

Diagnosticko-terapeutický management plicních nodulů

Diagnostic-therapeutic management of pulmonary nodules

Červeňák V.¹, Chovanec Z.², Berková A.², Resler J.², Hanslík T.², Kelblová M.¹, Novosádová K.¹, Weiss V.³, Bílek O.⁴, Vaníček J.¹

¹Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny a v Brně

⁴Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Rakovina plic je jednou z nejčastějších příčin úmrtí na celosvětové úrovni, přičemž její incidence i mortalita jsou výrazně ovlivněny stárnutím populace a změnami v prevalenci rizikových faktorů. Plicní noduly, často detekované náhodně při zobrazovacích vyšetřeních, představují významnou diagnostickou výzvu, jelikož mohou signalizovat benigní i maligní procesy. Správná diagnostika a management těchto nodulů jsou proto zásadní pro optimalizaci klinických výsledků. **Cíl:** Tento článek poskytuje komplexní přehled diagnostických a terapeutických postupů u plicních nodulů se zaměřením na hodnocení maligního potenciálu na základě morfologie, velikosti a růstového potenciálu nodulů. Diskutovány jsou také rizikové faktory, které ovlivňují rozhodovací proces, jako je kouření, věk a expozice karcinogenům. Dále jsou detailně rozebrána klíčová doporučení Fleischnerovy společnosti a British Thoracic Society. Článek analyzuje přínosy moderních zobrazovacích metod, vč. využití umělé inteligence (AI) v diagnostice plicních nodulů. AI technologie, zejména techniky hlubokého učení, vykazují vysokou přesnost v detekci a hodnocení maligního rizika, přičemž jejich využití je stále doplňkem odborného klinického posouzení. Závěrem článek zdůrazňuje význam multidisciplinárního přístupu v diagnostice a léčbě plicních nodulů a také zmiňuje implementaci pilotního screeningového programu rakoviny plic v ČR, který je zaměřen na časný záchyt onemocnění. Tento program má potenciál významně snížit mortalitu spojenou s rakovinou plic a zlepšit prognózu pacientů.

Klíčová slova

plicní nodule – CT – management plicních nodulů – dispenzarizace – rakovina plic

Summary

Background: Lung cancer is one of the leading causes of death worldwide, with incidence and mortality significantly affected by population ageing and changes in the prevalence of risk factors. Lung nodules, which are often detected incidentally on imaging studies, pose a significant diagnostic challenge as they may indicate both benign and malignant processes. Correct diagnosis and management of these nodules is therefore essential to optimize clinical outcomes. **Purpose:** This article provides a comprehensive review of diagnostic and therapeutic approaches to pulmonary nodules, focusing on the assessment of malignant potential based on nodule morphology, size and growth potential. Risk factors influencing the decision-making process such as smoking, age and exposure to carcinogens are also discussed. In addition, key recommendations from the Fleischner Society and the British Thoracic Society are discussed in detail. The article analyses the benefits of modern imaging techniques, including the use of artificial intelligence (AI) in the diagnosis of lung nodules. AI technologies, particularly deep learning techniques, have shown high accuracy in detecting and assessing malignancy risk, and their use is increasingly complementary to expert clinical judgement. Finally, the article highlights the importance of a multidisciplinary approach to the diagnosis and management of lung nodules, and also mentions the implementation of a pilot lung cancer screening programme in the Czech Republic aimed at early detection of the disease. This programme has the potential to significantly reduce lung cancer mortality and improve patient prognosis.

Key words

pulmonary nodule – CT – pulmonary nodule management – dispensary – lung cancer

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Zdeněk Chovanec

I. chirurgická klinika LF MU

a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 664/53

602 00 Brno

e-mail: zdenek.chovanec@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 6. 2024

Přijato/Accepted: 27. 8. 2024

doi: 10.48095/ccko2024408

Úvod

Podle zprávy WHO z roku 2020 je rakovina druhou nejčastější příčinou úmrtí na světě a hlavní příčinou úmrtí před dovršením 70 let věku [1,2]. Globální zátěž spojená s výskytem rakoviny a její smrtelnost se zvyšuje v důsledku stárnutí populace, jejího růstu a změn v prevalenci klíčových rizikových faktorů, které jsou často spojeny se socioekonomickým rozvojem [1]. V roce 2020 byla rakovina plic celosvětově druhou nejčastější onkologickou diagnózou s 11,4 % všech případů a představovala 18,0 % všech úmrtí způsobených onkologickými onemocněními, což znamená, že každý desátý případ rakoviny a každé páté úmrtí na rakovinu bylo způsobeno rakovinou plic [2]. Pětileté přežití pacientů diagnostikovaných mezi lety 2010 a 2014 se ve většině zemí pohybuje mezi 10 a 20 %. Nicméně v některých zemích jsou hodnoty přežití vyšší – v Japonsku 33 %, v Izraeli 27 % a v Korejské republice 25 % [3].

V ČR byla rakovina plic v roce 2021 čtvrtou nejčastější onkologickou diagnózou, přičemž muži byli častěji postiženi než ženy v poměru 1,6 : 1 [4]. V mezinárodním srovnání se ČR v roce 2021 umístila na 28. místě z hlediska incidence a na 21. místě z hlediska úmrtnosti [4,5]. Více než 65 % nově diagnostikovaných případů bylo odhaleno v pozdním stadiu, což přispělo k 5letému přežití pouze ve 21,5 % případů [5].

Plicní noduly, často detekované náhodně při CT hrudníku, představují diagnostickou výzvu. Jejich etiologie může zahrnovat infekce, zánětlivé procesy, granulomy, primární nebo sekundární

nádorové onemocnění [6]. Výskyt těchto náhodných nálezů (incidentalomy), zvláště u kuřáků nad 50 let, uvádí literatura v rozmezí 15–30 % [7], některé studie až 50 % (tab. 1) [8].

Včasná a přesná diagnostika plicních nodulů je esenciální pro efektivní klinický management a prognózu pacientů. Neadekvátní zhodnocení mohou vést k nadměrnému sledování a nadbytečným invazivním zákrokům (overtreatmentu), nebo naopak k prodlení a nezahájení adekvátní léčby se všemi negativními důsledky pro pacienta.

Klíčovým faktorem diagnostiky je odhad pravděpodobnosti malignity nodulu založený na velikosti, morfologii, růstovém potenciálu, přítomnosti kalcifikací, tukové složky, spikulací a samozřejmě na zdravotním profilu a rizikových faktorech pacienta. Významně do této problematiky promlouvají data z velkých screeningových studií a odborných společností. Fleischner Society (FS), založená v roce 1969, je mezinárodní multidisciplinární organizace zaměřená na studium nemocí hrudníku, především plic, s důrazem na výzkum a využití zobrazovacích metod. Publikuje směrnice pro klinickou praxi v oblasti diagnostiky a léčby plicních nemocí, které jsou ve zdravotnické komunitě široce uznávány [9]. British Thoracic Society (BTS), založená v roce 1982, je britská profesní organizace, která podporuje výzkum, vzdělávání a tvorbu směrnic pro lékaře a zdravotníky pracující v oblasti respirační medicíny [10]. American College of Chest Physicians (ACCP), založená v roce 1935, je přední světová organizace zdravotnických profesionálů za-

měřená na prevenci, diagnostiku a léčbu nemocí hrudníku, vč. plicní onkologie. Publikuje odbornou literaturu a výzkumné práce, vydává směrnice pro klinickou praxi v oblasti plicního lékařství [11].

Příkladem jedné z nejznámějších screeningových studií s rozsáhlým souborem pacientů je studie NELSON se zaměřením na screening rakoviny plic pomocí nízkodávkového CT vyšetření (low-dose CT – LDCT) u silných kuřáků a bývalých kuřáků. Cílem studie bylo posoudit, zda pravidelný screening může snížit mortalitu způsobenou rakovinou plic. Výsledky, publikované v roce 2020, ukázaly významné snížení úmrtnosti na rakovinu plic o 24 % u mužů a až o 33 % u žen, kteří se zúčastnili pravidelného screeningu LDCT ve srovnání s kontrolní skupinou bez screeningu [12]. Pro zachování přehlednosti se další část textu bude věnovat doporučením FS a BTS.

Cílem této edukační review je poskytnout komplexní přehled o diagnostickém a terapeutickém managementu plicních nodulů, které se běžně nacházejí při zobrazovacích vyšetřeních. Tyto noduly jsou většinou benigní a nevyžadují další sledování nebo léčbu. Nicméně některé z nich mohou signalizovat raná stadia plicní rakoviny, což vyžaduje přesnou diagnózu a následnou léčbu. Článek zdůrazňuje význam hodnocení biologické povahy nodulů pomocí CT, přičemž se zaměřuje na rozdíly mezi solidními a subsolidními noduly.

