



## Detecção de nódulos subsólidos na TC de tórax durante a pandemia de COVID-19

Ana Paula Zanardo<sup>1,2</sup>, Vicente Bohrer Brentano<sup>2</sup>, Rafael Domingos Grandó<sup>1,2</sup>, Rafael Ramos Rambo<sup>1,2</sup>, Felipe Teixeira Hertz<sup>2</sup>, Luís Carlos Anflor Júnior<sup>2,3</sup>, Jônatas Fávero Prietto dos Santos<sup>1,2</sup>, Gabriela Schneider Galvão<sup>1,2</sup>, Cristiano Feijó Andrade<sup>4,5</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Departamento de Radiologia, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Serviço de Cirurgia Torácica e Pulmonar, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Serviço de Cirurgia Torácica e Pulmonar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

**Recebido:** 15 setembro 2023.

**Aprovado:** 9 outubro 2023.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar a detecção de nódulos subsólidos na TC de tórax de pacientes ambulatoriais antes e durante a pandemia de COVID-19, bem como correlacionar os achados de imagem com dados epidemiológicos. Nossa hipótese foi a de que nódulos não sólidos (pré) malignos foram subdiagnosticados durante a pandemia de COVID-19 em virtude da sobreposição de achados de imagem de nódulos subsólidos e pneumonia por COVID-19. **Métodos:** Estudo retrospectivo no qual foram incluídas todas as imagens de TC de tórax realizadas em pacientes ambulatoriais adultos (com idade > 18 anos) em setembro de 2019 (antes da pandemia de COVID-19) e em setembro de 2020 (durante a pandemia de COVID-19). As imagens foram reavaliadas por um radiologista torácico, e os dados epidemiológicos foram extraídos de questionários preenchidos pelos pacientes e de encaminhamentos clínicos. Modelos de regressão foram usados para controlar fatores de confusão. **Resultados:** Foram reavaliadas 650 e 760 imagens de TC de tórax nas amostras de 2019 e 2020, respectivamente. Foram encontrados nódulos subsólidos em 10,6% dos pacientes que compuseram a amostra de 2019 e em 7,9% daqueles que compuseram a amostra de 2020 ( $p = 0,10$ ). Nódulos subsólidos múltiplos foram encontrados em 23 e 11 dos pacientes que compuseram as amostras de 2019 e 2020, respectivamente. As mulheres constituíram a maioria da população do estudo. A média de idade foi de  $62,8 \pm 14,8$  anos na amostra de 2019 e de  $59,5 \pm 15,1$  anos na amostra de 2020 ( $p < 0,01$ ). A COVID-19 foi responsável por 24% de todos os encaminhamentos para a realização de TC em 2020. **Conclusões:** Foram detectados menos nódulos subsólidos na TC de tórax de pacientes ambulatoriais durante a pandemia de COVID-19 do que antes da pandemia, embora a diferença não tenha sido significativa. Além da COVID-19, a principal diferença entre as amostras de 2019 e 2020 foi o fato de que a amostra de 2020 era mais jovem. Podemos supor que menos nódulos subsólidos serão detectados numa população com maior proporção de suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

**Descritores:** Nódulo pulmonar solitário; Nódulos pulmonares múltiplos; Neoplasias pulmonares/diagnóstico por imagem; Tomografia computadorizada por raios X; COVID-19.

### INTRODUÇÃO

Nódulos subsólidos são achados comuns na TC de tórax e representam um subconjunto de nódulos pulmonares que podem ter potencial proliferativo e devem ser monitorados quando persistentes. Os nódulos subsólidos incluem nódulos em vidro fosco (NVF) e nódulos parcialmente sólidos (NPS).<sup>(1,2)</sup>

Em um estudo sobre o rastreamento de câncer de pulmão por meio de TC,<sup>(3)</sup> nódulos subsólidos persistentes corresponderam a 1,9% de todos os resultados positivos, e a taxa de malignidade desses nódulos foi maior que a de nódulos sólidos do mesmo tamanho.

