

폐암 조기진단 program의 효용성

서울대학교 의과대학 내과학교실

김 영 환

The Effectiveness of Early Lung Cancer Detection Programs

Young Whan, Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

폐암은 미국에서는 남녀 공히 암사망률 제 1위를 차지하고 있고, 인구의 노령화, 흡연인구의 증가 및 대기오염의 심화로 한국에서도 최근 그 빈도 및 사망률이 급속히 증가하여, 2000년 통계청의 발표에 의하면 1999년 한국 남자에서의 장기별 암사망에서 폐암이 전체 암의 22.4%로 간암(21.7%) 및 위암(20.7%)을 추월하여 사망률 제1위의 암이 되었다. 여자의 경우에도 위암(21.3%)에 이어 폐암이 13.7%를 차지하여 사망률 제2위의 암으로 부상하였다. 그리고 인구 10만명당 폐암에 의한 사망은 남자의 경우에는 32.8명으로 전체 사망원인 중 5위를 차지하고 있다. 인구 10만명당 폐암에 의한 사망률은 1990년에 14.4명에서 1999년에 22.1명으로 증가하였고, 남자의 경우에는 20.8명에서 32.8명으로, 여자의 경우에는 7.7명에서 11.3명으로 증가하였다(Table 1)¹. 이것은 미국의 73.4(남자 10만명당), 일본의 52.1(남자 10

만명당)에 비하면 적은 수치이지만, 최근 급격하게 증가하고 있는 경향을 보여 이미 중대한 보건 문제로 대두되고 있다.

폐암 중 약 80%를 차지하는 비소세포암인 경우 근치수술이 가장 좋은 치료법으로 알려져 있으나 진단 당시 폐에 국한되어 있는 경우는 25-30% 정도밖에 되지 않으며(제 I 혹은 II 병기), 25-30%는 림프절 전이나 국소로 진행된 상태에서(제 IIIa 혹은 IIIb 병기), 나머지 40-50%는 이미 원위부에 전이된 상태(제 IV 병기)에서 진단되어 실제로 근치적 절제술을 받는 경우는 1/3 정도밖에 되는 않는 실정이다. 그동안 항암화학요법이나 방사선치료 등 치료에 대한 많은 연구가 이루어졌음에도 불구하고 5년 생존율이 제 I 병기에서 38-60%, 제 II 병기에서 24-34%, 제 IIIa, IIIb 병기에서 3-13%, 제 IV 병기에서 1%로 매우 나쁘다². 이 질환의 효과적인 치료를 위해서는 암을 조

Address for correspondence :

Young Whan Kim, M.D. Ph.D

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital

28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Phone : 02-760-2856 Fax : 02-762-9662 E-mail : ywkim@snu.ac.kr

Table 1. 각종 암(악성신생물)의 사망률¹⁾

		위암	간암	폐암	대장암	췌장암	유방암	자궁암
전체	1990	31.5	24.1	14.4	4.5	3.3	1.7	7.8
	1999	24.0	20.7	22.1	7.9	5.4	2.4	5.6
	증감율	▲ 23.8	▲ 14.1	53.5	75.6	63.6	41.2	▲ 28.2
남자	1990	39.1	35.4	20.8	4.4	3.8	0.0	-
	1999	30.3	31.7	32.8	8.5	6.2	0.0	-
	증감율	▲ 22.5	▲ 10.5	57.7	93.2	63.2	-	-
여자	1990	23.6	12.0	7.7	4.5	2.8	3.5	7.8
	1999	17.6	9.5	11.3	7.2	4.5	4.8	5.6
	증감율	▲ 25.4	▲ 20.8	46.8	60.0	60.7	37.1	▲ 28.2

(통계청, 2000)

기 진단하여 근치적 수술을 하는 것이 매우 중요함을 알 수 있다. 소세포암은 폐암의 15-25%를 차지하며 이미 진단 당시 광범위하게 종양이 퍼져 있는 경우가 많아 수술로 완치를 기대하기는 매우 힘들며, 항암화학요법과 방사선치료로써 비소세포폐암보다는 높은 관해율을 기대할 수 있지만 대부분 재발하여 5년 생존율은 10%를 넘지 못하고 있는 실정이다³⁾.

