

Juskanič D.<sup>1,3</sup>, Lehotská V.<sup>2</sup>, Poláková Mištinová J.<sup>3</sup>, Beržnec P.<sup>4</sup>, Janík M.<sup>5</sup>, Laššán Š.<sup>6</sup>, Majer I.<sup>7</sup>, Solovič I.<sup>8</sup>, Šimková A.<sup>9</sup>

<sup>1</sup> JESSENIUS – diagnostické centrum a.s.

<sup>2</sup> II. Rádiologická klinika LF UK a OÚSA

<sup>3</sup> Lekárska Fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

<sup>4</sup> Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n.o.

<sup>5</sup> Klinika hrudníkovej chirurgie SZU a UNB

<sup>6</sup> Klinika pneumológie a ftizeológie I. SZU a UNB

<sup>7</sup> Klinika pneumológie a ftizeológie II. LFUK a UNB

<sup>8</sup> OPaF 1 NÚTPCHAHCCH Vyšné Hágy

<sup>9</sup> Duo medical s.r.o.

## Memorandum skríningu karcinómu pľúc na Slovensku

### 1. Preambula

Vývoj poznatkov o biológii nádorových ochorení dlhodobou smeruje pozornosť odbornej aj laickej verejnosti k stratégiám ich prevencie a ich včasnej detekcii v systéme poskytovania zdravotnej starostlivosti a ochrany verejného zdravia. V súlade s doporučeniami Európskej komisie, Európskej Rádiologickej a Spirologickej Spoločnosti [1, 2] vznikla iniciatíva Memorandum skríningu karcinómu pľúc na Slovensku, ktorá reprezentuje spoločné stanovisko Slovenskej Rádiologickej Spoločnosti (SRS), Slovenskej Onkologickej Spoločnosti (SOS), Slovenskej Pneumologickej a Ftizeologickej Spoločnosti (SPFS), Slovenskej Spoločnosti Všeobecného Praktického Lekárstva (SVPL), s podporou patientských organizácií Liga proti rakovine a Nadácia na pomoc onkologickým pacientom.

#### 2. Skrínung karcinómu pľúc na Slovensku

Karcinóm pľúc je na prvom mieste úmrtnosti na rakovinové ochorenie u žien aj u mužov, podľa údajov Eurostatu na Slovensku až 42%, u žien má stúpajúcu tendenciu. Slovensko taktiež patrí medzi krajiny s najväčšou incidenciou karcinómu pľúc v Európe [3]. Najviac prípadov karcinómu pľúc je spôsobených fajčením, vrátane pasívneho fajčenia (90%), v menšej miere je to pracovná expozícia karcinogénom (10-15%), prípadne nutričné faktory (10-30%) [4]. Pravdepodobnosť vyliečenia je veľmi heterogénna v závislosti od štádia ochorenia v čase diagnózy. Pri metastatickom ochorení je to len 5%, pri včasnom lokalizovanom štádiu dosahuje až 70%. [5]

Výsledky najväčšej Európskej štúdie skrínungu karcinómu pľúc Dutch Belgian randomised lung cancer screening trial (NELSON) preukázali zníženie mortality u rizikovej populácie u mužov o 26%, u žien až o 61% v priebehu desiatich rokov. Pri použití počítačovej tomografie (CT) až 65-70% diagnostikovaných karcinómov pľúc v skrínungovom ramene boli vo včasnom štádiu (štádium IA-II) [6].

### 2.1 História skrínungu karcinómu pľúc

Spoločenský rozmach fajčenia v 50.-60.rokoch dvadsiateho storočia znamenal vzostup incidencie karcinómu pľúc. Už v osemdesiatych rokoch minulého storočia prebiehali viaceré výskumy, ktoré sa snažili o včasný záchyt karcinómu pľúc pomocou rentgenovej snímky pľúc [7], ktoré však nepreukázali benefit v dĺžke prežívania. Podobné výsledky dosiahli aj autori novších prác pri použití rentgenovej snímky pľúc [8], ale aj iných metód ako je sérové, genetické markery, analýza vydychovaného vzduchu a podobne [9]. Kľúčom ku zlepšeniu prežívania pacientov s malígnym ochorením je včasný záchyt ochorenia [5]. Jediným aktuálne široko dostupným diagnostickým testom s dokázanou schopnosťou včasného záchytu karcinómu pľúc je CT vyšetrenie, vrátane jeho modifikácie na tzv. nízko-dávkové CT (low-dose CT, LDCT) [10]. Schopnosť detekovať už minimálne invazívny pľúcny karcinóm (MIA) je spoľahlivo preukázateľná pomocou počítačovej tomografie [11] (CT) bez použitia kontrastnej látky pri nízkej dávke žiarenia. Vďaka tomu CT ako veľmi robustná skrínungová metóda preukázala registračnej štúdií NLST v USA redukcii nádor-spezifckej mortality o 20% pri 6,5-ročnom sledovaní a celková mortalita bola znížená o 6% [12, 13]. Výsledky Európskej štúdie NELSON sú ešte priaznivejšie, keďže tu došlo k redukcii mortality až o 26% [6, 10]. Z aktuálne dostupných vedomostí neexistuje v klinickej onkológii metóda, ktorá by neinvazívnym spôsobom redukovala mortalitu v tak vysokom percente.