Nos últimos anos, houve um aumento da detecção de todos os tipos de nódulos pulmonares em decorrência da ampla disponibilidade de tomógrafos, dos avanços da tecnologia de TC, dos resultados positivos dos programas

de rastreamento de câncer de pulmão<sup>(4,5)</sup> e do aumento da utilização da TC na prática clínica.<sup>(6)</sup>

A TC de tórax é um método rápido e não invasivo de avaliação de doenças respiratórias, amplamente usado na avaliação de pneumonia durante a pandemia de COVID-19.<sup>(7)</sup> Como muitos achados de imagem foram relatados na COVID-19, a *Radiological Society of North America* publicou, em março de 2020, uma declaração de consenso de especialistas segundo os quais a apresentação típica da pneumonia por COVID-19 inclui o seguinte: opacidades em vidro fosco arredondadas e multifocais com ou sem consolidação e espessamento septal.<sup>(8)</sup>

O objetivo do presente estudo foi investigar se a sobreposição de achados de imagem de nódulos subsólidos e COVID-19<sup>(9)</sup> poderia afetar a detecção de NVF e NPS na TC de tórax.

### Endereço para correspondência:

Ana Paula Zanardo. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2400, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.  
Tel.: 55 51 3314-5221. E-mail: zanardoap@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo no qual foram incluídos todos os exames de TC de tórax realizados em setembro de 2019 e em setembro de 2020 no departamento de radiologia de um hospital terciário no Sul do Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional do hospital (Protocolo n. 4.260.736, 5 de setembro de 2020) e, como se trata de um estudo retrospectivo, sem intervenção, dispensou a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram idade > 18 anos e TC realizada de acordo com um protocolo padronizado de TC de tórax; os critérios de exclusão foram idade < 18 anos e TC realizada de acordo com outros protocolos (TC cardíaca e planejamento de radioterapia). Pacientes de emergência e pacientes internados não foram incluídos na avaliação, para evitar pneumonia nosocomial e outras complicações hospitalares que poderiam acrescentar fatores de confusão ao estudo.

Todas as imagens de TC foram reavaliadas por um radiologista torácico com 10 anos de experiência e acesso aos dados epidemiológicos, extraídos de questionários preenchidos pelos pacientes e de encaminhamentos clínicos. Todos os exames de TC de tórax foram realizados com um tomógrafo multidetector de 16 ou 256 canais (SOMATOM Emotion 16; Siemens Healthineers, Forchheim, Alemanha e SOMATOM Drive 256; Siemens Healthineers, respectivamente) no fim da inspiração, com ou sem contraste, na posição supina. Embora a TCAR de tórax com dose padrão tenha constituído a maioria dos exames, havia também exames de TC com contraste, TC de baixa dose e angiotomografia pulmonar. Os conjuntos de dados de imagens foram reconstruídos com espessura de corte de 1 mm; incrementos de 0,7 mm e 0,5 mm; *kernels* (filtros) de partes moles e filtro de alta resolução de pulmão.

Todas as imagens tomográficas foram avaliadas quanto à presença de nódulos subsólidos e suas características, incluindo o número de nódulos, o tamanho, a densidade (NVF puros, NVF heterogêneos e NPS), a distribuição lobar e o número de lobos afetados. Todos os nódulos foram medidos em seu diâmetro maior e menor; a janela pulmonar foi usada para o componente em vidro fosco. O componente sólido foi medido quando detectado na janela de partes moles. Nódulos múltiplos foram incluídos. Posteriormente, todas as imagens tomográficas foram avaliadas quanto à presença e quantificação de enfisema por meio de uma escala visual.<sup>(10)</sup>

Foram considerados pacientes COVID-19 aqueles encaminhados como tal para a realização de TC (sem necessariamente apresentar RT-PCR positiva). Todos os demais pacientes foram considerados pacientes não COVID-19. Embora tenha sido uma escolha arbitrária, nossa decisão baseou-se na ideia de que a suspeita de infecção por SARS-CoV-2 pode interferir na interpretação das imagens tomográficas mesmo sem confirmação

laboratorial. Além disso, optamos por não realizar o cegamento do radiologista que avaliou as imagens tomográficas. Portanto, em pacientes COVID-19, os exames tomográficos foram considerados positivos para nódulos subsólidos quando as lesões não eram típicas de COVID-19 de acordo com o consenso de especialistas da *Radiological Society of North America*, incluindo nódulos solitários e nódulos persistentes em pacientes anteriormente submetidos a exames de imagem. Nódulos múltiplos não foram considerados positivos para nódulos subsólidos, exceto em pacientes que já haviam sido submetidos a exames de imagem, os quais foram reavaliados quando disponíveis, em conformidade com as recomendações de melhores práticas. Em pacientes não COVID-19, os exames tomográficos foram considerados positivos para nódulos subsólidos quando foram encontrados um ou mais NVF ou NPS (persistentes ou novos). Em pacientes COVID-19, reavaliamos todas as imagens de TC de controle disponíveis até fevereiro de 2022.