폐암은 아주 초기에 발견하여 수술하면 70% 이상 완치될 수 있기 때문에 폐암을 초기에 발견하고자 하는 노력을 해 왔으나 1970년대에 이루어진 폐암조기 발견에 대한 일련의 연구들이 하나같이 폐암발견을 위한 mass screening이 mortality를 낮추지 못하였다고 주장하여 이후 폐암의 경우에는 mass screening이 효과가 없는 것으로 받아들여져 왔다⁴⁾.

1970년대에 미국의 National Cancer Institute에서는⁵⁾ Memorial-Sloan Kettering Institute⁶⁾, Johns Hopkins University⁷⁾ 및 Mayo Hospital^{8,9)}의 3개의 기관을 지원하여 폐암의 조기발견을 위한 연구를 시행하였으며 체코슬로바키아에서도 비슷한 연구가 시행되었다^{10,11)}. 이 연구 결과는 이후 전세계적으로 폐암의 조기발견을 위한 집단검사에 매우 강력한 영향을 미쳤으며 아직까지도 이 결과에 근거하여 폐암의 조기발견을 위한 집단검사를 권장하고 있는 기관은 없는 실정이다. 이 연구 결과의 결론은 한마디로 요약하면 폐암

을 조기발견하기 위하여 정기적으로 흉부 X-선 촬영 (및 객담세포진검사)을 시행하면 폐암을 초기에 발견하는률을 높이지만 궁극적으로 사망률을 줄이지는 못한다는 것이다.

정기적인 검사를 하는 경우와 하지 않는 경우의 비교에 대한 연구로는 Mayo Lung Project와 체코슬로바키아의 연구가 있다. Mayo Lung Project에서는 10,933명이 참여하여 폐암이 없는 사람들 중 4,618명은 4개월마다 흉부 X-선 촬영 및 객담세포진검사를 시행하였고, 4,593명은 대조군으로 1년에 한번 정기검사를 하도록 권유하기는 하였으나 정기검사를 시행하지는 않았다. 이런 식으로 평균 6년간 검사를 시행한 후 이후 평균 3년간 관찰하였다.

연구기간이 끝난 후 시험군에서는 206명의 폐암환자가 발견된 반면 대조군에서는 160명의 환자가 발견되었다. 폐암의 발생빈도는 4.5% 및 3.5%로 약 1%의 발생빈도의 차가 있었다. 시험군에서는 대조군에 비하여 병기가 초기인 경우가 많았고 수술로 절제 가능한 경우도 많았다(46% vs. 32%). 5년 생존율도 33% 및 15%로 차이가 있었고 폐암의 치사율도 59% 및 72%로 차이가 있었다. 그럼에도 불구하고 폐암에 의한 전반적인 사망은 시험군이 122명으로 대조군의 115명 보다 많았다(Table 2). 따라서 조기발견을 위한 노력이 폐암에 의한 사망을 줄이지는 못하

Table 2. Mayo lung project⁹

	시험군	대조군
Population	4,618	4,593
Incidence	206(4.5%)	160(3.5%)
Resectability	46%	32%
5-year survival	33%	15%
Fatality	59%	72%
Mortality	122	115

(Cancer 1991;67:1155)

Table 3. 체코슬로바키아 연구¹¹

	시험군	대조군
Population	3,172	3,174
Incidence	36	19
Resectability	25%	15%
5-year survival	23%	0%
Mortality	28	18
6년	85/108	67/82

(Int J Cancer 1990;45:26)

였다고 결론지었다^{8,9}.