### 2.2 Špecifiká skrínungu karcinómu pľúc

Rádiologický skrínung karcinómu pľúc pomocou CT má viacero špecifik oproti ostatným skrínungovým programom. Prvým špecifikom je veľká robustnosť CT metódy, vďaka čomu je schopná zachytiť spektrum ochorení [14].

Ide napríklad o pľúcny emfyzém [15, 16], intersticiálne fibrotizujúce pneumopatie [17, 18], ochorenia koronárnych tepien [19–24], niektoré ochorenia medzihrudia, hrudnej steny a chrbtice, možno detekovať viaceré nepriamych známok pľúcnej hypertenzie [25, 26].

Aktuálne Európske usmernenia pre skrining karcinómu pľúc [2] doporučujú hodnotenie pľúcnych nodulov pomocou volumetrie a času potrebného na dvojnásobné zväčšenie objemu nodulu (volume doubling time). Medzi najväčšie výhody volumetrie je približne 3-krát vyššia presnosť pre stanovenie volume doubling time, najväčšou nevýhodou je nerovnaká diagnostická presnosť medzi komerčne dostupnými certifikovanými softvérovými riešeniami pre volumetriu [27]. Túto limitáciu je možné jednoducho preklenúť použitím jedného typu softvéru pri longitudinálnom sledovaní individuálneho pacienta.

### 2.3. Riziká skriningu karcinómu pľúc

Všeobecné riziká akéhkoľvek testu v medicíne, vrátane skriningových metód, sú falošne negatívne a falošne pozitívne nálezy. Špecifické riziká pre skrining karcinómu pľúc predstavujú radiačná záťaž a psychologické aspekty skriningového programu.

#### 2.3.1 Falošne pozitívne nálezy

Všeobecná miera nad-diagnostikovania nádorového ochorenia v onkológii je v literárnych zdrojoch udávaná až do 51 % [28]. Špecifické nad-diagnostikovanie pri skriningu karcinómu pľúc pri použití hranice pozitivity 400-dňového doubling time je približne 5% [29].

Miera falošnej pozitivity je daná vysokou incidenciou benígnych pľúcnych nodulov a preto je do značnej miery je determinovaná spôsobom nastavenia kritérií pre pozitívitu skriningového testu. V National Lung Cancer Screening Trial bol pozitívny nález definovaný ako nodule väčší ako 4mm, čo znamenalo 27 % mieru pozitivity. Z toho 18 % predstavovali tumory s indolentnou biológiou [30]. V Európskej štúdií NELSON boli exkludované noduly benígnej morfológie, teda noduly obsahujúce kalcifikáty, tuk alebo noduly zápalovej morfológie. Tzv. “actionable nodule”, teda nález vyžadujúci pozornosť bol definovaný volumetricky ako nodule o objeme 500mm<sup>3</sup> a viac, čo je približne nodule priemeru 10mm. Nálezy ktoré nebolo možné zaradiť ani do jednej z predchádzajúcich kategórií, boli kontrolované o 3 mesiace a následne o rok. Týmto spôsobom došlo k 10-násobnému zníženiu miery pozitivity nálezov oproti NLST na 2,6 % [31]. Veľmi efektívnym nástrojom je sledovanie dynamiky nodulov v čase a kvantifikáciu tzv. malígneho versus non-malígneho typu rastu nodulu [32].