A análise estatística foi realizada por meio do programa R, versão 4.2.3 (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria). As variáveis categóricas são apresentadas em forma de números absolutos (n) ou frequências relativas (%). As variáveis contínuas, tais como a idade, são apresentadas em forma de média  $\pm$  dp. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para verificar a distribuição normal das variáveis. Os dados não paramétricos foram analisados por meio do teste de Wilcoxon Mann-Whitney e do teste do qui-quadrado, com nível de significância de 0,05. A regressão de Poisson com variância robusta foi usada para os modelos de regressão.

## RESULTADOS

As características basais dos pacientes e o fluxograma do estudo são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1, respectivamente.

O número de exames tomográficos foi 17% maior em setembro de 2020 do que em setembro de 2019. Naquele momento em 2020, o Brasil vivia uma transição entre o fim da primeira e o início da segunda onda da pandemia de COVID-19.<sup>(11)</sup>

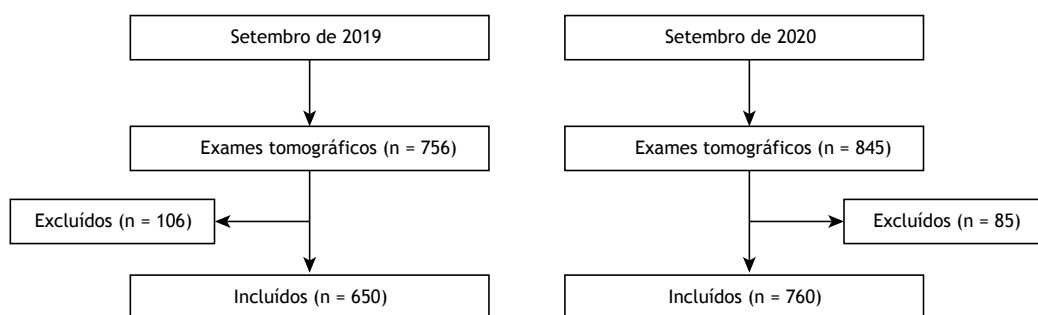
As mulheres constituíram a maioria da população do estudo. Não foram observadas diferenças significativas entre as amostras de setembro de 2019 e setembro de 2020 quanto ao sexo ( $p = 0,07$ ). A média de idade foi de  $62,8 \pm 14,8$  anos na amostra de 2019 e de  $59,5 \pm 15,1$  anos na amostra de 2020 ( $p < 0,01$ ).

A proporção de pacientes com história de câncer foi de 45,7% em 2020 e de 50,7% em 2019 ( $p = 0,07$ ). Os tipos de câncer incluíram mama, gastrointestinal, retal, próstata, melanoma, cabeça e pescoço e pulmão, além de doenças linfoproliferativas, em estadiamento inicial ou acompanhamento. A doença pulmonar metastática esteve presente em 5,1% e 4,6% dos pacientes em seguimento oncológico, respectivamente.

Fumantes e ex-fumantes que haviam parado de fumar até 15 anos antes constituíram 24,1% da amostra

**Tabela 1.** Características basais dos pacientes incluídos no estudo.

Característica	Setembro de 2019	Setembro de 2020	p	COVID-19 Setembro de 2020
Exames válidos, n	650	760	-	175
Sexo feminino, %	58,2%	53,6%	0,07	52,8%
Idade, anos (média ± dp)	62,8 ± 14,8	59,5 ± 15,1	< 0,01	53,2 ± 13,5
História de câncer	50,7%	45,7%	0,07	-
Fumantes ou ex-fumantes que pararam até 15 anos antes, %	24,1%	21,1%	0,3	-
Enfisema				
Não	77,5%	80,1%		
Leve	14,3%	14,0%		
Moderado a grave	8,2%	5,7%		

**Figura 1.** Fluxograma do estudo.

de 2019 e 21,1% da amostra de 2020 ( $p = 0,3$ ). O enfisema foi observado em 22,5% dos pacientes da amostra de 2019 e em 19,7% dos pacientes da amostra de 2020.