Detailně jsou popsány klíčové sledované parametry, jako je velikost, růstový potenciál a morfologický charakter nodulů. Důležité je také posouzení rizikového profilu pacienta vč. faktorů jako věk, pohlaví, kouření, expozice karcinogenům a genetická predispozice. Text je doplněn názornou obrazovou dokumentací, přehlednými tabulkami a shrnující tabulkou pro ucelený a snadno pochopitelný přehled problematiky. Vedle hlavních témat článek také okrajově rozebírá problematiku screeningu karcinomu plic v ČR a detekce nodulů pomocí umělé inteligence (AI).

Tento přehled čerpá z nejnovějších doporučení FS a BTS, přičemž poskytuje důležité informace jak pro diagnostiku, tak pro následný klinický management plicních nodulů.

Tab. 1. Etiologie plicních nodulů.

maligní nádory	bronchogenní karcinom plic, lymfom, karcinoid, sarkom, plicní metastázy
benigní nádory	hamartom, chondrom, lipom, papilomatóza, benigní metastazující leiomyom plic
infekce	mykobakteriální infekce, absces plic, septické embolie, <i>Nocardia spp.</i> , hydatidová cysta, zánětlivý pseudotumor
autoimunitní onemocnění	revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou
ostatní etiologie	okrouhlá atelektáza, intraparenchymové lymfatické uzliny, plicní fibróza, amyloidóza, lipoidní pneumonie

Jak přistupovat k pacientům s plicními noduly?

Základní diagnostickou technikou, jak bylo uvedeno výše, je nativní CT plic. Při podezření na maligní nodulus se mohou využít další diagnostické metody jako PET/CT, transtorakální nebo bronchoskopická biopsie či chirurgická resekce. Hodnocení rizika malignity ložiska musí být komplexní – zahrnující zdravotní profil pacienta (rizikové faktory) a charakteristiku nodulu na provedeném CT. Zhodnocení CT vyšetření a rizikovosti pacientů s plicními noduly by mělo být prováděno multidisciplinárním týmem zahrnujícím radiology, plicní lékaře, onkology, hrudní chirurgy a anesteziology s odbornými znalostmi v oboru.

Rizikové faktory ze strany pacienta Kouření tabáku

Jedná se o hlavní a dobře známý rizikový faktor pro vznik rakoviny plic, odpovědný za 85 % všech úmrtí souvisejících s touto nemocí [2,5]. Bývalí i současní kuřáci mají až 8× vyšší pravděpodobnost vývoje maligních nodulů ve srovnání s nekuřáky [13]. Riziko rakoviny plic je přímo úměrné množství spotřebovaného tabáku a délce doby kouření, přičemž žádná úroveň kouření není považována za bezpečnou. Navzdory snížení rizika po ukončení kouření zůstává pravděpodobnost vzniku rakoviny plic u bývalých kuřáků vyšší než u osob, které nikdy nekouřily [14]. Elektronické cigarety, ačkoliv jsou považovány za méně škodlivé než tradiční cigarety, přinášejí vlastní zdravotní rizika [15].

Věk pacienta

Představuje významný rizikový faktor pro rakovinu plic, její výskyt výrazně stoupá s přibývajícím věkem [2,4]. Nejvyšší incidence rakoviny plic v ČR byla zaznamenána u osob starších 65 let [4]. Tento trend reflektuje dlouhodobou expozici rizikovým faktorům, jako je kouření, a akumulaci genetických změn v buňkách vedoucí k vývoji nádorů. Pravděpodobnost vzniku rakoviny plic se průměrně zdvojnásobí s každou dekadou života [5].

Expozice karcinogenním látkám

Ať už se jedná o látky z přírodních zdrojů, znečištěného životního prostředí, lékař-

ské diagnostiky, nebo z pracoviště, jde o další významný rizikový faktor pro vznik rakoviny plic. Různé prachy, kovy a páry byly prokázány jako faktory zvyšující riziko rakoviny plic, přičemž kombinovaná expozice těmto látkám a cigaretovému kouři riziko ještě zvyšuje [16]. Příkladem jsou nekuřáci vystavení azbestu, kteří mají téměř dvojnásobné riziko vzniku rakoviny plic ve srovnání s lidmi, kteří nebyli těmto látkám vystaveni, zatímco u kuřáků se riziko zvyšuje až na devítinásobek [17].

Anamnéza plicního karcinomu

Je významným rizikovým faktorem pro vznik druhého primárního plicního karcinomu [18]. Pacienti, kteří prodělali chirurgickou resekci nemalobuněčného plicního karcinomu ve stadiu I, mají téměř 7× vyšší riziko vzniku druhého plicního karcinomu v prvním roce po operaci a 4× vyšší riziko i 10 let po operaci [19]. Riziko zůstává významné i dlouhodobě po léčbě prvního karcinomu [19]. Pacienti s historií karcinomu hlavy a krku nebo jiných nádorů spojených s kouřením, jako jsou karcinomy močového měchýře nebo pankreatu, mají zvýšené riziko vývoje primárního plicního karcinomu [20]. Plicní karcinom je také častým následkem u pacientů po léčbě Hodgkinovy choroby a je častý u pacientů s ne Hodgkinovými lymfomy [21,22]. Rodinná anamnéza plicního karcinomu zvyšuje riziko vývoje této nemoci. Osoby s příbuznými prvního stupně postiženými touto nemocí mají dvojnásobné riziko. Riziko narůstá s počtem postižených členů rodiny, zejména pokud byli diagnostikováni v mladším věku [23].

Chronické plicní komorbidity

Patří sem chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a idiopatická plicní fibróza, jsou silně a nezávisle spojeny s vyšším rizikem rakoviny plic, a to i přes společný rizikový faktor kouření [24]. V Národní studii plicního screeningu (National Lung Cancer Screening Trial – NLST) bylo zjištěno, že účastníci s CHOPN měli dvojnásobné riziko vzniku plicního karcinomu ve srovnání s osobami s normálními plicními funkcemi [25]. Zvýšené riziko bylo také nezávisle spojeno

s přítomností emfyzému na CT snímcích hrudníku, i po úpravě průtokových plicních parametrů [24]. Odhadovaný výskyt rakoviny u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou je asi 10 % [26], což naznačuje, že samotná fibróza může přispět k vývoji karcinomu prostřednictvím dosud neznámých mechanismů.

Genetické aspekty a familiární výskyt rakoviny plic

Genetické predispozice spolu s vlivem kouření a průmyslových škodlivin významně přispívají k výskytu rakoviny plic. Zatímco většina případů zvýšeného rizika v rámci rodiny vyplývá z kumulace těchto faktorů, familiární výskyt může být vzácně spojen se zárodečnými mutacemi v genech jako *TP53*, *APC*, *RB1*, *NF2* a *MSH2*. Syndrom Li-Fraumeni, způsobený mutací *TP53*, výrazně zvyšuje riziko různých nádorů, vč. plicních. Sporadické případy rakoviny plic jsou polygenně determinované a často zahrnují dosud neznámé geny.

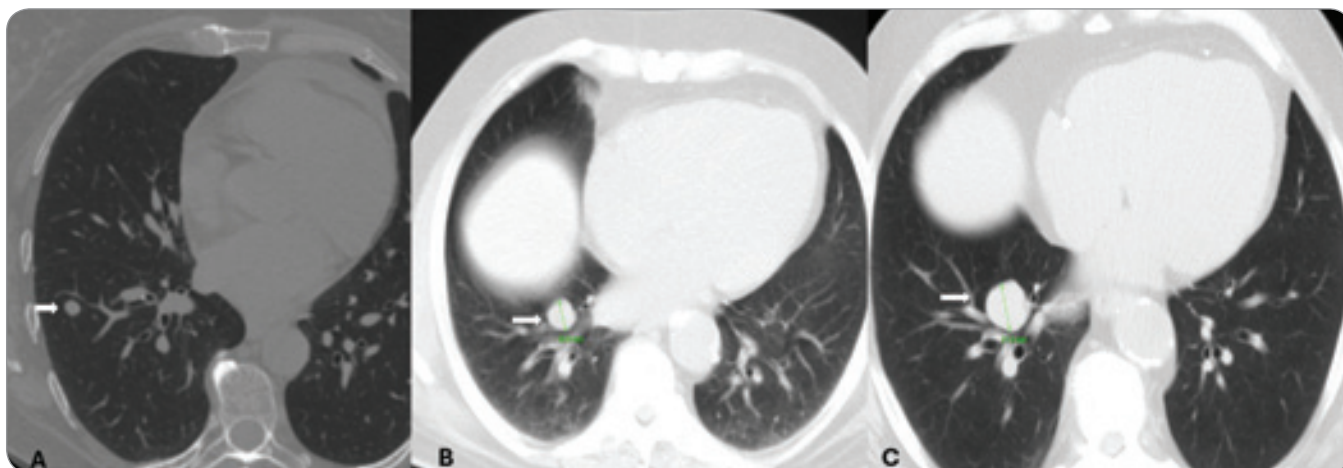
Pokud je rakovina plic diagnostikována u jednoho člena rodiny, riziko pro ostatní se zvyšuje zhruba 1,5× oproti běžné populaci. Toto riziko dále roste s počtem postižených osob v rodině; pokud dvě osoby onemocní, riziko pro další členy rodiny stoupá na 1,8násobek.