체코슬로바키아 연구에서는 40세에서 64세 사이의 6,364명의 남자 흡연자들이 참여하였다. 이 중 폐암이 없는 사람들을 시험군과 대조군으로 나누어 시험군은 매 6개월마다 3년간 흉부 X-선 촬영 및 객담세포진검사를 시행하였고 대조군은 3년간의 시험이 끝날 때까지 정기검사를 시행하지 않았다. 3년간의 시험기간이 끝난 후 두 그룹 모두 이후에는 매년 흉부 X-선 촬영을 하며 3년간 관찰하였다. 이 연구도 Mayo Lung Project와 비슷한 결과를 보였다. 시험군에서는 폐암의 수술적 절제율이나 5년 생존율이 높았으나, 6년간 시험군에서는 108명의 폐암환자가 발생하여 85명이 사망하였고 대조군에서는 82명의 폐암환자가 발생하였고 67명이 폐암으로 사망하였다(Table 3). 즉 시험군에서 더 많은 환자가 발생하여 사망한 환자 수도 많았다^{10,11}. Mayo Lung Project나 체코의 연구에서 시험군이 병기의 분포, 수술적 절제율, 5년 생존

율에서는 통계적으로 유의하게 유리하였으나 폐암의 발생이 오히려 높았다는 결과를 얻은 것이다.

그럼 왜 시험군에서 대조군보다 더 많은 환자가 발생한 것인가? 이를 설명하기 위하여 selection bias, lead-time bias, length bias, overdiagnosis bias가 거론되었으나 모두 이를 설명하기에는 부족하였다. Selection bias란 폐암이 발생할 환자가 어느 한쪽에 많이 배정되었다는 것인데 이 연구들에서는 무작위 배정을 하였기 때문에 selection bias는 없었던 것으로 판단된다. Lead-time bias란 시험군에서 조기의 환자를 많이 찾아내어 발병률이 높다는 것인데 그렇다면 시험기간이 끝나면 대조군에서 차이가 난 환자 만큼 시험 후 추적기간에 더 많이 발생하여 발생률이 같아져야 한다. 그러나 두 연구에서 모두 시험 후 3년간의 추적기간에도 계속 발생률의 차이는 지속되어 이를 lead-time bias로 설명할 수 없다. Length bias란 시험군에서 preclinical phase가 매우 긴 indolent한 폐암을 많이 발견하였기 때문에 발생률이 높다는 것이다. 그러나 두 연구 모두에서 이를 분석해 본 결과 발생률의 차이에 약간의 기여하였으나 모두를 설명할 수는 없었다. Overdiagnosis bias란 정기검사에서 발견된 폐암 환자의 일부는 연구기간 동안 임상적으로 발현되지 않았을 폐암이란 것이다. 그러나 폐암의 알려진 임상적 형태는 전립선암과 같이 오랫동안 진행하지 않고 있는 경우란 매우 드물어 overdiagnosis로 발생률의 차이를 설명하기에는 무리이다. 따라서 이러한 4가지의 bias로 발생률의 차이를 설명할 수는 없으며 이 차이에 대해서는 앞으로 더 연구가 필요하다¹².

폐암 조기발견을 위한 정기검사에서 흉부 X-선 촬영 및 객담세포진검사를 동시에 시행하는 것과 흉부 X-선 촬영만 시행하는 것을 비교한 연구로 Memorial-Sloan Kettering Lung Project와 Johns Hopkins Lung Project가 있다. 두가지 검사군에서는 흉부 X-선 촬영을 1년에 1번 시행하고 객담세포진검사를 4개월에 1번 시행하였으며, 한가지 검사군에서는 흉부 X-선 촬영만 1년에 한번 시행하였다. Memorial-Sloan Kettering Lung Project에서는 10,040명

Table 4. Memorial sloan kettering lung project⁶

	Dual screen	X-ray only
Population	5,073	4,968
Incidence	144	144
Resectability	53%	51%
5-year survival	35%	35%
Mortality	90	92

(Chest 1984;86:44)

이 참여하였는데, 두가지 검사군과 한가지 검사군에서 각각 144명의 폐암환자가 발생하였고, 제1기의 환자가 40%를 넘었고 이들의 5년생존율은 76%이었으나 전체 환자의 5년생존율은 35%에 불과하였다. 두군에서 환자의 발생률, 수술적 절제율, 5년 생존율 및 사망률에서 차이가 없었다(Table 4)⁶. Johns Hopkins Lung Project에서도 10,387명이 참가하였는데 두군간의 차이가 없었고 8년 생존율은 두군 모두 20%이었다. 따라서 결론은 객담세포진검사를 추가하는 것은 폐암의 조기발견에 아무런 도움을 주지 못한다는 것이었다. 그러나 이 두 연구에서는 정기검사를 하지 않은 대조군이 없어서 정기검사를 하는 것이 하지 않는 것에 비하여 어떤 이로운 점이 있는 지에 대한 결론을 내릴 수는 없었다. 그러나 과거의 National Cancer Institute의 역학조사나 다른 연구결과와 비교하여 보면 장기생존자가 약 3배정도 많다는 것을 알 수 있으나 selection bias를 배제할 수 없었다⁷.