Nódulos subsólidos foram encontrados em 10,6% dos pacientes da amostra de 2019 e em 7,9% dos pacientes da amostra de 2020 ( $p = 0,10$ ). As taxas de detecção para 2019 e 2020 foram de 1,34 e 1,23, respectivamente (IC95%: 0,96-1,86;  $p = 0,084$ ). Após a regressão de Poisson com variância robusta para idade e sexo, a diferença permaneceu não significativa (IC95%: 0,89-1,71;  $p = 0,215$ ).

Os pacientes com resultado positivo para nódulos subsólidos na amostra de 2019 (média de idade:  $66,8 \pm 13,3$  anos) eram significativamente mais velhos que aqueles com resultado negativo ( $p = 0,015$ ). Essa diferença não foi significativa nos pacientes da amostra de 2020, embora os pacientes com resultado positivo para nódulos subsólidos fossem mais velhos que aqueles com resultado negativo ( $61,8 \pm 13,7$  anos;  $p = 0,186$ ).

Nódulos subsólidos múltiplos foram encontrados em 23 pacientes da amostra de 2019 e em 11 pacientes da amostra de 2020 (10 pacientes não COVID-19 e 1 paciente COVID-19 com dois NVF persistentes).

Os pacientes COVID-19 constituíram 24% da amostra de 2020 (mulheres: 52,8%; média de idade:  $53,2 \pm 13,5$  anos). Se levarmos em consideração que os primeiros casos de COVID-19 no Sul do Brasil foram notificados em março de 2020, o intervalo máximo entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a coleta dos dados foi de 6 meses. Nódulos subsólidos foram

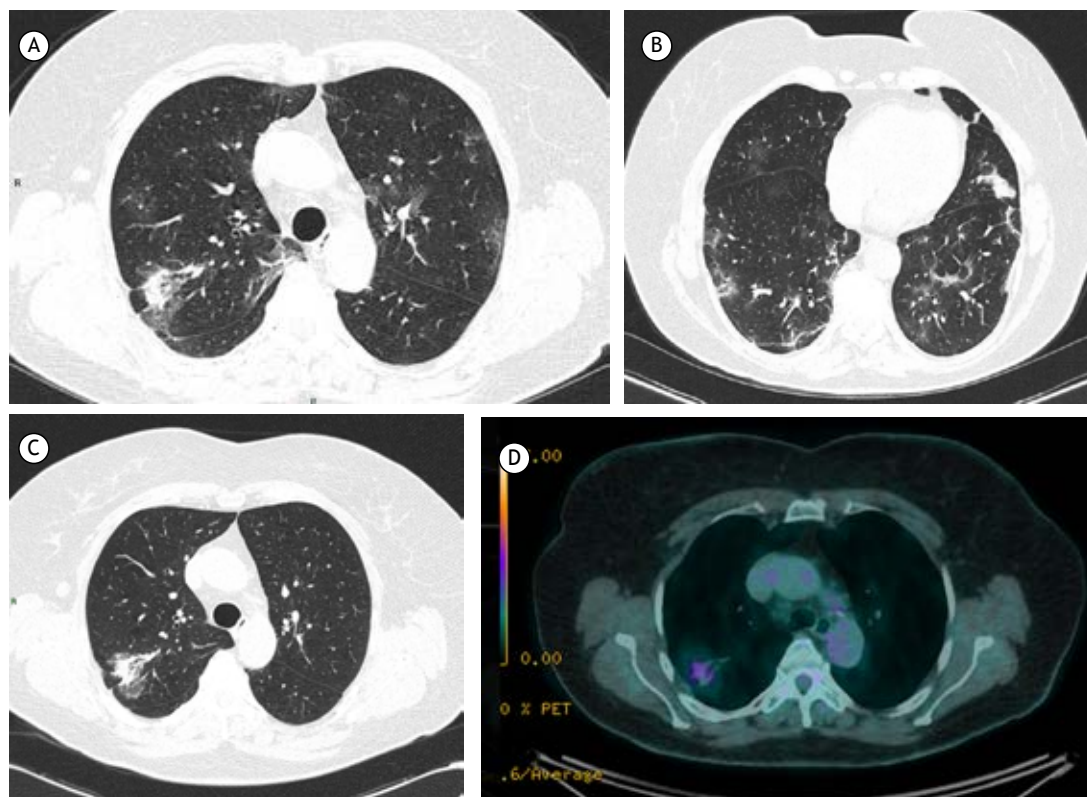
detectados em 6,7% dos pacientes COVID-19 ( $n = 12$ ; nódulos solitários em 11; mulheres: 58%). Dos 12 pacientes, 8 apresentaram nódulos subsólidos persistentes em exames de TC realizados posteriormente (adenocarcinoma ressecado em 1; Figura 2), 3 não foram submetidos a exames de imagem de controle e 1 apresentou NVF solitário que desapareceu em 6 meses. Imagens de TC de controle estavam disponíveis em 98 dos 175 pacientes COVID-19.