Ďalším nástrojom pre zníženie miery falošnej pozitivity je použitie modelov presnejšie stratifikujúcich riziko u definovanej skriningovej populácie [33–35]. Ďalšia pretestová selekcia skriningovej populácie použitím validovaných stratifikačných modelov môže taktiež znamenať

predĺženie follow-up intervalu, teda zníženie priamych nákladov na skriningový program, čo zvyšuje cost-efektivitu skriningového programu [36]. V neposlednom rade účinným nástrojom na zníženie miery falošnej pozitivity je použitie dedikovaných softvérových riešení, v súčasnosti postavených najmä na báze umelej inteligencie so schopnosťou samozlepšovania softvéru [34]. Viaceré riešenia sú dnes certifikované a komerčne dostupné, čo zvyšuje tlak na ich presnosť a objektivitu merania ako aj ekonomickú dostupnosť.

#### 2.3.2 Falošne negatívne nálezy

Najdôležitejšie morfológické faktory ovplyvňujúce riziko falošne negatívneho nálezu je malá veľkosť nodulu a centrálna, respektíve perihilózna lokalizácia nodulu. Účinné stratégie na zníženie miery falošnej negativity môže byť napríklad sledovanie s 1-2 ročným intervalom [37], ako aj progresívne zlepšovanie diagnostickej presnosti softvérových riešení na báze umelej inteligencie pri dostupnosti stále väčšieho počtu štruktúrovaných dát.

#### 2.3.3 Radiačná záťaž

Problematika závažnosti rizika z medicínskeho ožiarenia je veľmi komplexná. Základné determinanty ovplyvňujúce radiačnú dávku s následným dopadom na biologické tkanivo sú - typ rentgenovej lampy a detektora použitých v CT prístroji, dĺžka skenovania, rozsah skenovania, habitus pacienta a vek pacienta [38, 39]. Každé vyšetrenie spojené s medicínskym ožiarением je viazané na prísne pravidlá zahŕňajúce v prvom rade správnu medicínsku indikáciu. Pri vykonaní testu je rádiologické pracovisko zodpovedné za dodržanie princípu ALARA (as low as reasonably achievable), čo znamená použiť najnižšiu možnú dávku žiarenia pri zachovaní diagnostickej hodnoty vyšetrenia. Dnes sú štandardom systémy automatickej modulácie parametrov žiarenia priamo integrované v riadiacej konzole CT prístrojov. Sú súčasťou vybavenia hardvéru všetkých výrobcov, odlišujú sa najmä marketingovými vendor-špecifickými pomenovaniami. Moderné CT prístroje sú schopné vykonať nízko-dávkové CT hrudníka s dávkou v rozsahu 1-3mSv, pričom ročná dávka z kozmického pozadia zodpovedá približne 3mSv. Pre dávky v rozsahu 5-50mSv nie sú k dispozícii dáta postavené na dôkazoch, toto riziko však možno modelovať na základe historických dát, kedy došlo k plošnému populačnému ožiarению naprieč vekovými kategóriami, ako napríklad výbuch atómovej bomby v Japonsku. Modelované riziko CT-indukovaného karcinómu vo veku 60rokov je 1:20000 na 1mSv [40].

#### 2.3.4 Psychologické aspekty skriningového programu

Program skriningu karcinómu pľúc môže v závislosti od nálezu znamenať viaceré kontroly vo vopred stanovených intervaloch. Táto okolnosť môže u časti pacientov vytvoriť zvýšenú psychologickú záťaž. V takýchto prípadoch sa benefit zo skriningu odďaľuje, pričom vedomie možného

rizika v čase výrazne predchádza tento budúci benefit. Okrem toho je táto psychologická záťaž umocnená pocitom viny (vlastnej aj okolia), keďže je z úzko spätá s dlhoročným tabakizmom [41, 42].

Úmyslom skriningového programu je komplexný prístup k pacientovi a preto panel expertov podporuje vytvorenie programov pre ukončenie fajčenia ako aj kolaboráciu s príslušnými stavovoskými organizáciami aj ich individuálnymi členmi pre naplnenie psychologických potrieb členov skrínovanej populácie [43].

### 2.4 Incidentálne nálezy

Schopnosť počítačovej tomografie detekovať závažné vedľajšie nálezy skrínovanej rizikovej populácie znamená skoršiu a lepšiu dostupnosť zdravotnej starostlivosti pre týchto pacientov.

