

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI
KONSEYİNDE SON 10 YILDA DEĞERLENDİRİLEN TEKLİ VE
ÇOKLU PULMONER NODÜLLERİN İZLEM SONUÇLARI,
MALİGNİTE ORANLARI VE MALİGNİTE BELİRLEYİCİLERİ**

**DR. BURÇA TAKAR
UZMANLIK TEZİ**

İZMİR-2022

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI
KONSEYİNDE SON 10 YILDA DEĞERLENDİRİLEN TEKLİ VE
ÇOKLU PULMONER NODÜLLERİN İZLEM SONUÇLARI,
MALİGNİTE ORANLARI VE MALİGNİTE BELİRLEYİCİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BURÇA TAKAR
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: Doç. Dr. Begüm ERGAN

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Klinik ve Radyolojik Risk Faktörleri.....	6
2.2 Soliter Pulmoner Nodüle Yaklaşım	7
2.2.1 Klinik Değerlendirme	8
2.2.2 Radyolojik Değerlendirme.....	8
2.3 Soliter Pulmoner Nodül Tanısında Öneriler ve Algoritmalar.....	14
2.4 Tanı İçin Kullanılan Yöntemler	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ.....	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	64
8.1 Etik Kurul Onam Formu	64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Soliter Pulmoner Nodül Ayırıcı Tanısı

Tablo 2. Malignite olasılığı değerlendirmesi

Tablo 3. Fleischner Derneği solid tek ve multipl nodüllere yaklaşım algoritması

Tablo 4. Fleischner Derneği subsolid tek ve multipl nodüllere yaklaşım algoritması

Tablo 5. Çalışmadaki tüm hastaların demografik verileri

Tablo 6. Tüm çalışma grubunda ek malignite dağılımı

Tablo 7. Tüm çalışma grubunda soliter veya multipl nodülü olmasına göre hastaların demografik özellikleri

Tablo 8. Tüm çalışma grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların demografik özellikleri

Tablo 9. Doku tanısına yönlendirilen hasta grubunda patolojik tanılarına göre hastaların demografik özellikleri

Tablo 10. Soliter ve multipl nodüllerin PET-BT bulguları

Tablo 11. İzlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların PET-BT bulguları

Tablo 12. SUV-max değerinin konseyin malignite ön tanısını öngörme gücü

Tablo 13. Konseyin malignite ön tanısı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Tablo 14. Malign histopatolojik tanı alan hastaların risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Tablo 15. Soliter nodül grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların demografik özellikleri

Tablo 16. Soliter nodül grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların radyolojik özellikleri

Tablo 17. Soliter nodüllerin patolojik tanısına göre demografik özellikleri

Tablo 18. Soliter nodüllerin patolojik tanılarına göre radyolojik özellikleri

Tablo 19. Benign ve malign soliter pulmoner nodüllerin boyutlarına göre dağılımı

Tablo 20. Soliter pulmoner nodüllerin patoloji sonuçlarına göre dağılımı

Tablo 21. Multipl nodül grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların demografik özellikleri

Tablo 22. Multipl nodül grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların radyolojik özellikleri

Tablo 23. Multipl pulmoner nodüllerin patoloji sonuçlarına göre dağılımı

Tablo 24. Soliter ve multipl nodüllerin izlem süresine göre dağılımı

Tablo 25. Cerrahi yapılan hasta grubunda görülen komplikasyonlar



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Solid ve subsolid nodüller

Şekil 2. LR ve pCa değerlerinin hesaplanmasına ait formüller

Şekil 3. Pulmoner nodüllerin kenar özellikleri

Şekil 4. Benign ve malign kalsifikasyon paternleri

Şekil 5. Çalışmanın genel akış şeması

Şekil 6. Soliter pulmoner nodülü olan hastaların izlem ve patoloji sonuçları

Şekil 7. Multipl pulmoner nodülü olan hastaların izlem ve patoloji sonuçları



KISALTMALAR

SPN : Soliter Pulmoner Nodül

MPN : Multipl Pulmoner Nodül

BT : Bilgisayarlı Tomografi

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

LR: Likelihood ratio

HU : Hounsfield Unit

SUV : Standardize Tutulum Değeri

TTİAB : Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

FDG: Florodeoksiglukoz

SUV: Standardize Edilmiş Uptake Değeri

ACCP: Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği

MR: Manyetik Rezonans

SPECT: Dinamik Tek Foton Emisyon Tomografisi

VATS : Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

ROC: Receiver Operating Characteristic

AUC: Area Under the Curve

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması ve asistanlık eğitimim süresince değerli görüş ve önerileri ile her zaman yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Begüm ERGAN'a katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bugünlere gelmemde çok büyük katkısı olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Oğuz KILINÇ, çok değerli hocalarımız Prof. Dr. Eyüp Sabri UÇAN, Prof. Dr. Arif Hikmet ÇIMRIN, Prof. Dr. Bahriye Oya İTİL, Prof. Dr. Can SEVİNÇ, Doç. Dr. Aylin Özgen ALPAYDIN, Doç. Dr. Kemal Can TERTEMİZ ve Dr. Öğr. Üyesi Gökçen Ömeroğlu ŞİMŞEK'e teşekkür ederim.