Radiologické zhodnocení nodulů

Pro přesné hodnocení plicních nodulů jsou nezbytné tenké CT řezy, ideálně v submilimetrovém rozlišení. Tloušťka řezu by neměla překročit 1 mm, což zajišťuje izotropní zobrazení umožňující multiplanární rekonstrukce bez ztráty obrazové kvality. Hodnocení je prováděno jak v plicním, tak v mediastinálním okně pro identifikaci odlišných denzitních složek nodulů. Pomocná může být také technika maximum intensity projection (MIP), která zvýrazňuje malé plicní noduly spojením voxelů s nejvyšší denzitou [27].

Velikost nodulu

Je primárním faktorem v hodnocení rizika malignity. Noduly < 6 mm mají obecně nízké riziko vzniku rakoviny, zatímco u nodulů > 8 mm výrazně narůstá pravděpodobnost malignity. Toto kritérium se aplikuje jak na solitární



Obr. 1. A) axiální CT scan se solitárním, solidním, hladce ohraničeným nodulem v S6 dolního laloku vpravo. Histologicky se jednalo o hamartom. B), C) Axiální scany s hladce ohraničeným, solidním ložiskem u stejného pacienta s odstupem 12 let. Vzhledem k velikostní progresi z 16 na 22 mm a PET pozitivitu bylo resekováno. Histologie potvrdila typický karcinoid.

solidní noduly, tak i na mnohočetné noduly [8,9].

Měření se provádí buď jako největší rozměr v jedné rovině, objem, nebo střední průměr. FS doporučuje použití středního průměru získaného z nejdelší a nejkratší osy ve stejném místě v axiální rovině [9]. Tento parametr lépe koreluje s objemem nádoru, obzvláště u oválných nodulů [9]. Měření elektronickým pravítkem má určitou variabilitu mezi různými hodnotiteli i u jednoho hodnotitele. Proto FS doporučuje zhodnotit růst ložiska, dojde-li ke zvětšení průměru alespoň o 2 mm [9].

Nejpřesnější je volumetrické měření nodulů. Přináší výhody v přesnosti odhadu trojrozměrné struktury umožňující výpočet času zdvojnásobení objemu (volume doubling time – VDT), snižuje chybu měření mezi více hodnotiteli [28]. Pro ověření růstu objemu nodulu je třeba, aby nově naměřená hodnota přesáhla 25 % původního objemu. Změny objemu < 25 % mohou být důsledkem variability zobrazení, obzvláště u menších lézí [29]. Malé změny v rozměrech mohou naznačovat významný nárůst objemu. Volumetrické měření umožňuje detekci růstu přesněji než sledování jednotlivých rozměrů, protože 25% zvýšení rozměru sférického nodulu znamená výrazný nárůst jeho celkového objemu [29].

Klasifikace FS z roku 2017 definuje plicní nodule jako okrouhlou opacitu obklopenou plicním parenchymem

o velikosti ≤ 3 cm. Zatímco léze > 3 cm jsou považovány za masy, které mají velmi suspektní maligní potenciál a měly by být histologicky verifikovány.

Denzita nodulu

Je klíčovým znakem, který noduly diferencuje na solidní a subsolidní léze.

- Solidní noduly jsou nejčastějším typem nodulů, mají homogenní měkkotkáňovou denzitu. Jejich etiologie je velmi široká, od pozánětlivých granulomů až po primární plicní karcinom (obr. 1) [8,15].
- Subsolidní noduly se dále dělí na dvě skupiny:
 - čisté ground glass noduly (pure ground glass) mají typickou denzitu mléčného skla, která nezakrývá struktury plicního parenchymu, jako jsou cévy a bronchy (obr. 2A);
 - částečně solidní noduly (part-solid) jsou nehomogenní, obsahují solidní složku a také ground glass složku (obr. 2B).

Částečně solidní noduly v plicích mohou představovat přítomnost minimálně invazivního adenokarcinomu (MIA), který se vyznačuje primárně lepidickým vzorcem růstu. Tyto noduly jsou rovněž spojovány s invazivním adenokarcinomem, zejména s lepidicky převažujícím subtypem. Podle studií International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) / American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory

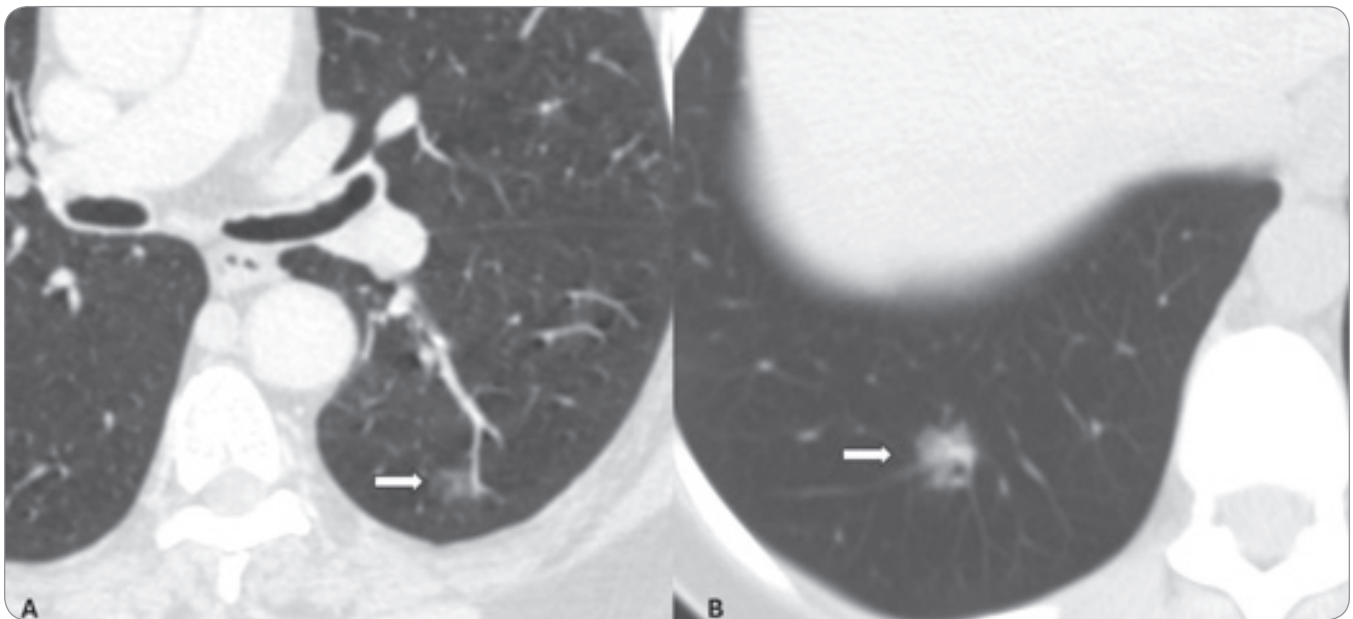
Society (ERS) [30] primární adenokarcinomy plic korelují na patologické úrovni se subsolidními noduly viditelnými na CT. Pure ground glass noduly představují preinvazivní formy adenokarcinomu plic. Jedná se o atypickou adenomatózní hyperplazii a adenokarcinom *in situ* (AIS). Tyto formy jsou také známy lepidickým neoplastickým růstem, který představuje růst nádorových buněk kolem alveolů bez invaze do stromatu, lymfatických cest nebo pleury [30]. Vzhledem k tomu, že radiologický obraz nodulů na CT koreluje s patologickými nálezy, může mít tento obraz potenciálně prediktivní význam pro prognózu pacienta [30].