Os pacientes não COVID-19 constituíram 76% da amostra de 2020; foram detectados nódulos subsólidos em 9,3%. Por meio de modelos de regressão para idade e sexo para comparar pacientes com resultado positivo para nódulos subsólidos na subpopulação com COVID-19 de 2020 e na amostra de 2019, encontramos uma taxa de detecção de 0,79 (IC95%: 0,43-1,44;  $p = 0,44$ ) para pacientes com COVID-19. Os nódulos subsólidos foram mais comumente detectados em mulheres, independentemente de terem COVID-19 ou não ( $p = 0,006$ ), e em pacientes mais velhos ( $p = 0,010$ ). A Tabela 2 mostra as características dos subgrupos positivos para nódulos subsólidos nas amostras de 2019 e 2020.

## DISCUSSÃO

Os nódulos subsólidos são motivo de preocupação quando persistentes, em virtude de seu potencial cancerígeno.<sup>(1-3)</sup> No entanto, há uma taxa altamente variável de lesões inflamatórias inicialmente identificadas como nódulos subsólidos em exames de imagem.

Como radiologistas torácicos, tivemos dúvidas diagnósticas ao interpretar imagens de TC de tórax



**Figura 2.** TC de tórax. Em A e B, nódulo parcialmente sólido no lobo superior direito na TC inicial de um paciente com COVID-19 com pneumonia e outras opacidades em vidro fosco e consolidativas. Em C e D, nódulo parcialmente sólido no lobo superior direito na TC de controle após a regressão das lesões inflamatórias virais (em C), além de captação de FDG no PET-TC (adenocarcinoma ressecado; em D).

**Tabela 2.** Detecção de nódulos subsólidos antes e durante a pandemia de COVID-19.

Detecção de nódulos subsólidos	Setembro de 2019	Setembro de 2020	p	COVID-19
Nódulos subsólidos, % (n/N)	10,6% (69/650)	7,9% (60/760)	0,10	6,7% (12/175)
Idade, anos (média ± dp)	69 ± 13,3*	61,8 ± 13,7**	-	-
Sexo feminino, %	73,9%	71,7%	-	58%
Sintomas <sup>†</sup>	36,2%	35%	0,9	-
Nódulo subsólido solitário	67%	72%	-	(11/12)
Nódulos subsólidos múltiplos	33%	18%	-	(1/12)
Tamanho < 20 mm <sup>ª</sup>	95%	92%	-	-
Lobos superiores <sup>º</sup>	63,7%	60%	-	-

COVID-19: pacientes encaminhados como tal para realizar TC (isto é, sem necessariamente apresentar RT-PCR positiva). \*p = 0,015. \*\*p = 0,186. <sup>†</sup>Febre, dispneia e/ou tosse. <sup>ª</sup>Maior diâmetro do nódulo. <sup>º</sup>A lesão mais suspeita encontrava-se nos lobos superiores, em conformidade com critérios de imagem.

durante a pandemia de COVID-19, especialmente quando as lesões em vidro fosco eram poucas, não periféricas ou mesmo parcialmente sólidas, em virtude da sobreposição de lesões em vidro fosco e consolidação. Embora no contexto clínico vigente a maioria das lesões provavelmente fosse inflamatória, é possível que algumas lesões subsólidas (pré) malignas possam ter passado despercebidas.

Para ter uma visão geral dessas limitações dos exames de imagem, nosso estudo buscou avaliar a detecção

de nódulos subsólidos antes e durante a pandemia de COVID-19. Optamos por investigar pacientes ambulatoriais para evitar complicações decorrentes da internação. Escolhemos o mês de setembro porque o *lockdown* (confinamento) no Brasil já havia terminado então, com a retomada parcial de consultas e exames ambulatoriais no início da segunda onda da pandemia.