Tez konusu belirlerken bana büyük destek sağlayan ve her aşamasında yanımda olan Dr. Nurcan GÜLER'e, tez yazım aşamasında hem bilgileriyle hem teknik desteği ile sürekli yardım aldığım Dr. Selin ERCAN'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım çok şey öğrendiğim sevgili klinik hemşirelerimize ve bronkoskopi ünitesi hemşirelerimize , sekreterlerimize ve personellerimize çok teşekkür ederim.

Tez verilerimi taramam için bana teknik destekte bulunan hastanemiz bilgi işlem bölümüne çok teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde sevgi ve şefkatleri ile yanımda olan, her zaman desteklerini hissettiğim sevgili annem Sevilay TAKAR'a ve sevgili babam Mustafa TAKAR'a çok teşekkür ederim.

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2011-2021 yılları arasında Göğüs Hastalıkları-Göğüs Cerrahisi ortak konseyinde değerlendirilen pulmoner nodülü olan hastaların izlem sonuçlarını, malignite oranlarını ve malignite belirleyicilerini ortaya koymaktır.

METOD: Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları-Göğüs Cerrahisi konseyinde Aralık 2011-Şubat 2021 tarihleri arasında değerlendirilen 576 hastanın konsey notları, demografik verileri, risk faktörleri, klinik bulguları, ön tanıları, toraks BT bulguları, PET bulguları ve patoloji sonuçları kaydedilmiştir. Hastaya ve nodüle ait faktörler ile histopatolojik tanı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

BULGULAR: Çalışmada 113'ü (%46,6) SPN, 129'u (%53,3) MPN nedeniyle konseye çıkarılan 242 hasta değerlendirilmiştir. Tek değişkenli regresyon analizinde nodül çapının 8,5 mm'den büyük olması, nodülün soliter olması, kısmi solid yoğunlukta olması, ek malignite varlığı, nodülün spiküle, lobüle ve düzensiz kenar özelliği göstermesi konseyde malign ön tanı alma açısından istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizinde maligniteyi öngörmeye en önemli parametreler; nodül çapının >8,5 mm olması (OR=7,9 %95GA (3,4-18,3), $p<0,001$) ve spiküle, lobüle, düzensiz kenar özelliği (OR=6,8 %95GA (3,1-15,1), $p<0,001$) olarak saptanmıştır. Doku tanısı alınan hastalarda ise ileri yaş ($p=0,021$) ve eşlik eden KOAH varlığı ($p=0,025$) ile malign histopatolojik tanı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. ($p=0,021$, $p=0,025$ sırasıyla)

SONUÇ: Pulmoner nodüller, erken evre radyolojik bulgusu olma olasılığı taşıması nedeni ile büyük klinik öneme sahiptir. Hastalar multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmeli, anamnez ve izlem notları daha düzenli bir şekilde kaydedilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Soliter Pulmoner Nodül, Multipl Pulmoner Nodül, Multidisipliner konsey, Akciğer kanseri

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to reveal the follow-up results, malignancy rates and malignancy determinants of patients with pulmonary nodules evaluated in the Joint Council of Chest Diseases-Thoracic Surgery at Dokuz Eylul University Faculty of Medicine between 2011-2021.

METHODS: Council notes, demographic data, risk factors, clinical findings, clinical pre-diagnoses, thorax CT findings, PET findings and pathology results of 576 patients who were evaluated at Dokuz Eylül University Chest Diseases-Thoracic Surgery council between December 2011 and February 2021 were recorded. The follow-up results of the nodules, malignancy rates and malignancy determinants were revealed, and the relationship between the patient and the nodule's factors and histopathological diagnosis was investigated.