Růstový potenciál nodulu

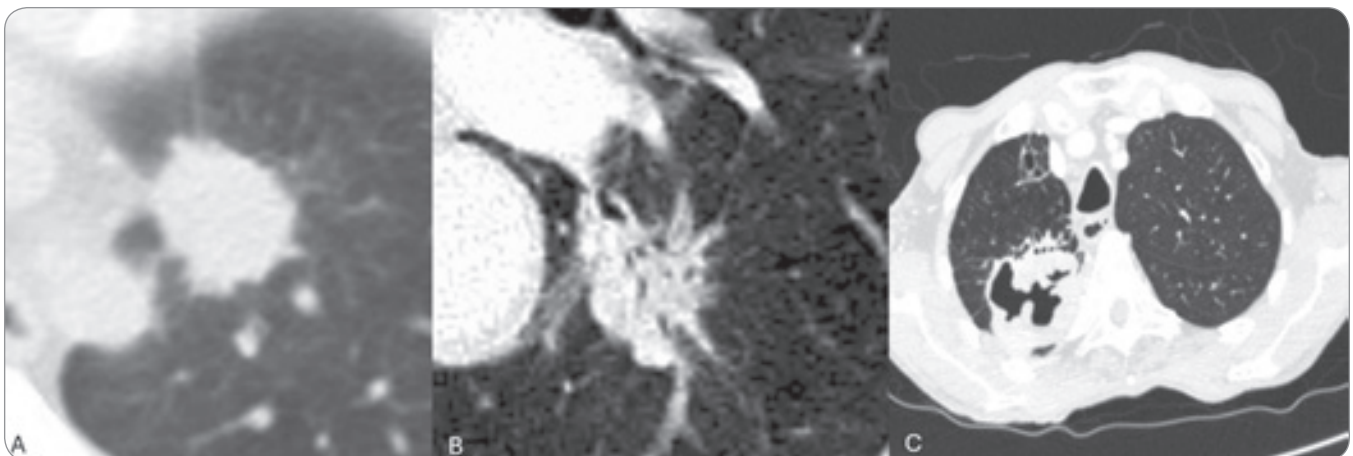
Jde o další klíčový indikátor malignity. Je důležité srovnávat předchozí zobrazení. VDT je citlivým ukazatelem rychlosti růstu [31]. Jedna VDT odpovídá 26 % nárůstu průměru nodulu. Většina plicních karcinomů má VDT ≤ 400 dnů, s nejvyšším rizikem malignity u VDT < 100 dnů [31]. Ale ani VDT > 400 dnů nevyklučuje malignitu. Studie autorů Horeweg et al. ukazuje, že pravděpodobnost malignity je zvýšená u VDT v rozmezí 400–600 dní, přičemž plicní karcinom byl diagnostikován u 1 % pacientů s VDT > 1 000 dní [31].

Počet nodulů

Plicní noduly mohou být solitární nebo mnohočetné. Studie NELSON ukázala, že



Obr. 2. Axiální CT scany. A) Čistý ground glass nodule (pure ground glass); B) částečně solidní nodule (part-solid).



Obr. 3. A), B) Axiální CT řezy v plicním okně s ložiskem s nepravidelnými okraji, spikulacemi na obrázku B s bronchogramem. V obou případech se jednalo o nemalobuněčný plicní karcinom. C) Kavitujiící spinocelulární karcinom plic s nepravidelně tlustou stěnou.

u poloviny osob byl zjištěn solitární nodule [14], zatímco jiné studie našly průměrně 5–7 nodulech na osobu na začátku screeningů [33]. Je klíčové posuzovat každý nodule zvlášť, jelikož i při přítomnosti maligního hlavního nodulu mohou být ostatní noduly benigní a naopak [34]. Každoročně se u 3–13 % účastníků screeningů objevují nové noduly, převážně solidní [35]. Nové subsolidní noduly se vyskytují v holandsko-belgické screeningové studii během tří screeningových kol v 0,9 %. [3]. Jsou nejčastěji zánětlivého původu, přičemž 67 % těchto nových nodulech regreduje nebo se zmenšuje při dalším CT vyšetření.

Maligní znaky nodulu

Mezi ně patří např. spikulace a nerovné nebo nepravidelné okraje, přičemž zvyšují pravděpodobnost malignity [33]. Výskyt karcinomu je častější v horních lalocích plic a lokalizace nodulu v této oblasti je považována za další rizikový faktor [33].

Další charakteristiky naznačující malignitu jsou pleurální vklínění, kde nodule deformuje pleuru, konvergenci krevních cév směřujících k nodulu a vzduchové bronchogramy, kavitace (Joresova kaverna) s nepravidelnou tlustou stěnou a se sytící se solidní složkou (obr. 3) [39].

Benigní znaky nodulu

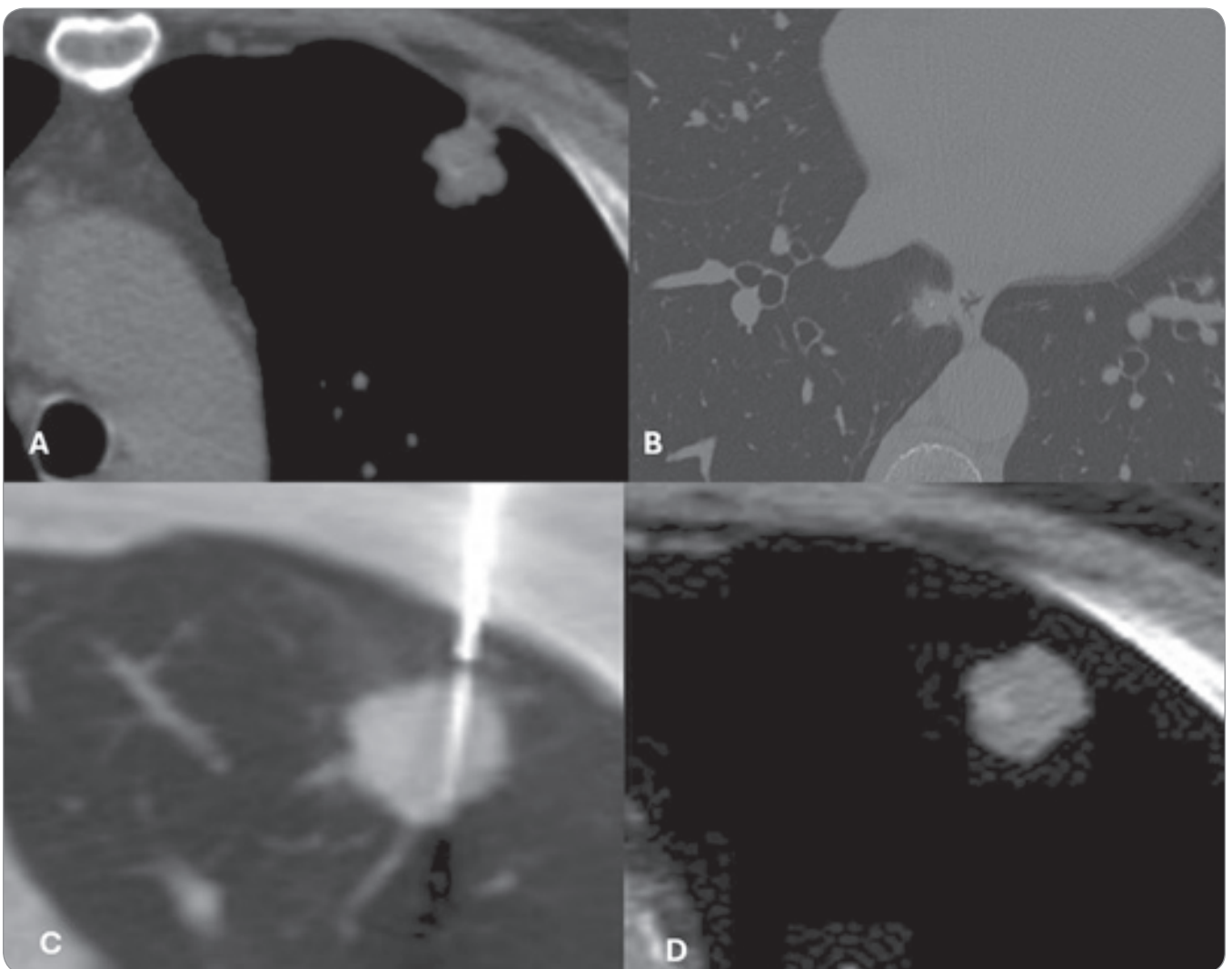
Hladké, ostré kontury a kalcifikace v plicních nodulech se většinou vykládají jako znak benignity, přesto u 10 % plicních karcinomů byly zjištěny kalcifikace [39]. Specifické vzory kalcifikací (difuzní, centrální, vrstvené, popcorn) naznačují benigní charakter nodulu [40]. Tuhové denzity jsou téměř vždy znakem hamartomu a vylučují plicní karcinom (obr. 4) [40].