Z natívneho nízko-dávkového CT je možné kvantifikovať kardiovaskulárne riziko. Pri pozitívite detekcie koronarklerózy možno hovoriť o 9-násobne zvýšenej mortalite na kardiovaskulárne príhody za 2 roky [44]. Identifikácia chronickej obštrukčnej choroby pľúc s možnosťou kvantifikácie závažnosti postihnutia emfyzémového fenotypu [45]. Kvantifikácia depozície kalcia na aortálnej chlopni umožní stanoviť pravdepodobnosť prítomnosti závažnej aortálnej stenózy [46]. Okrem detekcie niektorých expanzívne sa správajúcich chorôb medzihrudia ako sú tumory alebo aneurizma hrudnej aorty, je taktiež možnosť detekcie subkutánných lézií a kostných afekcií - kostné tumory, detekcia osteoporózy.

## 3. Organizácia skriningového programu

### 3.1 Eligibilita

Kritériá pre účasť v skriningovom programe karcinómu pľúc na Slovensku sú derivované z existujúcich Európskych štúdií a doporučení, aplikované na Slovenské reálie [10, 31, 47–49]

#### Navrhované inklúzne kritériá

1. Vek 50-75 rokov
2. Anamnéza fajčenia 20 balíčko-rokov u súčasných fajčiarov alebo bývalých fajčiarov ak prestali fajčiť pred menej ako 10-15 rokmi  
Zároveň je pri zaraďovaní potrebné individuálne zväžiť nasledovné:
3. Individuálne riziko dané expozíciou inými karcinogénmi alebo špecifickou rodinnou alebo pracovnou anamnézou.
4. Očakávaná dĺžka života viac ako 5 rokov, zohľadnenie závažných komorbidít
5. Adherencia ku skriningovému programu – všeobecným predpokladom je účasť na aspoň na dvoch skriningových kolách (zdôvodnenie nižšie v texte). Tu je po-

trebné individuálne zväžiť ostatné zdravotné okolnosti (závažné “súperiace” komorbidity), socio-ekonomické okolnosti (dochádzanie do centra, praktická pomoc najbližších), psychologické okolnosti (odhodlanie pacienta čeliť prípadnému pozitívnemu nálezu a motivácie odvykania od fajčenia).

### 3.2 Epidemiologické charakteristiky skriningovej populácie

Podľa údajov Úradu verejného zdravotníctva Slovenskej republiky opierajúcich sa o dáta Štatistického úradu SR z roku 2000, pravidelne fajčí 32 % dospelých a príležitostne 14%. Na ochorenia súvisiace s fajčením ročne zomiera približne 11 000 osôb. Odhady hovoria o znížení očakávanej dĺžky života fajčiarov o 8 rokov oproti nefajčiarom. Mladí fajčiari, ktorí zomrú v dôsledku fajčenia v strednom veku (35-69 rokov) strácajú v priemere až 20-25 rokov zo svojho života[50].

V USA je program skriningu karcinómu pľúc všeobecne doporučený (USPSTF grade B) od roku 2013 [51]. Napriek preplácaniu skriningového testu z verejného aj privátneho poistenia bez spoluúčasti pacienta od roku 2015, podstúpilo skriningové vyšetrenie do roku 2019 len 143,000 ľudí. Jedná sa o 2% zo 7,6 milióna vhodných kandidátov spĺňajúcich inklúzne kritériá [52].

Konkrétne skúsenosti z Poľského regionálneho skriningového programu z regiónu Pomerania (2,3mil. obyvateľov), ktoré je geograficky a kultúrne blízko Slovenským reáliám hovoria o skrínovaní približne 6600 pacientov v horizonte 3 rokov. V prepočte sa lená o 0,1% populácie za rok. V prepočte na Slovenskú populáciu ide o odhad účasti 5060 ľudí za rok.

Počet dospelých obyvateľov na Slovensku vo veku 50-70 rokov vrátane je 121,306 – aktualizácia vekového zloženia SR z 10.4.2019 [49]. Pri pesimistickom odhade 1/3 pravidelných fajčiarov (nie je zohľadnený počet balíčko-rokov, len pravidelnosť) by pri účasti skriningového programu porovnateľnej s USA bolo výhľadovo vyšetrených menej ako 1000 ľudí za rok.