RESULTS: In the study, 242 patients, 113 (46.6%) of whom were referred to the council for SPN and 129 (53.3%) for MPN, were evaluated. In the univariate regression analysis, it was found statistically significant in terms of prediagnosis of malignancy in the council that the diameter of the nodule was greater than 8.5 mm, the nodule was solitary, had partial solid density, presence of additional malignancy, and spiculated, lobulated and irregular margins of the nodule. The most important parameters in predicting malignancy in multivariate regression analysis; nodule diameter >8.5 mm (OR=7.9% 95%CI (3.4-18.3), $p<0.001$) and spiculated, lobulated, irregular margins (OR=6.8% 95%CI (3.1) -15.1), $p<0.001$). In patients with tissue diagnosis, a significant correlation was found between advanced age ($p=0.021$) and the presence of concomitant COPD ($p=0.025$) and malignant histopathological diagnosis. ($p=0.021$, $p=0.025$ respectively)

CONCLUSION: Pulmonary nodules are of great clinical importance as they are likely to be an early stage radiological finding. Patients should be evaluated with a multidisciplinary approach, anamnesis and follow-up notes should be recorded more regularly.

Keywords: Solitary Pulmonary Nodule, Multiple Pulmonary Nodule, Multidisciplinary council, Lung cancer

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner nodüller, akciğer görüntülemelerinde en sık saptanan bulgulardan birisidir. Günümüzde bilgisayarlı tomografinin (BT) yaygın kullanımı ile birlikte nodül görülme sıklığı daha da artmıştır.[1]

Akciğer kanserleri dünyada en sık görülen kanser türlerinden biri olduğu için öncü bulgusu olarak sayılan soliter pulmoner nodül (SPN) de kritik öneme sahiptir. SPN tespit edildiğinde ilk yapılması gereken malignite olasılığının değerlendirilmesi ve buna göre izlem veya invaziv işlem gerekliliği seçiminin yapılmasıdır. [2,3] Akciğer grafilerinin %0,09-7 sinde SPN' ye rastlanmaktadır. Amerika'da yapılan "Early Lung Cancer Project" (ELCAP) tarama çalışmasında BT ile, direk akciğer grafisine kıyasla 3 kat fazla nodül saptanmıştır.[4]

SPN, çevresi normal akciğer parankimi ile çevrili , sınırları belirgin, 3 cm' den küçük çaplı, tek, sferik, hilus ya da mediasten ile komşuluğu olmayan radyolojik opasitelerdir.[5,6] SPN'ye lenfadenopati, plevral effüzyon ve atelektazinin eşlik etmesi beklenmez. Lezyon 3 cm' den büyük ise kitle olarak adlandırılır ve aksi ispat edilene kadar malign olarak kabul edilir. [2]

Benign SPN'ler daha sık görülmekle birlikte her SPN aksi ispat edilene kadar malign kabul edilmelidir.[7,8] Benign SPN'lerin en sık nedenleri granülomatöz hastalıklar, hamartom ve intrapulmoner lenf bezleri olmakla birlikte ayrıca benign tümörler, inflamatuvar hastalıklar, infeksiyonlar, vasküler hastalıklar, konjenital hastalıklar da diğer nedenleri oluşturur.[9,8] SPN'lerin sık görülen malign nedenleri ise primer akciğer kanseri, ekstratorasik bir malignitenin akciğere metastazı ve karsinoid tümörlerdir.[10]

SPN saptanan her hastada nodülün özelliklerinin doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için ince kesitli BT önerilmektedir. Eğer mümkünse nodülün boyutunun değişip değişmediğini değerlendirmek için hastanın eski akciğer grafileri ve tomografileri karşılaştırılmalıdır. Nodüllerin değerlendirilmesindeki en önemli hedef, noninvaziv yoldan ve en doğru şekilde malign lezyonları benign olanlardan ayırt edebilmektir. Malignite beklentisi yüksek olan hastalarda cerrahi girişim tercih edilirken, düşük olanlarda ise izlem önerilmektedir. Klinik özellikler ve radyolojik özellikler (BT ve fonksiyonel görüntüleme) birlikte değerlendirilerek malignite olasılığı hesaplanmalıdır.[11]

Yapılan çalışmalarda ileri yaş, aktif sigara içicisi olmak ya da daha önce içmiş olmak, sigarayı

bıraktıktan sonra geçen süre, sigara içme miktarı (paket-yıl olarak), diğer solunumsal karsinojenlerle temas (asbest, radon vb.), ailede kanser öyküsü olması, daha önceye ait kanser tanısı, amfizem ya da fibrozis gibi kronik akciğer hastalıkları ve hemoptizi varlığı malignite olasılığını artıran klinik risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir.[12,13,14] Malignite riski 40 yaş altında nadir gözlenirken, insidans 40-80 yaş aralığında artmaktadır. Risk <39 yaşta %3, 40-49 yaş arasında %15, 50-59 yaş arasında %43 , >60 yaşta ise yaklaşık %50'dir.[8,15]