Bodové a excentrické kalcifikace

Ve větších nodulech (nad 8 mm) vyžadují další vyšetření kontrolním CT, PET/CT nebo biopsií (obr. 5) [40].



Obr. 4. Axiální CT řezy. A), B) Hrubá kalcifikace v benigním granulomu; C) hladce ohraničené ložisko s tukovými denzitami v plicním hamartomu.



Obr. 5. Axiální CT řezy s excentricky uloženými kalcifikacemi, nerovnými okraji a spikulacemi. A), B) Klínovité přitažení pleury; C), D) percutánní biopsie ložiska s excentrickou kalcifikací. U všech ložisek byl histologicky prokázán primární adenokarcinom plic.

Perifisurální noduly

Bývají umístěny blízko plicních fisur nebo pleury, jsou obvykle benigní a považovány za intrapulmonální lymfatické

uzliny [41]. Dlouhodobé screeningové studie u pacientů s těmito noduly nepotvrdily vyšší výskyt plicního karcinomu. Z toho důvodu BTS guidelines nedopo-

ručují další vyšetřování malých (< 10 mm) hladkých perifisurálních a subpleurálních nodulů. Směrnice FS však zdůrazňují, že pouhá perifisurální nebo subpleurální

poloha nodulu nevyklučuje riziko malignity, a důležité je vzít v úvahu i další morfologické a klinické rizikové faktory jako spikulace nebo dislokace fisury (obr. 6).

Management pacientů s plicními noduly

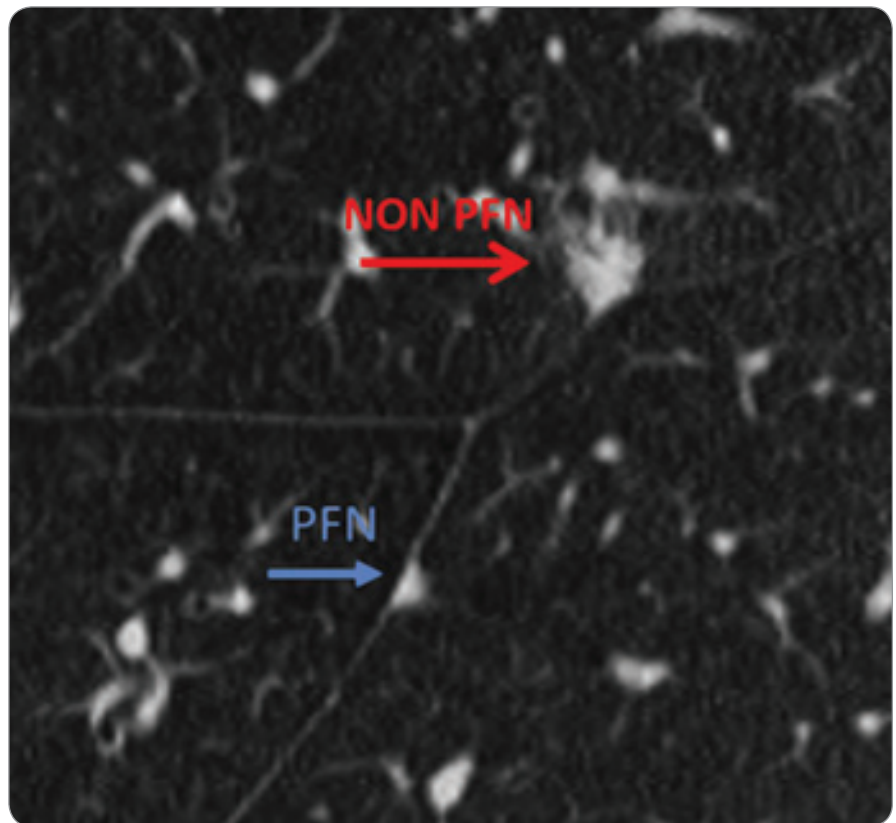
Důkladné posouzení pacientovy anamnézy a obrazových studií je zásadní v diagnosticko-terapeutickém procesu. Existuje několik modelů pro odhad rizika malignity nodulů, které zahrnují faktory jako věk pacienta, historii kouření, velikost a morfologii nodulu. Tyto modely, dostupné jako online kalkulátory, se liší v závislosti na specifických patientských skupinách. Balata et al. ve svém sdělení uvádějí, že využitím směrnic BTS a prediktivních modelů podle Brocka a Herdena bylo zaznamenáno pouze 4,6 % chirurgických resekci pro benigní noduly [42]. Přesto nebylo v jiných studiích jednoznačně prokázáno, že predikční modely převyšují klinický úsudek, a jejich používání není univerzálně doporučeno [43]. Nejnovější směrnice FS dokonce od použití predikčních modelů odrazují. Preferuje dichotomický systém stratifikace nízkého rizika (< 5 %) spojené s mladším věkem, nižším stupněm kouření, menšími hladkými noduly mimo horní lalok. Vysoké riziko (> 5 %) pak spojené s opaky popsaných charakteristik [9].

Malé noduly

Mají velikost (< 5 nebo 6 mm) a jsou spojeny s velmi nízkým rizikem malignity. Není doporučeno jejich další sledování. Přesná definice malé velikosti se mírně liší. Pro klasifikaci podle FS jsou malé noduly < 6 mm v průměru nebo < 100 mm³ v objemu. BTS guidelines stanovují hranici 5 mm nebo objem < 80 mm³ [9,10]. Ve studii autorů Horeweg et al. bylo zjištěno, že pouze noduly < 5 mm nebo < 100 mm³ nebyly spojeny s významně zvýšeným rizikem rakoviny [32]. Tato doporučení se vztahují na všechny solitární i mnohočetné solidní noduly. U pacientů se solitárními nebo vícečetnými malými subsolidními noduly je doporučeno krátkodobé sledování na CT [9,10].

Středně velké solidní noduly

Mají velikost < 8 mm, ale > 5 nebo 6 mm), u nich se vždy doporučuje sledo-



Obr. 6. Modře je označen typický perifurální nodulus triangulárního tvaru reprezentující lymfatickou uzlinu. Červeně je označen netypický perifurální nodulus.

vání na CT. Doporučení je založeno na odhadovaném riziku rakoviny v rozmezí 0,5–2 % ve skupinách s vysokým rizikem [9,10,32]. CT se obvykle doporučuje opakovat v rozmezí 6–12 měsíců u solitárních lézí. Pro mnohočetné noduly je doporučený interval v prvním kole sledování 3–6 měsíců. V případě stability je následná kontrola doporučena za 18–24 měsíců.

Noduly, které se během 2letého sledování nezmění, jsou obecně považovány za benigní, což umožňuje ukončení sledování většiny pacientů [44]. Velikostní stabilita nodulů po dobu až 2 let ovšem zcela nevyklučuje malignitu ve všech případech [9,10]. Podle doporučení BTS guidelines je pro ukončení sledování nezbytná objemová stabilita [10]. Pacienti s rostoucími noduly během sledovacího období je třeba podrobit dalšímu diagnostickému vyšetření.