### 3.3 Nábor

Nábor doporučujeme vykonávať adresnou formou najmä lekármi prvého kontaktu, teda predovšetkým cestou ambulancnej siete všeobecných lekárov a taktiež špecialistov v odbore pneumoftzeológie. Okrem naplnenia inklúzných a exklúzných kritérií je dôležitá schopnosť a ochota účastníkov podrobiť sa skriningovej procedúre. Súčasťou podpory týchto ambulancií ako aj účastníkov skriningového programu bude kompletná informácia o možnostiach skriningového procesu (zoznam akreditovaných centier, dĺžka trvania, praktické okolnosti skriningového testu a pod.) v písomnej a predovšetkým elektronickej podobe (pozri nižšie, kapitola 3.7).

### 3.4 Akreditácia pracovísk, audit a zlepšovanie kvality

Dozor nad akreditáciou rádiologických pracovísk schopných vykonávať skrining karcinómu pľúc bude vykonávať viacero autorít. Akreditácia technickej vyspelosti pracovísk bude vykonaná v zmysle novely zákona o klinickom audite 139/2019 Z.z.

Zabezpečenie vysokého štandardu medicínskej úrovne interpretácie výsledku skriningového testu spolu s doporučením ďalšieho postupu bude garantovať Sekcia hrudnej rádiológie pod Slovenskou Rádiologickou Spoločnosťou. Oprávnenie interpretovať výsledky skriningového testu bude mať lekár so špecializačnou skúškou z rádiológie, s certifikáciou pre skriningový program - príslušný Európsky certifikát alebo Slovenský ekvivalent.

Pre zabezpečenie konzistentnosti skriningového testu je nevyhnutná štandardizácia celého procesu – kalibrácia dedikovaným fantómom, štandardizácia akvizičného protokolu nízko-dávkovým CT (low-dose CT, LDCT), štandardizácia postprocessingu a interpretácie nálezov. Pre zlepšenie dostupnosti a efektívnosti štandardizácie skriningového programu bude SRS podporovať riešenia na báze telemedicíny.

Audit samotného skriningového programu a kontinuálne zlepšovanie kvality bude vykonávané v súlade s princípmi Európskeho kódexu proti rakovine [53].

Štandardnou súčasťou programu je aktívna súčinnosť s asociovanými organizáciami ako je Národný Onkologický Inštitút na Slovensku.

### 3.5 Komunikácia a manažment pozitívnych nálezov

Súčasťou interpretácie skriningového testu je doporučenie ďalšieho manažmentu v súlade s platnými vedomosťami medicíny postavenej na dôkazoch [48]. Primárny výstup skriningového testu a doporučenie doplnujúcich vyšetrení v čase vykonáva rádiológ v akreditovanom centre. Nasledný manažment pozitívneho nálezu pre pľúcny karcinóm môže byť ovplyvňovaný lokálnou praxou, preferovaná je forma multidisciplinárnej komisie, ktorej výstupom bude konsenzuálne doporučenie pre ďalší postup. Nevyhnutnými podkladmi pre rozhodnutie o ďalšom postupe je písomné stanovisko rádiológa (pozitivita nálezu skriningového testu), pneumológa (operačné riziko z pohľadu pľúcnych funkcií) a hrudného chirurga (operabilita). Výsledky multidisciplinárnych doporučení budú reflektovať pracoviská hrudníkovej chirurgie a následne pracoviská klinickej onkológie na Slovensku.

## 4. Záver

Skrining karcinómu pľúc je vysoko aktuálnou témou Európskych medicínskych platforiem. Slovensko má ambíciu prihlásiť sa k aktuálnym vedeckým poznatkom s kapacitou implementovať tieto poznatky do praxe zavedením skr-

iningového programu karcinómu pľúc, ktorý vzhľadom na jeho incidenciu a mortalitu patrí medzi závažne súčasne medicínsko-spoločenské problémy.