Sigara içenlerde risk belirgin olarak artmaktadır. Malignite riski her paket-yıl sigara kullanımıyla %2 artış gösterir. Sigarayı bırakma süresinin artması ile malignite riski azalmaktadır.[9] Ekstratorasik malignite varlığı da malign olma riskini artıran faktörlerdendir. Ekstratorasik malignite melanom, sarkom veya testiküler karsinom ise tek metastaz olma ihtimali bronkojenik karsinom olma ihtimaline göre iki kat daha yüksektir. Baş boyun tümörü, mesane, meme, serviks, safra yolları, özofagus, over, prostat veya mide tümörü varlığında ise bu oran üç katına çıkmaktadır.[9,16] 30 yaşın altında olma, otoimmün hastalık varlığı, pozitif tüberkülin deri testi ve enfeksiyon hastalıkları açısından endemik yerlere seyahat öyküsü de benign olma olasılığını artıran faktörlerdir.[17]

Nodül çapının büyük olması, spiküle kontür özelliği, kısmi solid nodül olması, plevraya olan mesafenin 10 mm'den büyük olması, plevral çekinti, vasküler bağlantı, üst lob lokalizasyonu, malign büyüme hızı, psödokavite ve hava bronkogramı varlığı, kaviter nodüllerde kavite duvar kalınlığının 15 mm'den büyük olması malignite olasılığını artıran, belli başlı radyolojik parametrelerdir.[8,18] Nodül çapındaki her 1 cm'lik artış %13 oranında malignite riskini artırmaktadır. Nodül boyutu ile malignite arasındaki bağlantının değerlendirildiği bazı çalışmalarda nodül <5mm olanlarda %1, 5-10 mm olanlarda %6-28 ve >20mm olanlarda %63-82 oranında maligniteye rastlanmıştır.[7] Radyolojik olarak benign olma olasılığını artıran özellikler diffüz, santral, laminar veya popcorn kalsifikasyon varlığı, düzgün kontur, satellit lezyon ve perifissürel lokalizasyondur. Perifissürel nodüllerin genellikle benign karakterde olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür. [19] Düzgün sınırlı olan nodüllerde malignite oranı %20 iken düzensiz sınırlı olanlarda %80, spiküle kontürlü olanlarda %90, korona radiatada ise %95 civarındadır. [12,19]

Nodül yoğunluğu da solid ve subsolid olarak ayrılabilir. Solid lezyonlar daha sıktır, ancak subsolid nodüllerin malign olma riski daha fazladır.[12,19] Malignite olasılığını değerlendirmek için doğru BT tekniği kullanılmalıdır. Fleischner Derneği rehberinde, çekilen BT'nin ince kesit olması, koronal ve sagittal kesitlerin bir arada değerlendirilmesi gerektiği

belirlenmektedir.[20] Kesit kalınlığı 1,5 mm'den yüksek olduğunda solid-subsolid ayrımı doğru yapılamayabilir ve benign nodül özellikleri olan yağ dansitesi ve kalsifikasyonlar görülmeyebilir.[21]

Kanser hücrelerinin metabolik aktivitesinin fazla olması nedeni ile benign ve malign ayrımında fonksiyonel görüntüleme kullanılmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) en sık kullanılan fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. [22]

İnsidental olarak pulmoner nodül saptanan olgularda malignite olasılığı farklı risk analiz modelleri ile hesaplanabilir. Bu modellerin başlıcaları; Bayesian method, Mayo Klinik modeli, Veterans Administration modeli, Brock Üniversitesi modeli ve “American College of Chest Physicians” (ACCP) risk modelidir. [22,23] . Fleischner Derneği ise en son rehberinde ACCP risk modelini önermektedir. Bu modelde düşük risk ifadesi %5'in altındaki malignite olasılığı için kullanılmıştır. Düşük risk kriterleri genç yaş, sigara içmiyor olmak, küçük nodül çapı, düzgün kenar özelliği, üst lob dışında yerleşmiş olmasıdır. Fleischner derneği rehberinde, ACCP orta (%5–65) ve yüksek (>%65) malignite riski birlikte yüksek risk olarak alınıp algoritma oluşturulmuştur. ACCP yüksek risk kriterleri; ileri yaş, yoğun sigara maruziyeti, büyük nodül çapı, irregüler veya spiküler kontur ve üst lob lokalizasyonudur. [24,10]