Větší solidní noduly

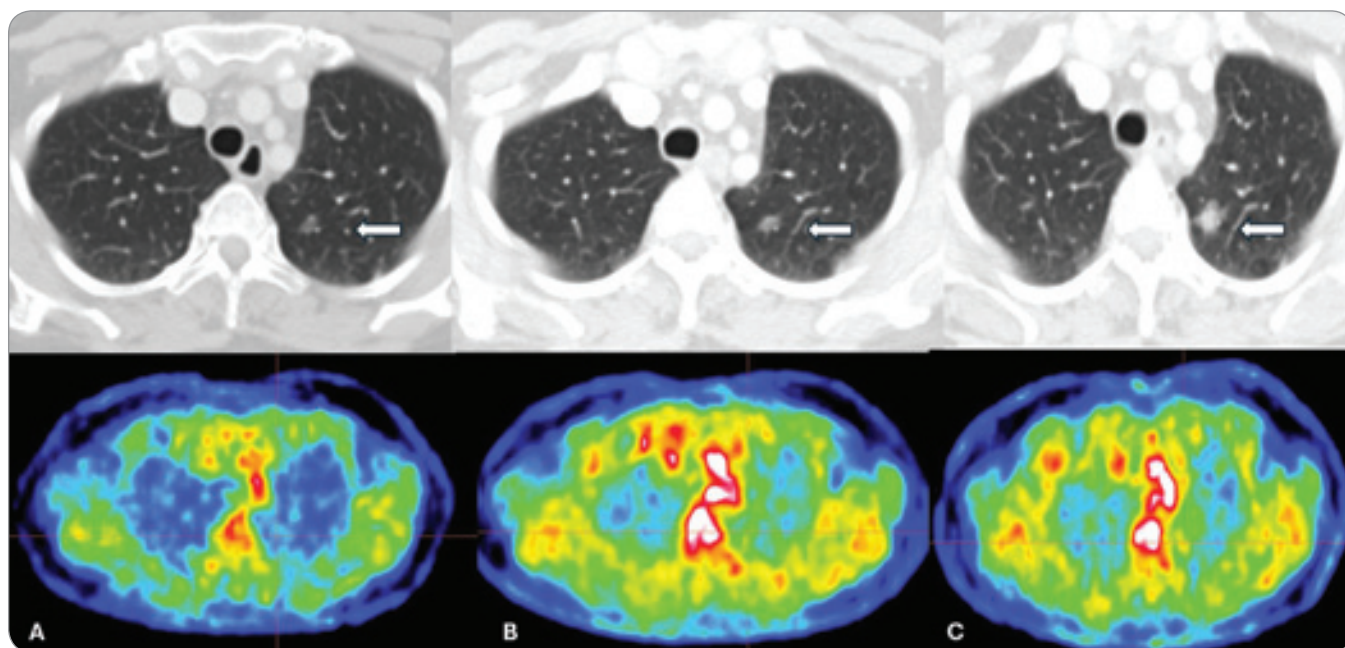
Jejich velikost je > 8 mm a jsou spojeny s rizikem malignity přesahujícím 2 %, proto vyžadují agresivnější přístup. Pří-

pustné možnosti zahrnují krátkodobé sledování na CT v intervalu po 3 měsících, PET/CT, bioptickou verifikaci nebo chirurgickou resekci [9,10]. Přesná srovnatelnost a výsledný dopad těchto přístupů není znám [45]. Volba obvykle závisí na velikosti, uložení, morfologii nodulu, stejně jako na faktorech souvisejících s morbiditou pacienta a jeho preferencích [46].

Pokud je chirurgický zákrok proveditelný, doporučuje se chirurgická resekce u pacientů s vysokým rizikem. V případě nízké/střední pravděpodobnosti malignity by mělo být provedeno PET/CT vyšetření, a pokud je negativní, doporučuje se sledování na CT nebo nechirurgická biopsie [13].

U pacientů s více solidními noduly, z nichž alespoň jeden má velikost > 8 mm, by mělo být rozhodnutí dalšího postupu založeno na nejsuspektnějším nodulu. Tento nodulus je obvykle, ale ne nutně největší [9].

V těchto případech uvažujeme na prvním místě o metastatickém onemocnění plic, zejména jsou-li noduly umístěny



Obr. 7. Axiální CT a PET scany stejné pacientky sledované primárně pro kolorektální karcinom. A) Vyšetření bylo provedeno v březnu 2011, nálezem je čistý ground glass nodulus. B) Obrázek dokládá vyšetření ze září 2011, kde je velikost nodulu stacionární, jeho denzita je ale vyšší. C) Vyšetření je z března 2016 se zřetelnou velikostní progresí a změnou denzity uzlu na solidní. Již dle kontrolního vyšetření na obr. B by měla být alarmující persistence nodulu se změnou jeho denzity. Přiložené PET scany nevykazují patologickou akumulaci fluorodeoxyglukózy. Histologicky se jednalo o primární plicní adenocarcinom s predominantním lepidickým růstem (90 %) a ložiskovým acinárním růstem (10 %).

periferně v dolních částech plic a liší se svou velikostí. PET/CT vyšetření může být v těchto případech užitečné [9,10].

Větší subsolidní noduly

Jejich velikost je > 5 nebo 6 mm a jsou méně časté než solidní noduly. Ve dvou velkých screeningových studiích byly čisté ground glass noduly zaznamenány v 15,8 a 9,3 % případů, zatímco částečně solidní noduly byly ještě méně běžné, vyskytly se v 4,3 a 0,9 % všech detekovaných nodulů [33]. V téže studii byla morfologie subsolidních nodulů identifikována jako významný prediktor malignity [33], což dokládá korelaci mezi velikostí solidní složky v subsolidním nodulu a invazivním chováním nádorů. Objeví-li se u pacientů během sledování nově solidní složka v původně čistých ground glass nodulech, je to alarmující zjištění s vysoce pravděpodobnou konverzí v maligní lézi [33]. Čím větší je solidní složka nodulu, tím vyšší je riziko invazivního karcinomu [38]. Adenokarcinomy s převahou lepidického růstu, které mají větší podíl solidní složky v subsolidním nodulu, jsou považovány za agresivnější

než adenokarcinomy (AIS a MIA) se solidní složkou o velikosti ≤ 5 mm. Tyto se na CT mohou zobrazit jako čisté ground glass noduly nebo subsolidní noduly se solidní složkou ≤ 5 mm (obr. 7) [38].

Velikost solidní složky predikuje i přežití pacientů s periferními adenokarcinomy plic. Přežití je delší, pokud subsolidní nodulus obsahuje > 50 % ground glass složky ve srovnání s nádory, které mají < 50 % ground glass složky a více solidní komponenty [46].

Celková velikost subsolidního nodulu byla také spojována s pravděpodobností výskytu invazivního adenokarcinomu [47]. Ve studiích, kde byly resekovány čisté ground glass noduly velikosti < 10 mm, byly tyto jen zřídka identifikovány jako invazivní adenokarcinomy. Naopak jak u čistých ground glass nodulů, tak i u částečně solidních nodulů > 10 mm, a zejména > 15 mm, je pravděpodobnost malignity výrazně zvýšená (tab. 2) [48].

Screening rakoviny plic v ČR

V roce 2018 bylo 18,3 % nově diagnostikovaných případů nádorů plic

v klinickém stadiu III a 48,7 % v klinickém stadiu IV. U 14,6 % nově diagnostikovaných karcinomů nebylo klinické stadium určeno, což naznačuje, že skutečný výskyt pokročilých stadií může být ještě vyšší. Tento fakt je spojen s realitou, že většina pacientů s diagnózou karcinomu plic navzdory zlepšujícím se terapeutickým možnostem na tuto nemoc umírá [51,52].

Většina rozsáhlých studií zaměřených na časný záchyt karcinomu plic prokázala, že aktivní vyhledávání nádorů pomocí LDCT u rizikových osob výrazně zvyšuje podíl nižších stadií v době diagnózy (až na 70 % případů pro stadia I a II), což je spojeno s významným snížením mortality.

Výsledky nejrozsáhlejší studie NLST vedly k vydání doporučení pro zavedení plošného screeningu v USA, což podpořily odborné společnosti. Podobně ERS a Evropská radiologická společnost (ESR) v Evropě doporučují screening a na základě studií, jako je nizozemsko-belgická studie NELSON (Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek).

Dne 1. ledna 2022 byl v ČR na základě těchto zjištění spuštěn Populační pi-

Tab. 2. Komplexní diagnosticko-terapeutický management pacientů s plicními noduly [8,9].