### Použitá literatúra

1. Kauczor H-U, Bonomo L, Gaga M, et al (2015) ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 25:2519–2531. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3697-0>
2. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegthart R, et al (2017) European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 18:e754–e766. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30861-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30861-6)
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2012) Cancer statistics, 2012. *Ca Cancer J Clin* 62:10–29. <https://doi.org/10.3322/caac.20138>
4. Alberg AJ, Samet JM (2003) Epidemiology of Lung Cancer\*. *Chest* 123:21S–49S. [https://doi.org/10.1378/chest.123.1\\_suppl.21s](https://doi.org/10.1378/chest.123.1_suppl.21s)
5. Beržnec P (2006) Epidemiológia, etiológia, diagnostika a skrining karcinómu pľúc. *Onkológia* 22–25
6. H DK, C VDA, K TH (2018) Effects of volume CT lung cancer screening: Mortality results of the NELSON randomized-controlled population based trial.
7. Frost JK, Jr. WCB, Levin ML, et al (2015) Early Lung Cancer Detection: Results of the Initial (Prevalence) Radiologic and Cytologic Screening in The Johns Hopkins Study1–3. *Am Rev Respir Dis* 130:549–54. <https://doi.org/10.1164/arrd.1984.130.4.549>
8. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al (2011) Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Randomized Trial. *Jama* 306:1865–1873. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1591>
9. Field JK, Oudkerk M, Pedersen JH, Duffy SW (2013) Prospects for population screening and diagnosis of lung cancer. *Lancet* 382:732–741. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61614-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61614-1)
10. Yousaf-Khan U, Aalst C van der, Jong PA de, et al (2017) Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 72:48. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208655>
11. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al (2011) International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6:244–285. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e318206a221>
12. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al (2011) Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New Engl J Medicine* 365:395–409. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1102873>
13. Vazquez M, Carter D, Brambilla E, et al (2009) Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: Histopathologic features and their prognostic implications. *Lung Cancer* 64:148–154. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.08.009>
14. Chiles C, Paul NS (2013) Beyond Lung Cancer. *J Thorac Imag* 28:347–354. <https://doi.org/10.1097/rti.0000000000000052>

15. OMORI H, NAKASHIMA R, OTSUKA N, et al (2006) Emphysema detected by lung cancer screening with low-dose spiral CT: Prevalence, and correlation with smoking habits and pulmonary function in Japanese male subjects. *Respirology* 11:205–210. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00827.x>
16. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Nakata H (2002) [Prevalence of emphysematous changes as shown by low-dose spiral CT screening images in 6144 healthy subjects]. *Nihon Kokyūki Gakkai Zasshi J Jpn Respir Soc* 40:468–72
17. Jin GY, Lynch D, Chawla A, et al (2013) Interstitial Lung Abnormalities in a CT Lung Cancer Screening Population: Prevalence and Progression Rate. *Radiology* 268:563–571. <https://doi.org/10.1148/radiol.13120816>
18. Sverzellati N, Guerci L, Randi G, et al (2011) Interstitial lung diseases in a lung cancer screening trial. *European Respir J* 38:392–400. <https://doi.org/10.1183/09031936.00201809>
19. Ravenel JG, Nance JW (2018) Coronary artery calcification in lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res* 7:361–367. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.05>
20. Fan L, Fan K (2018) Lung cancer screening CT-based coronary artery calcification in predicting cardiovascular events. *Medicine* 97:e10461. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010461>
21. Watts JR, Sonavane SK, Snell-Bergeon J, Nath H (2015) Visual scoring of coronary artery calcification in lung cancer screening computed tomography. *Coronary Artery Dis* 26:157–162. <https://doi.org/10.1097/mca.0000000000000189>
22. Huang Y-L, Wu F-Z, Wang Y-C, et al (2013) Reliable categorisation of visual scoring of coronary artery calcification on low-dose CT for lung cancer screening: validation with the standard Agatston score. *Eur Radiol* 23:1226–1233. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2726-5>
23. Vehmas T (2012) Visually scored calcifications in thoracic arteries predict death: follow-up study after lung cancer CT screening. *Acta Radiol* 53:643–647. <https://doi.org/10.1258/ar.2012.120247>
24. Shemesh J, Henschke CI, Farooqi A, et al (2006) Frequency of coronary artery calcification on low-dose computed tomography screening for lung cancer. *Clin Imag* 30:181–185. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2005.11.002>
25. Jaramillo FA, Gutierrez FR, Telli FGD, et al (2018) Approach to Pulmonary Hypertension: From CT to Clinical Diagnosis. *Radiographics Rev Publ Radiological Soc North Am Inc* 38:170046. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170046>
26. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, et al (2015) CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 70:382. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206088>
27. Hoop B de, Gietema H, Ginneken B van, et al (2009) A comparison of six software packages for evaluation of solid lung nodules using semi-automated volumetry: What is the minimum increase in size to detect growth in repeated CT examinations. *Eur Radiol* 19:800–808. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1229-x>
28. Welch HG, Black WC (2010) Overdiagnosis in Cancer. *Jnci J National Cancer Inst* 102:605–613. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq099>
29. Yankelevitz DF, Kostis WJ, Henschke CI, et al (2003) Overdiagnosis in chest radiographic screening for lung carcinoma. *Cancer* 97:1271–1275. <https://doi.org/10.1002/cncr.11185>
30. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, et al (2014) Overdiagnosis in Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *Jama Intern Med* 174:269–274. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12738>
31. Xu DM, Gietema H, Koning H de, et al (2006) Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 54:177–184. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.08.006>
32. Henschke CI, Li K, Yip R, et al (2016) The importance of the regimen of screening in maximizing the benefit and minimizing the harms. *Ann Transl Medicine* 4:153–153. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.04.06>
33. Haaf K ten, Jeon J, Tammemägi MC, et al (2017) Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *Plos Med* 14:e1002277. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002277>
34. Raghu VK, Zhao W, Pu J, et al (2019) Feasibility of lung cancer prediction from low-dose CT scan and smoking factors using causal models. *Thorax* 74:643. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212638>
35. Tammemägi MC, Schmidt H, Martel S, et al (2017) 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* 18:1523–1531. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30597-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30597-1)
36. Mazzone PJ, Sears CR, Arenberg DA, et al (2017) Evaluating Molecular Biomarkers for the Early Detection of Lung Cancer: When Is a Biomarker Ready for Clinical Use? An Official American Thoracic Society Policy Statement. *Am J Resp Crit Care* 196:e15–e29. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1678st>
37. Prokop M (2014) Lung Cancer Screening: The Radiologist's Perspective. *Semin Resp Crit Care* 35:091–098. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363455>
38. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al (2009) Radiation Dose Associated With Common Computed Tomography Examinations and the Associated Lifetime Attributable Risk of Cancer. *Arch Intern Med* 169:2078–2086. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.427>
39. Carpeggiani C, Paterni M, Caramella D, et al (2012) A novel tool for user-friendly estimation of natural, diagnostic and professional radiation risk: Radio-Risk software. *Eur J Radiol* 81:3563–3567. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.05.039>
40. HALL EJ, BRENNER DJ (2014) Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiology* 81:362–378. <https://doi.org/10.1259/bjr/01948454>
41. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J (2015) Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung Cancer* 87:65–72. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.11.003>
42. Aggestrup LM, Hestbech MS, Siersma V, et al (2012) Psychosocial consequences of allocation to lung cancer screening: a randomised controlled trial. *Bmj Open* 2:e000663. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000663>
43. Bergh KAM van den, Essink-Bot M, Bunge EM, et al (2008) Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer* 113:396–404. <https://doi.org/10.1002/cncr.23590>