Hastaya ve nodüle ait bazı etkenler SPN'lere yaklaşımı etkilemektedir. Bu nedenle nodüle yaklaşım konusunda çeşitli kılavuzlar oluşturulmuştur. Toraks konseylerinde tartışılan hastalar multidisipliner bir yaklaşım ile değerlendirilmekte ve güncel kılavuzlar ışığında kararlar alınmaktadır. Bu çalışmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2011-2021 yılları arasında Göğüs Hastalıkları-Göğüs Cerrahisi ortak konseyinde değerlendirilen pulmoner nodülü olan hastaların izlem sonuçlarını, malignite oranlarını ve malignite belirleyicilerini ortaya koymaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Eski adı ‘coin lezyon’ olan SPN, akciğer parankimi içerisinde çevresi normal akciğer dokusu ile çevrili, 3 cm’den küçük, tek, yuvarlak veya oval görünümlü olan, grafide lokal dansite ya da opasite artışı ile kendini gösteren lezyonlara verilen isimdir. Atelektazi, lenfadenopati veya plörezinin bu lezyona eşlik etmemesi gerekmektedir.[25]

SPN saptanması durumunda lezyonun benign ya da malign olduğunun ayırt edilmesi gerekir. Böyle bir nodülün %40-60 oranında malign olma olasılığı mevcuttur. [8] SPN etyolojisinde yer alan lezyonların sıklığı konusunda farklı kaynaklarda çeşitli oranlar bildirilmekle birlikte malign hastalıklar, SPN etyolojisinin %5-70’inden sorumludurlar. Son yapılan çalışmalarda ise rezeksiyon yapılmış SPN’ler arasında malign lezyonların sıklığında artış olduğu bildirilmektedir.

Enfeksiyöz granülomlar ve hamartomlar SPN’nin en sık benign nedenlerindendir. Enfeksiyöz granülomlar benign nodüllerin yaklaşık %80’ini oluşturmaktadır. [9] Daha sık olarak mikobakteriler ve bazı mantarlar SPN şeklinde ortaya çıkan enfeksiyöz granülomlardır. Bunun yanı sıra tüberküloz sekeli SPN olarak karşımıza çıkabilir. [26] Staphylococcus aureus gibi bakteriler ve Pneumocystis jiroveci gibi bazı mantarlar da apse oluşturarak SPN’ye sebep olabilirler.[27] İnvaziv aspergilloz ve hidatik kistler de SPN şeklinde kendini gösterebilir. Hamartomlar, benign akciğer nodüllerinin yaklaşık %10’unu oluşturmaktadır. Tipik olarak yavaş büyüyen, BT kesitlerinde yağ ve kalsifikasyon içeriği bulunan lezyonlar şeklinde kendilerini gösterirler.[27,28,29] Vasküler ve inflamatuvar lezyonlar daha az sıklıkta SPN’ye neden olan lezyonlardır. Behçet hastalığında, pulmoner arterdeki anevrizmalar SPN oluşturabilmektedir. [30]

SPN’lerin sık görülen malign nedenleri ise primer akciğer kanseri, ekstratorasik bir malignitenin akciğere metastazı ve karsinoid tümörlerdir. Primer akciğer kanserleri içinde en sık adenokarsinom SPN şeklinde ortaya çıkmaktadır. [10] Malign SPN’lerin %47’si adenokarsinom, %22’si skuamöz hücreli karsinomdur. Metastazların çoğunluğu genellikle multipl pulmoner nodüller (MPN) ile karşımıza çıkar ancak sarkom, malign melanom, kolon, meme, böbrek ve testis karsinomları gibi bazı kanserler akciğere tek nodül şeklinde metastaz yapabilir.[10,31] SPN’lerin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken lezyonlar Tablo 1’de özetlenmiştir. [32]

Tablo 1. Soliter Pulmoner Nodül Ayırıcı Tanısı [32]

Soliter Pulmoner Nodül Nedenleri

Malign Hastalıklar

- Primer akciğer kanseri
- Primer pulmoner karsinoid tümör
- Primer akciğer lenfoması
- Metastatik tümörler