이상의 70년대에 시행된 4가지 연구에서 폐암의 조기발견을 위한 정기검사의 유용성에 회의적인 결론을 내려 이후 어느 기관에서도 폐암에 관한 한 조기 발견을 위한 정기검사를 추천하지는 않았다. 그러나 이 연구가 발표되고 10년이 지난 1995년부터 이 연구에 대한 새로운 해석이 나오기 시작했다. 즉, 이러한 연구들은 연구의 design, 시행 및 해석에서 오류가 있었다는 것이며 따라서 폐암의 조기발견을 위한 정기검사의 유용성을 주장하는 학자들이 나오게 되었다¹³.

미국의 National Cancer Institute에서는 최근

Table 5. ELCAP 1000명의 baseline data¹⁶

	CT	Chest PA
비석회화결절	233	68
악성	27(2.7%)	7(0.7%)
Stage I	23/27	4/7

(Lancet 1999;354:99)

에 55-75세 사이의 150,000 명의 미국인을 대상으로 전립선, 폐, 대장, 난소암에 대한 조기발견에 대한 연구를 시행하여 14년까지 추적한다고 한다. 이 연구에서 정기적인 흉부 X-선촬영의 유용성에 대한 결론을 얻을 수 있을 것으로 기대된다¹⁴.

폐암의 조기발견을 위한 최근의 연구로는 mobile spiral CT를 이용한 것이 진행되고 있다^{15,16}. 일본에서 시행된 한 연구에 의하면 3,967명을 대상으로 시행한 결과 19명의 폐암을 발견하였는데 이중 1명만이 일반촬영에서 병변이 있었다고 하며 이러한 보다 감수성이 높은 검사를 이용하면 보다 많은 이득을 얻을 수 있을 것이라고 주장하였다¹⁵. 이와 비슷한 CT를 이용하여 폐암조기 발견을 위한 연구가 지난해 발표된 바 있다. 뉴욕과 몬트리올에 있는 Early Lung Cancer Action Project(ELCAP) 그룹에서 1992년에 시작한 이 연구는 60세 이상의 최소 10갑년 이상의 흡연력이 있는 1000명을 대상으로 매년 low dose CT 및 chest PA를 촬영하여 low dose CT의 유용성을 보고자 하는 것이었다. 아직 장기 추적 결과가 나오지는 않았으나 1000명의 대상자의 baseline data는 다음과 같다. CT에서는 1000명 중 233명에서 비석회화결절이 발견된 반면 chest PA에서는 68명에서 발견되었다. 이 중 악성으로 밝혀진 것은 CT에서 27명(2.7%)이 악성이었던 반면 chest PA에서는 7(0.7%)명이 악성이었다. CT에서 발견된 27명의 환자중 26명이 수술적 절제가 가능하였고 23명은 stage I이었다. Chest PA에서 발견된 7명의 환자 중 stage I은 4명이었다(Table 5)¹⁶. 이러한 결과는 Low dose CT가 폐암을 조기에 발견하는데 매우 유용할 것임을 시사하는 것이며 향후 추적조사 결과가 나오면 더욱

Table 6. Mayo lung project sputum image cytometry²⁰

Outcome	Negative or slight atypia	Moderate or marked atypia	Carcinoma cells present
Squamous carcinoma developed	17	12	11
No development of lung cancer	32	1	0

(Mayo Clin Proc 1997;72:697)

Table 7. LIFE Multicenter clinical trial(7 institutes in North America, 173 subjects)²³

	Moderate dysplasia/worse		Intraepithelial neoplasia	
	WLB	WLB+LIFE	WLB	WLB+LIFE
Sensitivity	0.25	0.67	0.09	0.56
(+) Predictive value	0.39	0.33	0.14	0.23
(-) Predictive value	0.83	0.89	0.84	0.89
False(+) rate	0.10	0.34	0.10	0.34
Relative sensitivity		2.71		6.3

(Chest 1998;113:696)

명확해 질 것이다. 최근에 국내에서도 low dose CT를 이용한 연구가 시작되었다.