44. Jacobs PC, Prokop M, Graaf Y van der, et al (2010) Comparing coronary artery calcium and thoracic aorta calcium for prediction of all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose non-gated computed tomography in a high-risk population of heavy smokers. *Atherosclerosis* 209:455–462. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.031>
45. Tanoue LT (2012) Identification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Lung Cancer Screening Computed Tomographic Scans Mets OM, Buckens CFM, Zanen P, et al (Univ Med Ctr Utrecht, The Netherlands; et al) *JAMA* 306:1775–1781, 2011§. *Yearb Pulm Dis* 2012:83–85. <https://doi.org/10.1016/j.yepdi.2012.01.022>
46. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European J Cardio-thoracic Surg Official J European Assoc Cardio-thoracic Surg* 52:616–664. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx324>
47. Iersel CA van, Koning HJ de, Draisma G, et al (2007) Risk-based selection from the general population in a screening trial: Selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 120:868–874. <https://doi.org/10.1002/ijc.22134>
48. Klaveren RJ van, Oudkerk M, Prokop M, et al (2009) Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. *New Engl J Medicine* 361:2221–2229. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0906085>
49. Štatistický úrad Slovenskej Republiky. <https://slovak.statistics.sk>
50. UVZSR. [https://www.uvzsr.sk/docs/info/alkohol/fajcienie\\_na\\_slovensku](https://www.uvzsr.sk/docs/info/alkohol/fajcienie_na_slovensku)
51. Final Recommendation Statement: Lung Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/Recommendation-StatementFinal/lung-cancer-screening>
52. Wang GX, Baggett TP, Pandharipande PV, et al (2019) Barriers to Lung Cancer Screening Engagement from the Patient and Provider Perspective. *Radiology* 290:278–287. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180212>
53. Armaroli P, Villain P, Suonio E, et al (2015) European Code against Cancer, 4th Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiol* 39:S139–S152. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.021>