Benign Hastalıklar

a. Tümörler

- Hamartom
- Kondrom
- Lipom
- Teratom
- Leiomyom
- Endometriozis

b. Enfeksiyonlar

- Tüberküloz
- Fungal (Histoplazmoz,Aspergilloz..)
- Nocardia
- Round pnömoni
- Apse
- Ekinokok
- Ascaris
- Dirofloria
- Pneumocystis carinii (P. jiroveci)
- Septik emboli

c. İnflamatuvar hastalıklar

- Wegener granülomatozis
- Romatoid nodül
- Sarkoidozis
- Masif fibrozis

d. Vasküler hastalıklar

- A-V malformasyonlar
- Hematom
- Pulmoner arter anevrizması (varisi)
- İnfarkt

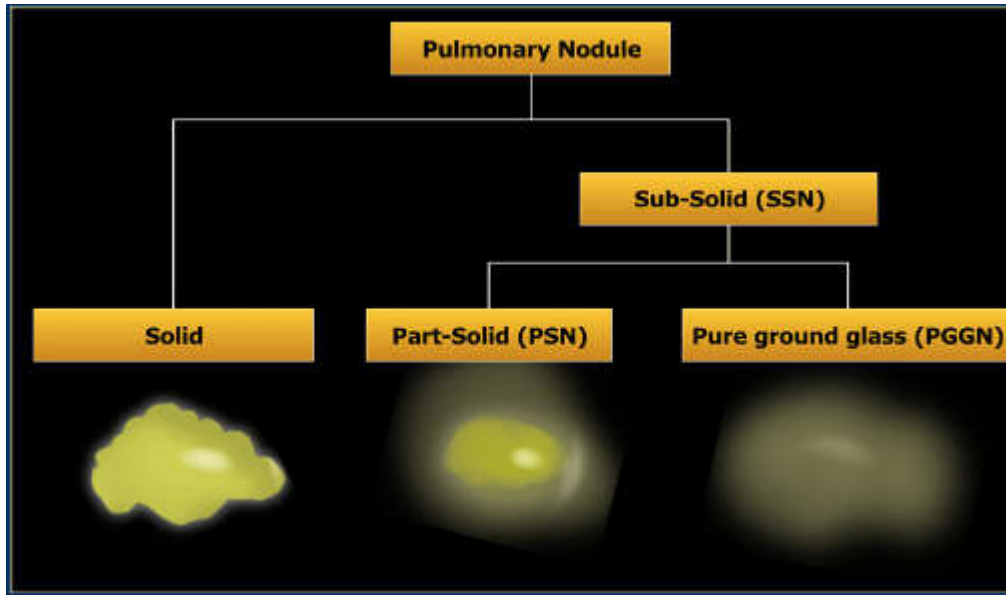
e. Konjenital sebepler

- Bronkojenik kist
- Sekestrasyon
- Bronşiyal atrezi

f. Diğer nedenler

- İntrapulmoner LAP
- Mukosel
- mukoid tıkaç
- Amiloid
- Psödötümör (fissürde sıvı)
- Silikotik nodül
- İnfekte bül

SPN'ler, solid SPN ve subsolid SPN olarak ikiye ayrılmaktadır. Subsolid nodüller de saf buzlu cam ve kısmi solid nodüller olarak ikiye ayrılmaktadır. Solid nodüllerin arkasında parankim seçilemez iken, saf buzlu cam nodüllerde arka plandaki hava yolları, parankim ve vasküler yapılar seçilebilmektedir. (Şekil 1) [33]



Şekil 1. Solid ve subsolid nodüller [33]

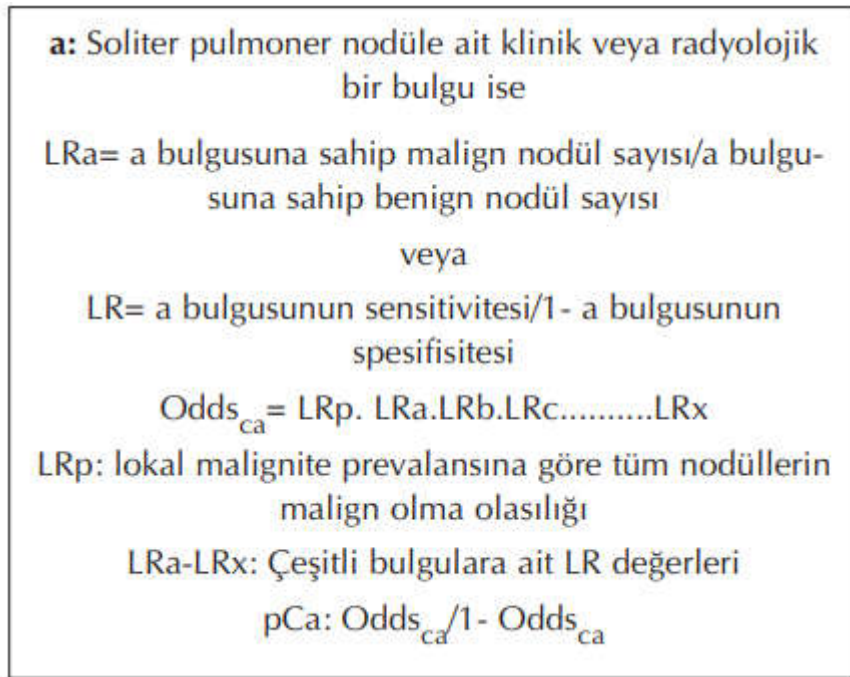
2.1 KLİNİK VE RADYOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ

Pulmoner nodüllerde risk değerlendirmesi yaparken hastaya ait faktörler ve radyolojik faktörler birlikte değerlendirilmelidir. İleri yaş, kadın cinsiyet, aktif sigara içicisi olmak veya sigara içmiş olmak, bilinen başka malignite öyküsü, ailesinde kanser öyküsü bulunması, mesleksi maruziyet (radon, asbest, uranyum vs.) olması, amfizem ve interstisyel fibrozis bulunması hastaya faktörleridir. Bunun yanı sıra hastaya ait immünsupresyon durumu enfeksiyöz etyolojilere işaret eden ve benign etyoloji düşündüren faktörlerden biridir. [19,33]

Nodül boyutu, kenar özelliği, nodül iç yapısı (dansite, kalsifikasyon, kavitasyon ,hava bronkogramı vs.) , yerleşim yeri, eşlik eden radyolojik bulgular, nodül büyüme hızı (vdt) risk değerlendirmesinde kullanılan radyolojik faktörlerdir. [34]

2.2 SOLİTER PULMONER NODÜLE YAKLAŞIM

SPN'li bir hastada temel amaç en az invaziv yaklaşımla malign nodülleri benign nodüllerden ayırmak, doğru ve özgül tanıyı elde etmektir. SPN tanısında ilk adım ise klinik ve radyolojik değerlendirme yapmaktır. [35,32] . Benign ve malign nodüllerin ayırımına yardımcı olabilmesi için çeşitli klinik ve radyolojik bulgular tanımlanmıştır. [32,36,37] Nodül için kanser olasılığının (pCa) hesaplanması, bu bulgular için hesaplanan malignite açısından olasılık oranlarına [likelihood ratio (LR)] dayanılarak yapılır. pCa değeri, SPN'si olan bir hastada izlenecek tanısal yaklaşımın seçiminde rol oynayan en önemli parametredir.[9,37,38] LR ve pCa değerlerinin hesaplanmasına ait formüller Şekil 2'de gösterilmiştir. [37]



a: Soliter pulmoner nodüle ait klinik veya radyolojik bir bulgu ise

$$LRa = \frac{\text{a bulgusuna sahip malign nodül sayısı}}{\text{a bulgusuna sahip benign nodül sayısı}}$$

veya

$$LR = \frac{\text{a bulgusunun sensitivitesi}}{1 - \text{a bulgusunun spesifisitesi}}$$
$$Odds_{ca} = LRp \cdot LRa \cdot LRb \cdot LRC \cdot \dots \cdot LRx$$

LRp: lokal malignite prevalansına göre tüm nodüllerin malign olma olasılığı

LRa-LRx: Çeşitli bulgulara ait LR değerleri

$$pCa: Odds_{ca} / (1 + Odds_{ca})$$

Şekil 2. LR ve pCa değerlerinin hesaplanmasına ait formüller[37]

2.2.1 KLİNİK DEĞERLENDİRME

Klinik değerlendirme ile hastaya ait risk faktörlerinin saptanması amaçlanmaktadır. Hastanın yaşı, sigara içme durumu ve başka organ kanseri varlığı hastaya ait en önemli üç risk faktörüdür.[39,36] 30 yaşın altında malign SPN görülmesi nadirdir. Malignite riski yaşla birlikte artmaktadır ve 80 yaşında pik yapar. [36] Malignite için LR değerleri, 20-29 yaş için 0.05, 30-39 yaş için 0.24, 40-49 yaş için 0.94, 50-59 yaş için 1.9, 60-69 yaş için 2.64 ve 70 ve üzeri yaş için ise 4.16 olarak bildirilmiştir. [40]

Sigara bir diğer önemli risk faktörüdür. Malignite için LR değeri sigara içmeyenlerde 0.19, içip-bırakanlarda 0.92 ve aktif içicilerde 2.27 olarak hesaplanmıştır. Malignite riski her paket-yıl sigara kullanımı ile %2 oranında artmaktadır. [11] Sigarayı bırakma süresinin artması ile malignite riski azalmaktadır. [11,36]

Başka organ kanseri öyküsü varlığı da SPN için malignite riskini artırmaktadır. [40] Baş ve boyun kanseri öyküsüne sahip olan olgularla yapılan bir çalışmada saptanan SPN'lerin %76'sı primer akciğer kanseri, %9'u soliter metastaz ve %15'i benign lezyon tanısı almıştır. Yine aynı çalışmada diğer organ kanserlerinin varlığında primer akciğer kanseri tanılı SPN oranı %24-58 olarak bildirilmiştir. [40,41]