이 밖에 폐암의 조기 발견을 위한 연구로는 객담에서 molecular tumor marker에 대한 면역화학염색을 시행하는 것이다¹⁷. 지금까지 폐암의 항원에 대한 단클론항체가 100개 이상 밝혀졌고 이를 이용한 폐암의 조기발견의 시도가 있었다. 이 중 하나로 hnRNP-A2/B1 항원이 폐암이 발현되기 이전에 객담에서 검출된다는 연구 보고가 있어 이를 이용한 폐암의 조기 발견에 대한 몇몇 연구가 있다^{18,19}. hnRNP-A2/B1는 폐암 진단을 받기 수년전의 환자의 객담에서 발견이 증가되어 있으며 실제로 폐암 위험도가 높은 중국 연안지방의 주석 노동자를 대상으로 한 case-cohort study에서 screening method로 유용함이 밝혀졌다. 이 연구에서는 객담의 hnRNP-A2/B1 immunostaining의 폐암 발견의 감수성이 74%로 cytology 21%, chest PA 42%에 비하여 매우 높았으나 특이

성은 70%로 낮은 편이었다¹⁹.

객담에서 폐암을 조기발견하는 다른 방법으로는 quantitative microscopy를 이용하는 방법이 있다. 폐암세포가 통상적인 객담세포진 검사에서 발견되기 전에 세포의 핵에 malignancy-associated change가 나타나며 이는 DNA의 분포가 변화하여 나타나는 것으로 자동화된 시스템과 소프트웨어를 이용한 image cytometry로 검사가 가능하며 이 검사는 폐암을 조기 발견하는 감수성이 40%, 특이도가 90%에 이른다. Mayo Lung Project에서 보관중이던 객담을 이용하여 이 검사를 시행한 결과 폐암발병 이전에 이미 객담의 image cytometry에서 이상이 나타남을 알 수 있었다(Table6). 이를 이용한 폐암 조기발견 프로그램이 현재 미국, 캐나다, 일본 및 독일에서 진행중이다²⁰.

폐암을 조기에 발견하는 새로운 방법 중의 하나는 기관지폐포세척액에서 분자생물학적으로 폐암세포를

검출하는 방법이다. PCR 방법을 이용하여 기관지폐포세척액의 세포에서 암유전자 또는 암억제유전자의 돌연변이를 검사하여 폐암을 조기에 발견하는 방법으로 아직은 감수성이 그리 높지 않지만 이에 대한 연구가 활발하므로 실용화 될 가능성이 높다²¹.

그리고 fluorescent bronchoscopy를 이용한 폐암의 조기발견도 현재 진행 중이다²²⁻²⁷. 일반적으로 사용되는 white-light bronchoscopy와는 달리 violet 또는 blue light(400-440 nm)를 기관지 표면에 조사하면 정상적인 조직에서 보다 dysplasia 또는 carcinoma in situ에서 fluorescence가 감소되어 보인다는 것이다. 이를 이용하면 일반 기관지경으로는 감별이 힘든 dysplasia 또는 carcinoma in situ를 쉽게 판별하여 폐암의 조기발견이 가능하다는 것이다. 이 기관지경은 일반 기관지경과 매우 유사하며 단지 조사하는 빛이 다르고 특수 카메라를 사용한다는 점이 다르고 일반 기관지경을 시행하면서 부가적으로 약 10분간의 검사시간이 필요할 뿐이다. 북미에서 Light Induced Fluorescence Endoscopy device(LIFE-Lung, Xillix Technologies Corp., Richmond, BC, Canada)를 이용한 multicenter clinical trial이 최근에 이루어졌는데 이 결과에 의하면 preinvasive한 폐암을 발견하는데 기존의 기관지경에 비하여 매우 발견률이 높다고 하며(Table 7)²³ Karl Storz Company에서는 5-aminolevulinic acid(ALA)를 전처치하면 발견률이 높아진다는 결과를 보고하고 있다²⁷.