	Velikost nodulů a jejich morfologický charakter							
	Malé		Středně velké solidní		Větší solidní		Větší subsolidní	
	Fleischner < 6 mm / < 100 mm ³	BTS < 5 mm / 80 mm ³	Fleischner 6–8 mm / 100–250 mm ³	BTS 5–6 mm / ≥ 6 mm / ≥ 80 mm ³	Fleischner > 8 mm / 250 mm ³	BTS ≥ 8 mm / ≥ 300 mm ³	Fleischner > 6 mm / 100 mm ³	BTS ≥ 5 mm
solitární léze	SN bez sledování nebo kontrolní CT za 12 měsíců u rizikových pacientů, SSN kontrola CT po 2 a 4 letech	bez kontroly	CT kontrola v intervalu 6–12 měsíců, pak 18–24 měsíců	CT po 12 měsících, je-li objem stálý, dále bez kontroly, pokud je stabilní, jen průměr, kontrola CT po 24 měsících / ≥ 6 mm / ≥ 80 mm ³ , CT po 3 měsících a v případě stabilního objemu nebo VDT > 400 dní CT za 12 měsíců a pak jako výše	CT po 3 měsících nebo PET/CT, zvažení biopsie nebo chirurgické resekce (zejména riziková pacientí)	CT sledování, nebo biopsie, popř. chirurgická excize v závislosti rizikových faktorech a predikčních modelech	čisté ground glass noduly CT po 6–12 měsících a pak každé 2 roky po dobu 5 let částečně solidní noduly pokud je solidní složka stabilní a < 6 mm, CT po 3–6 měsících a pak ročně po dobu 5 let; pokud je solidní složka ≥ 6 mm nebo roste, dále PET/CT, biopsie, nebo chirurgická excize	CT po 3 měsících a pak další sledování CT (1, 2 a 4 roky) popř. biopsie nebo chirurgická resekce v závislosti na rizikových faktorech a predikčních modelech
mnohočetné léze	Fleischner < 6 mm / < 100 mm ³ CT po 3–6 měsících a pak volitelně za 2 a 4 roky		Fleischner 6–8 mm / 100–250 mm ³ CT po 3–6 měsících a pak po 18–24 měsících při nízkém riziku		Fleischner 6–8 mm / 100–250 mm ³ CT po 3–6 měsících a pak po 18–24 měsících při nízkém riziku		Fleischner > 6 mm / 100 mm ³ CT po 3–6 měsících, další postup podle nejsuspektnějšího ložiska	

BTS – doporučení British Thoracic Society, Fleischner – doporučení Fleischnerovy společnosti, SN – solidní noduly, SSN – subsolidní noduly, VDT – čas zdvojnásobení objemu

lotní program časného záchytu karcinomu plic. Jeho hlavním cílem je časně odhalení onemocnění v latentní fázi. To pacientům umožní podstoupit léčbu v nízkém klinickém stadiu onemocnění, což v kombinaci s vhodnou léčbou povede ke snížení mortality. Program zahrnuje i opatření na podporu odvykání kouření s cílem snížit jak nádorovou, tak nenádorovou morbiditu. Součástí programu je také osvětová kampaň zaměřená na zvýšení povědomí o problematice mezi odbornou i laickou veřejností.

Pilotní fáze programu má plánovanou dobu trvání 5 let a její průběžnou evaluaci zajistí Národní screeningové centrum Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR. Úspěšnost pilotní fáze může vést k transformaci tohoto programu na národní screeningový program.

Na evropské úrovni jsou podobné iniciativy součástí Evropského plánu boje proti rakovině a Národního onkologického programu ČR 2030. V Evropě již byly zahájeny screeningové programy na národní úrovni, např. v Polsku a Chor-

vatsku. Ve Velké Británii byl spuštěn regionální screeningový program v oblasti Manchesteru [51,52].

Využití AI v detekci, diagnostice a klasifikaci plicních nodulů

V posledních desetiletích přinesl rozvoj informačních technologií a umělé inteligence zásadní změny ve zdravotnictví. Díky rostoucí výpočetní kapacitě a dostupnosti velkých datových souborů se AI stává klíčovým nástrojem pro analýzu zdravotnických údajů. Je využívána v predikci onemocnění, personalizovan-

vané medicíně, robotické chirurgii i diagnostických zobrazovacích metodách.

Nové techniky hlubokého učení (deep learning) a konvolučních neuronových sítí (convolutional neural network – CNN) dokážou automaticky detekovat a hodnotit plicní noduly na CT snímcích. Dosahují vysoké přesnosti a nízkého počtu falešně pozitivních výsledků. CNN jsou účinné při zpracování obrazových dat díky schopnosti extrahovat prostorové rysy, což je klíčové pro detekci plicních nodulů. Segmentace nodulů je zásadní pro přesné odhadování jejich objemu.

Moderní přístupy kombinují klinická a radiologická data k odhadu pravděpodobnosti malignity nodulů. Studie ukazují, že AI může dosáhnout senzitivity až 89 % při detekci plicních nodulů, zatímco průměrná senzitivita lidských radiologů je kolem 71 % [53].

Radiomika je slibná metoda, která extrahuje kvantitativní rysy z CT snímků, propojuje je s genetickými a molekulárními profily nádorů a umožňuje personalizovanou medicínu [54].

AI technologie výrazně přispívají k pokroku v detekci, diagnostice a klasifikaci plicních nodulů. Přestože AI v některých aspektech překonává lidské radiology, jejich role zůstává klíčová pro finální rozhodnutí a interpretaci výsledků. AI je výkonný nástroj, který radiologům pomáhá zvyšovat přesnost a zkracovat čas analýzy snímků, ale nemůže je nahradit.

Shrnutí

Z výše uvedeného vyplývá, že management solidních nodulů závisí hlavně na jejich velikosti. Solidní noduly < 5 nebo 6 mm není třeba sledovat, solitární noduly do 8 mm kontrolujeme za 6–12 měsíců, mnohočetné za 3–6 měsíců. Solidní noduly větší než 8 mm sledujeme po 3 měsících nebo podle rizikovitosti biopsujeme či resekuje. U subsolidních nodulů se řídíme jednak jejich velikostí, jednak, je-li nodulus větší než 6 mm, je další postup řízen hlavně podle velikosti solidní komponenty. Dle doporučení FS není pak už celková velikost nodulu hlavním sledovaným parametrem [9].

Riziko malignity, ale i invazivity podpoří i další morfologické znaky jako přítomnost vzduchových dutin, air-

bronchogramů, spikulace a retrakce pleury [49].

Důležitým faktem pro subsolidní noduly je jejich spjitost s pomalu rostoucími nádory ve spektru plicního adenokarcinomu (AIS, MIA a lepidicky převažující invazivní adenokarcinom) [38,48]. Proto se v těchto případech doporučuje delší sledování, které přesahuje běžný 2letý časový rámeček [9,10]. U čistých ground glass nodulů selhává diagnostika na PET/CT. Ani biopsie nemusí být výtěžná. [50]

Na základě výše uvedeného se všem pacientům s jediným subsolidním plicním nodulem o velikosti ≥ 6 mm doporučuje sledování na CT. Navrhované intervaly jsou kratší pro subsolidní noduly. Delší intervaly mohou být pro sledování čistých ground glass nodulů, které vykazují nižší riziko. Při potvrzení perzistence a bez zjištění růstové progresy je doporučeno další sledování na CT po dobu celkem 5 let pro stabilní čisté ground glass noduly a menší subsolidní noduly. U perzistentních solitárních subsolidních nodulů o celkovém průměru > 8 mm nebo nodulů se solidní složkou o velikosti ≥ 6 mm je vyžadován agresivnější postup vč. PET/CT (pouze pokud je pevná složka > 8 mm), biopsie nebo chirurgické resekce, event. kombinace těchto metod.

U pacientů s vícečetnými subsolidními noduly, z nichž alespoň jeden má rozměr 6 mm a více, se doporučuje sledovací CT za 3–6 měsíců a zaměřit se na nejsuspektnější nodulus. Běžná etiologie nodulů jsou infekční a jiné zánětlivé příčiny. V případě subsolidních nodulů bez regrese, či dokonce velikostní progresy by měl být zvážen možný výskyt primárních plicních adenokarcinomů. Detekce více než jednoho podezřelého nodulu významně zvyšuje pravděpodobnost malignity. Maligní nodulus nemusí být vždy ten největší.

Závěr

Diagnostika a management plicních nodulů je komplexním multidisciplinárním procesem, který vyžaduje pečlivé zvážení mnoha aspektů vč. velikosti, morfologie sledovaných nodulů a také epidemiologických a rizikových faktorů pacienta. Významná role je přikládána

včasnému odhalení malignity a zajištění adekvátní léčby se zlepšením dlouhodobého přežívání oproti nadbytečnému navýšení počtu provedených CT vyšetření se všemi jejich důsledky. Proto jsou přesná diagnostika a efektivní managementové terapeutické strategie založené na doporučeních odborných společností klíčové pro dosažení optimálních výsledků. Důležitá je implementace screeningových programů, jakým je Populační pilotní program časného zachytu karcinomu plic, který by mohl přispět k časnému odhalení a léčbě plicní rakoviny. Využití umělé inteligence v detekci, diagnostice a klasifikaci plicních nodulů zvyšuje přesnost diagnostiky a zkracuje čas analýzy snímků.

