos. Mexico 2015. Washington, DC/Cuernavaca, Morelos, México: OPS/INSPI, 2017. Disponible en: <https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/mex-report-2015-spanish.pdf>
15. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz/Instituto Nacional de Salud Pública/Comisión Nacional contra las Adicciones/Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de tabaco. Ciudad de México: INPRFM, 2017. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1lktptvdu2nsrSpMBMT4FdqBk8gikz7q/view>
16. Arrieta O, Quintana-Carrillo R, Ahumada-Curiel G, Corona-Cruz J, Correa-Acevedo E, Zinser-Sierra J, et al. Medical care costs incurred by patients with smoking-related non-small cell lung cancer treated at the National Cancer Institute of Mexico. *Tob Induc Dis*. 2015;12(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12971-014-0025-4>
17. Kawai H, Tada A, Kawahara M, Nakai K, Maeda H, Saitou R, et al. Smoking history before surgery and prognosis in patients with stage IA non-small-cell lung cancer—A multicenter study. *Lung Cancer*. 2005;49(1):63-70. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.12.006>
18. Van der Aalst CM, Van den Bergh KAM, Willemsen MC, De Koning HJ, Van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax*. 2010;65(7):600-5. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.133751>
19. dos Santos RS, Franceschini JP, Chate RC, Ghefter MC, Kay F, Trajano ALC, et al. Do current lung cancer screening guidelines apply for populations with high prevalence of granulomatous disease? Results from the First Brazilian Lung Cancer Screening Trial (BRELT1). *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):481-8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2015.07.013>
20. Raez LE, Cardona AF, Santos ES, Catoe H, Rolfo C, Lopes G, et al. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. *Lung Cancer*. 2018;119:7-13. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.02.014>
21. Raez LE, Nogueira A, Santos ES, dos Santos RS, Franceschini J, Ron DA, et al. Challenges in lung cancer screening in Latin America. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-10. <https://doi.org/10.1200/jgo.17.00040>
22. Raez LE, Santos ES, Rolfo C, Lopes G, Barrios C, Cardona A, et al. Challenges in facing the lung cancer epidemic and treating advanced disease in Latin America. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(1):e71-9. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.05.003>
23. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Louis JS, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2013;14(5):391-436. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70048-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70048-2)
24. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, Youlten DR, Nwogu C, Reid ME. The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics. *J Thorac Oncol*. 2016;11(10):1653-71. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.021>
25. Raymakers AJN, Mayo J, Lam S, FitzGerald JM, Whitehurst DGT, Lynd LD. Cost-effectiveness analyses of lung cancer screening strategies using low-dose computed tomography: A systematic review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14(4):409-18. <https://doi.org/10.1007/s40258-016-0226-5>
26. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1793-802. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1312547>
27. 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(3):245-54. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1301851>
28. Bach PB, Mirkkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer. *JAMA*. 2012;307(22):2418. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5521>
29. Spira A, Beane JE, Shah V, Steiling K, Liu G, Schembri F, et al. Airway epithelial gene expression in the diagnostic evaluation of smokers with suspect lung cancer. *Nat Med*. 2007;13(3):361-6. <https://doi.org/10.1038/nm1556>
30. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1102873>
31. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, 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(4):296-301. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200736>
32. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):445-53. <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0076oc>
33. Bianchi F, Nicassio F, Marzi M, Belloni E, Dall'Olio V, Bernard L, et al. A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. *EMBO Mol Med*. 2011;3(8):495-503. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100154>