Em nosso estudo, quase um quarto dos pacientes submetidos a TC de tórax ambulatorialmente em setembro de 2020 nos foram encaminhados como

pacientes COVID-19. O número de nódulos subsólidos detectados na amostra de 2020 foi inferior ao detectado na amostra pré-pandemia (2019), especialmente na subpopulação com COVID-19, incluindo lesões múltiplas. Não obstante, a diferença não foi significativa.

Um fator de confusão a considerar é que a média de idade foi menor na amostra de 2020. Isso poderia nos levar a concluir que encontramos menos nódulos subsólidos na amostra de 2020 porque ela era mais jovem. No entanto, é discutível se essa diferença de idade tem real significado clínico, porque se sabe que os nódulos subsólidos tendem a crescer lentamente ou mesmo permanecer estáveis durante anos. Também é importante observar que nódulos subsólidos solitários e múltiplos são conhecidos por serem lesões (pré) malignas potenciais, e estudos anteriores mostram que até 18% dos adenocarcinomas ressecados são múltiplos.<sup>(12)</sup>

As mulheres constituíram a maioria em nosso estudo e predominaram nos subgrupos positivos para nódulos subsólidos. A detecção de nódulos subsólidos em mulheres é motivo de preocupação: estudos sobre o rastreamento de câncer de pulmão mostram que o risco de câncer em nódulos não sólidos é maior nas mulheres.<sup>(13)</sup> Além disso, tem aumentado a frequência de câncer de pulmão em não fumantes.<sup>(14)</sup>

Em nosso estudo, os pacientes dos subgrupos positivos para nódulos subsólidos eram mais velhos que os demais nas amostras de 2019 e 2020. A associação entre o aumento da idade e nódulos subsólidos persistentes já foi relatada em outros estudos.<sup>(13,15)</sup>

Dos 12 pacientes positivos para nódulos subsólidos no subgrupo COVID-19, 1 apresentou um NPS que se revelou um adenocarcinoma pulmonar. O nódulo levantou suspeita apenas nos exames de imagem de controle, e não durante a pneumonia viral aguda. Há relatos semelhantes na literatura sobre câncer de pulmão e pneumonia concomitante,<sup>(16,17)</sup> e um estudo realizado na China mostrou que o câncer de pulmão era o tipo de câncer mais comum em pacientes hospitalizados com COVID-19.<sup>(18)</sup>

Embora se saiba que a taxa de crescimento dos nódulos subsólidos é lenta,<sup>(19)</sup> um estudo realizado por Kakinuma et al.<sup>(20)</sup> mostrou uma média de 3,6 anos até o aparecimento de um componente sólido em lesões em vidro fosco em pacientes submetidos a rastreamento de câncer de pulmão. Assim, é essencial diferenciar com precisão as lesões inflamatórias das não inflamatórias. Uma declaração de consenso a respeito do manejo de nódulos pulmonares e rastreamento de câncer de pulmão durante a pandemia de COVID-19 foi divulgada em 2020,<sup>(21)</sup> abordando diversas situações clínicas; entretanto, não foram abordadas

as dificuldades em diferenciar corretamente as lesões nos exames de imagem.

Nosso estudo tem várias limitações, incluindo o desenho retrospectivo unicêntrico. Além disso, os achados das imagens reavaliadas não foram comparados com os do laudo inicial, escrito em forma de relato não estruturado. Nossa amostragem por conveniência no sistema privado de saúde é outro viés. No entanto, em um ensaio sobre o rastreamento de câncer de pulmão no Brasil, publicado recentemente,<sup>(22)</sup> não foram observadas diferenças significativas entre pacientes dos setores público e privado quanto à incidência de câncer de pulmão, doença granulomatosa e nódulos da categoria 4 no *Lung CT Screening Reporting and Data System*.

Em suma, a detecção e caracterização de nódulos subsólidos pulmonares na TC foram dificultadas durante a pandemia de COVID-19; foram diagnosticados menos nódulos subsólidos em pacientes COVID-19 do que em pacientes pré-pandemia de COVID-19. No entanto, as diferenças entre as duas amostras não foram significativas. Embora a TC de controle não seja recomendada e não seja custo-efetiva para todos os pacientes com diagnóstico de COVID-19, devemos considerar a possibilidade de lesões proliferativas não detectadas, especialmente em pacientes com características demográficas que aumentam a chance de nódulos subsólidos persistentes, tais como a idade > 50 anos e o sexo feminino.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos consultores e estatísticos que participaram do estudo.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

APZ, VBB, RDG, RRR, FTH, LCAJ, JFPS, GSG e CFA: conceituação; curadoria dos dados; análise formal; investigação; metodologia; administração do projeto; recursos; validação; visualização; redação, revisão e edição do manuscrito. APZ e CFA: supervisão. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os conjuntos de dados gerados ou analisados durante o estudo podem ser disponibilizados pelo autor correspondente mediante solicitação razoável.