Literatura

1. World Health Organization. Global health estimates: leading causes of death. Cause-specific mortality, 2000–2001. [online]. Dostupné z: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gho-leading-causes-of-death>.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
3. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391(10125): 1023–1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
4. Krejčí D, Mužík J, Dušek L. Novotvary 2019–2021 ČR. Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/ff/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144(8): 1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
6. Frank L, Quint LE. Chest CT incidentalomas: thyroid lesions, enlarged mediastinal lymph nodes, and lung nodules. *Cancer Imaging* 2012; 12(1): 41–48. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0006.
7. Good CA, Wilson TW. The solitary circumscribed pulmonary nodule; study of seven hundred five cases encountered roentgenologically in a period of three and one-half years. *J Am Med Assoc* 1958; 166(3): 210–215. doi: 10.1001/jama.1958.02990030008003.
8. Gould MK, Tang T, Liu IL et al. Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(10): 1208–1214. doi: 10.1164/rccm.201505-0990OC.
9. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner society 2017. *Radiology* 2017; 284(1): 228–243. doi: 10.1148/radiol.2017161659.
10. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70 (Suppl 2): ii1–ii54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168.
11. Gould MK, Donington J, Lynch WR et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed:

- American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl 5): e93S–e120S. doi: 10.1378/chest.12-2351.
12. Heuvelmans MA, Walter JE, Peters RB et al. Relationship between nodule count and lung cancer probability in baseline CT lung cancer screening: the NELSON study. *Lung Cancer* 2017; 113: 45–50. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.023.
13. Gould MK, Ananth L, Barnett PG et al. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007; 131(2): 383–388. doi: 10.1378/chest.06-1261.
14. Tindle HA, Stevenson Duncan M, Greevy RA et al. Lifetime smoking history and risk of lung cancer: results from the Framingham heart study. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(10): 1153. doi: 10.1093/jnci/djy041.
15. Hamann SL, Kungskulniti N, Charoenc N et al. Electronic cigarette harms: aggregate evidence shows damage to biological systems. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(19): 6808. doi: 10.3390/ijerph20196808.
16. Nielsen LS, Baelum J, Rasmussen J et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer – a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health* 2014; 69(4): 191–206. doi: 10.1080/19338244.2013.863752.
17. Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O et al. Additive synergism between asbestos and smoking in lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(8): e0135798. doi: 10.1371/journal.pone.0135798.
18. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1335–1345. doi: 10.1093/jnci/90.18.1335.
19. Surapaneni R, Singh P, Rajagopalan K et al. Stage I lung cancer survivorship: risk of second malignancies and need for individualized care plan. *Lung Cancer* 2012; 7(8): 1252–1256. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182582a79.
20. Milano MT, Peterson CR 3rd, Zhang H et al. Second primary lung cancer after head and neck squamous cell cancer: population-based study of risk factors. *Head Neck* 2012; 34(12): 1782–1788. doi: 10.1002/hed.22006.
21. Lorigan P, Radford J, Howell A et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6(10): 773–779. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70387-9.
22. Pirani M, Marcheselli R, Marcheselli L et al. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1845–1858. doi: 10.1093/annonc/mdq697.
23. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M et al. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest* 2006; 130(4): 968–975. doi: 10.1378/chest.130.4.968.
24. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 738–744. doi: 10.1164/rccm.200803-435OC.
25. Young RP, Duan F, Chiles C et al. Airflow limitation and histology shift in the National Lung Screening Trial. The NLST-ACRIN cohort substudy. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1060–1067. doi: 10.1164/rccm.201505-0894OC.
26. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(6): 626–633. doi: 10.1097/MCP.0000000000000217.
27. Gruden JF, Ouanounou S, Tigges S et al. Incremental benefit of maximum-intensity-projection images on observer detection of small pulmonary nodules revealed by multidetector CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(1): 149–157. doi: 10.2214/ajr.179.1.1790149.
28. Karnatapu SC, Ekechukwu K, Doke S et al. Application of radiology in management of incidental lung nodule. *Ann Case Report* 2022; 7: 868. doi: 10.29011/2574-7754.100868.
29. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009; 361(23): 2221–2229. doi: 10.1056/NEJMoa0906085.
30. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2): 244–285. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.
31. Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times. *Radiology* 2012; 264(1): 306. doi: 10.1148/radiol.12102489.
32. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1332–1341. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70389-4.
33. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013; 369(10): 910–919. doi: 10.1056/NEJMoa1214726.
34. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235(1): 259–265. doi: 10.1148/radiol.2351041662.
35. Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 907–916. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30069-9.
36. Henschke CI, Yip R, Smith JP et al. CT screening for lung cancer: part-solid nodules in baseline and annual repeat rounds. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207(6): 1176–1184. doi: 10.2214/AJR.16.16043.
37. Walter JE, Heuvelmans MA, Yousaf-Khan U et al. New subsolid pulmonary nodules in lung cancer screening: the NELSON trial. *J Thorac Oncol* 2018; 13(9): 1410–1414. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.006.
38. Nambu A, Araki T, Taguchi Y et al. Focal area of ground-glass opacity and ground-glass opacity predominance on thin-section CT: discrimination between neoplastic and non-neoplastic lesions. *Clin Radiol* 2005; 60(9): 1006–1017. doi: 10.1016/j.crad.2005.06.006.
39. Grewal RG, Austin JH. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(6): 867–871. doi: 10.1097/00004728-199411000-00004.
40. Truong MT, Ko JP, Rossi SE et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics* 2014; 34(6): 1658–1679. doi: 10.1148/rg.346130092.
41. Wang CW, Teng YH, Huang CC et al. Intrapulmonary lymph nodes: computed tomography findings with histopathologic correlations. *Clin Imaging* 2013; 37(3): 487–492. doi: 10.1016/j.clinimag.2012.09.010.
42. Balata H, Ruparel M, O'Dowd E et al. Analysis of the baseline performance of five UK lung cancer screening programmes. *Lung Cancer* 2021; 161: 136–140. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.09.012.
43. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(4): 319–329. doi: 10.4065/74.4.319.
44. Shin KE, Lee KS, Yi CA et al. Subcentimeter lung nodules stable for 2 years at LDCT: long-term follow-up using volumetry. *Respirology* 2014; 19(6): 921–928. doi: 10.1111/resp.12337.
45. Loverdos K, Fotiadis A, Kontogianni C et al. Lung nodules: a comprehensive review on current approach and management. *Ann Thorac Med* 2019; 14(4): 226–238. doi: 10.4103/atm.ATM_110_19.
46. Song SH, Ahn JH, Lee HY et al. Prognostic impact of nomogram based on whole tumour size, tumour disappearance ratio on CT and SUVmax on PET in lung adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2016; 26(6): 1538–1546. doi: 10.1007/s00330-015-4029-0.
47. Lee KH, Goo JM, Park SJ et al. Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules. *J Thorac Oncol* 2014; 9(1): 74–82. doi: 10.1097/JTO.0000000000000019.
48. Cho J, Ko SJ, Kim SJ et al. Surgical resection of nodular ground-glass opacities without percutaneous needle aspiration or biopsy. *BMC Cancer* 2014; 14: 838. doi: 10.1186/1471-2407-14-838.
49. Cohen JG, Reymond E, Lederlin M et al. Differentiating pre-and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients. *Eur J Radiol* 2015; 84(4): 738–744. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.12.031.
50. Kim TJ, Park CM, Goo JM et al. Is there a role for FDG PET in the management of lung cancer manifesting predominantly as ground-glass opacity? *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198(1): 83–88. doi: 10.2214/AJR.11.6862.
51. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Věstník č. 3/2021. [online]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/vestnik/vestnik-c-3-2021/>.
52. Mírka H, Vašáková MK, Čierná-Peterová I et al. Populační pilotní program časného záchytu karcinomu plic v ČR, výsledky prvního datového auditu. *Oncologie* 2022; 16(6): 327–331. doi: 10.36290/xon.2022.069.
53. RSNA. AI improves lung nodule detection on chest X-rays. [online]. Dostupné z: <https://www.rsna.org/news/2023/february/ai-improves-lung-nodule-detection>.
54. Mao LT, Chen H, Liang MZ et al. Quantitative radiomic model for predicting malignancy of small solid pulmonary nodules detected by low-dose CT screening. *Quant Imaging Med Surg* 2019; 9(2): 263–272. doi: 10.21037/qims.2019.02.02.