폐암 조기발견 프로그램은 분명히 폐암의 병기가 낮은 상태에서 폐암을 발견하는 경우를 늘려 수술적 치료의 가능성을 높이고 따라서 생존률을 높힐 수 있다. 과거에는 폐암 조기발견 프로그램의 무용성이 주류를 이루었으나 최근에는 이에 대한 새로운 해석이 나오고 더구나 최근에는 새로운 진단 방법이 개발되면서 폐암 조기 발견을 위한 새로운 연구들이 활발해지고 있다. 앞으로 우리나라에서도 폐암에 의한 암사망률이 점차 증가할 것이 확실하며 이에 대한 대처 방안으로 폐암의 조기발견을 위한 새로운 프로그램의 개발이 시급하다.

참 고 문 헌

1. 통계청. 99년 사망원인통계결과. 2000
2. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-17.
3. Perry MC, Eaton WL, Probert KJ, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987;316:912-18.
4. Eddy D. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989;111:232-37.
5. Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:545-49.
6. Melamed MR, Flehinger RB, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer : Results of the Memorial-Sloan Kettering study in New York. *Chest* 1984;86:44-53.
7. Tockman M. Survival and mortality from lung cancer in a screened population : The John Hopkins study. *Chest* 1986;89:324S-5S.
8. Fontana R, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening : The Mayo Program. *J Occup Med* 1986;28:746-50.
9. Fontana R, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer, a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991;67:1155-64.
10. Kubik A, Polak J. Lung cancer detection : Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986;57:2427-37.
11. Kubik A, Parkin DM, Khat M, Erban J, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung : Followup report of a randomized controlled trial on population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J*

- Cancer 1990;45:26-33.
12. Strauss GM. The case in favor of lung cancer screening. *UpToDate* 2000;8(2)
 13. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer : Another look ; a different view. *Chest* 1997;111:754-68.
 14. Wolpaw DR. Early detection in lung cancer. Case finding and screening. *Med Clin North Am* 1996; 80:63.
 15. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-45.
 16. 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.
 17. Mulshine JL, Scott F. Molecular markers in lung cancer detection. New screening tools. *Chest* 1995;107(6 suppl):280S.
 18. Tochman MS, Gupta PK, Meyers JD, et al : Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells : a new approach to early lung cancer detection. *J Clin Oncol* 1988;6:1685-93.
 19. Qiao Y, Tockman MS, Li L, et al : A case-cohort study of an early biomarker of lung cancer in a screening cohort of Yunnan tin miners in China. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1997;6:893-900.
 20. Payne PW, Sebo TJ, Doudkine A, et al. Sputum screening by quantitative microscopy : A reexamination of a portion of the National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Study. *Mayo Clin Proc* 1997;72:697-704.
 21. Ahrendt SA, Chow JT, Xu L-H, et al. Molecular detection of tumor cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with early stage lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:332-39.
 22. McCann J. New techniques catch lung cancers earlier. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1838-39.
 23. Lam S, Kennedy T, Unger M, et al : Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescent bronchoscopy. *Chest* 1998;113:696-702.
 24. Vermeylen P, Roufosse C, Pierard P, et al : Detection of preneoplastic lesions with fluorescent bronchoscopy(FB). *Eur Respir J* 1997;10:425S.
 25. Yokomise H, Yanagihara K, Fukuse T, et al : Clinical experience of lung imaging fluorescence endoscope(LIFE) on lung cancer patients. *Journal of Bronchology* 1997;4:205.
 26. George PJM. Fluorescence bronchoscopy for the early detection of lung cancer. *Thorax* 1999;54: 180-3.
 27. Huber RM, Gamarra F, Hautmann H, et al. 5-aminolaevulonic acid(ALA) for the fluorescence detection of bronchial tumors. *Diagnosis and Therapeutic Endoscopy* 1999;5:113-8.