## REFERÊNCIAS

1. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. [https://doi.org/10.1148/](https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712)

[radiol.2462070712](https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712)

2. Kakinuma R, Noguchi M, Ashizawa K, Kuriyama K, Maeshima AM, Koizumi N, et al. Natural History of Pulmonary Subsolid Nodules: A

- Prospective Multicenter Study. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7):1012-1028. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.006>
3. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(5):1053-1057. <https://doi.org/10.2214/ajr.178.5.1781053>
  4. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
  5. Koning HJ, van der Aalst CM, Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; 382:503-513 DOI: 10.1056/NEJMoa1911793 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
  6. Loftus TM, Wessling EG, Cruz DS, Schmidt MJ, Kim HS, McCarthy DM, et al. Impact of the COVID pandemic on emergency department CT utilization: where do we go from here?. *Emerg Radiol.* 2022;29(5):879-885. <https://doi.org/10.1007/s10140-022-02071-z>
  7. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87-93. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>
  8. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(2):e200152. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>
  9. Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB, Akpınar MG, Ariyurek OM. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights Imaging.* 2020;11(1):118. <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00933-z>
  10. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor HU, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology.* 2015;277(1):192-205. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141579>
  11. Fleckenstein FN, Maleitzke T, Böning G, Kahl V, Petukhova-Greenstein A, Kucukkaya AS, et al. Changes of radiological examination volumes over the course of the COVID-19 pandemic: a comprehensive analysis of the different waves of infection. *Insights Imaging.* 2022;13(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01181-z>
  12. Vazquez M, Carter D, Brambilla E, Gazdar A, Noguchi M, Travis WD, et al. Solitary and multiple resected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications. *Lung Cancer.* 2009;64(2):148-154. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.08.009>
  13. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med.* 2013;369(10):910-919. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214726>
  14. Cufari ME, Prolí C, De Sousa P, Raubenheimer H, Al Sahaf M, Chavan H, et al. Increasing frequency of non-smoking lung cancer: Presentation of patients with early disease to a tertiary institution in the UK. *Eur J Cancer.* 2017;84:55-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.031>
  15. Guo X, Jia X, Zhang D, Feng H, Dou Y, Shi G. Indeterminate pulmonary subsolid nodules in patients with no history of cancer: growing prediction, CT pattern, and pathological diagnosis. *Diagn Interv Radiol.* 2022;28(3):230-238. <https://doi.org/10.5152/dir.2022.211100>
  16. Guarnera A, Santini E, Podda P. COVID-19 Pneumonia and Lung Cancer: A Challenge for the Radiologist Review of the Main Radiological Features, Differential Diagnosis and Overlapping Pathologies. *Tomography.* 2022;8(1):513-528. <https://doi.org/10.3390/tomography8010041>
  17. Yamanaka S, Ota S, Yoshida Y, Shinkai M. COVID-19 pneumonia and an indelible ground-glass nodule. *Respirol Case Rep.* 2021;9(5):e00751. <https://doi.org/10.1002/rccr.2.751>
  18. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6):783-791. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>
  19. Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. *Radiographics.* 2018;38(5):1337-1350. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180017>
  20. Kakinuma R, Muramatsu Y, Kusumoto M, Tsuchida T, Tsuta K, Maeshima AM, et al. Solitary Pure Ground-Glass Nodules 5 mm or Smaller: Frequency of Growth. *Radiology.* 2015;276(3):873-882. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141071>
  21. Mazzone PJ, Gould MK, Arenberg DA, Chen AC, Choi HK, Detterbeck FC, et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: CHEST Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(1):406-415. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.020>
  22. Hochhegger B, Camargo S, da Silva Teles GB, Chate RC, Szarf G, Guimarães MD, et al. Challenges of Implementing Lung Cancer Screening in a Developing Country: Results of the Second Brazilian Early Lung Cancer Screening Trial (BREL2). *JCO Glob Oncol.* 2022;8:e2100257. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00257>