Hemoptizi varlığı, önceki akciğer hastalığı öyküsü, diğer karsinogenlere maruziyet, infeksiyon hastalıklarının endemik olduğu bölgelere seyahat etme klinik değerlendirmede diğer değerlendirilmesi gereken parametrelerdir. [15,40]

2.2.2 RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Radyolojik değerlendirmede temel radyolojik yöntemler arka-ön akciğer grafisi ve toraks BT incelemesidir. [25] Akciğer grafisi, 10 mm'den küçük nodülleri, kosta ya da diğer kemikler ile süperpoze olan lezyonları ve sınırları tam ayırt edilemeyen nodülleri saptamada çok duyarlı olmadığı için BT'ye göre yetersiz kalmaktadır. BT'nin SPN'leri değerlendirmede akciğer grafisine göre 10-20 kat daha duyarlı olduğu; ayrıca mediastinal lenf bezlerinin değerlendirilmesi ve intratorasik anormalliklerin saptanması yönünde katkı sağladığı da bilinmektedir.[8,32] Bu incelemeler ile nodüle ait çeşitli özellikler değerlendirilmektedir. Değerlendirilmesi gereken başlıca özellikler; nodül boyutu, nodülün kenar özellikleri, iç yapısı, büyüme hızı, stabilite süresi ve lokalizasyondur. [8,9,25,32]

2.2.2.1 Nodül Boyutu

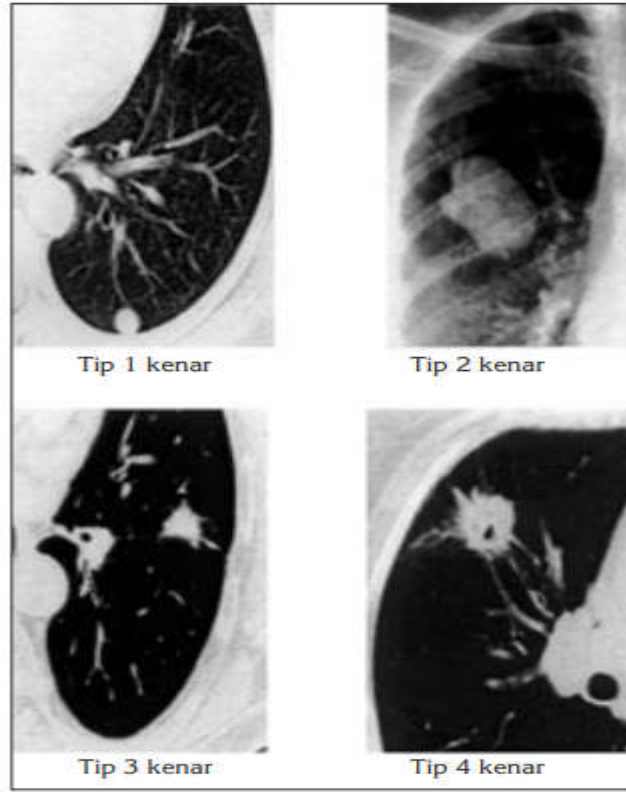
Nodül çapının artması ile malignite riski yükselmektedir. Benign SPN'lerin %80'den fazlası 20 mm'den daha küçük çapa sahiptir. [8] Yapılan çalışmalarda nodül çapında 10 mm'lik artış ile malignite riskinde %13 oranında yükselme olduğu bildirilmiştir.[40] LR(likelihood ratio) değeri, 1 cm'den küçük nodüllerde 0.52, 1-2 cm çaplı nodüllerde 0.74, 2-3 cm çaplı nodüllerde ise 3.67 olarak rapor edilmiştir. [42]

2.2.2.2 Kenar Özellikleri

SPN'ler genellikle dört farklı kenar özelliğine sahiptirler. Bunlar düzgün, spiküle, lobüle ve düzensiz kenar özellikleridir. Düzgün kenarlı nodüller (Tip 1 kenar) sıklıkla benign olmakla birlikte malign SPN'lerin %21.2'si de bu tip kenar özelliğine sahip olabilmektedir.[37]

Lobüle kenarlı nodüllerde (Tip 2 kenar) lobülasyon, nodülün düzensiz büyümesinin bir sonucu olup sıklıkla maligniteye işaret eder, ancak benign SPN'lerin yaklaşık %25'i de bu tip kenar özelliği gösterir.[37,43]

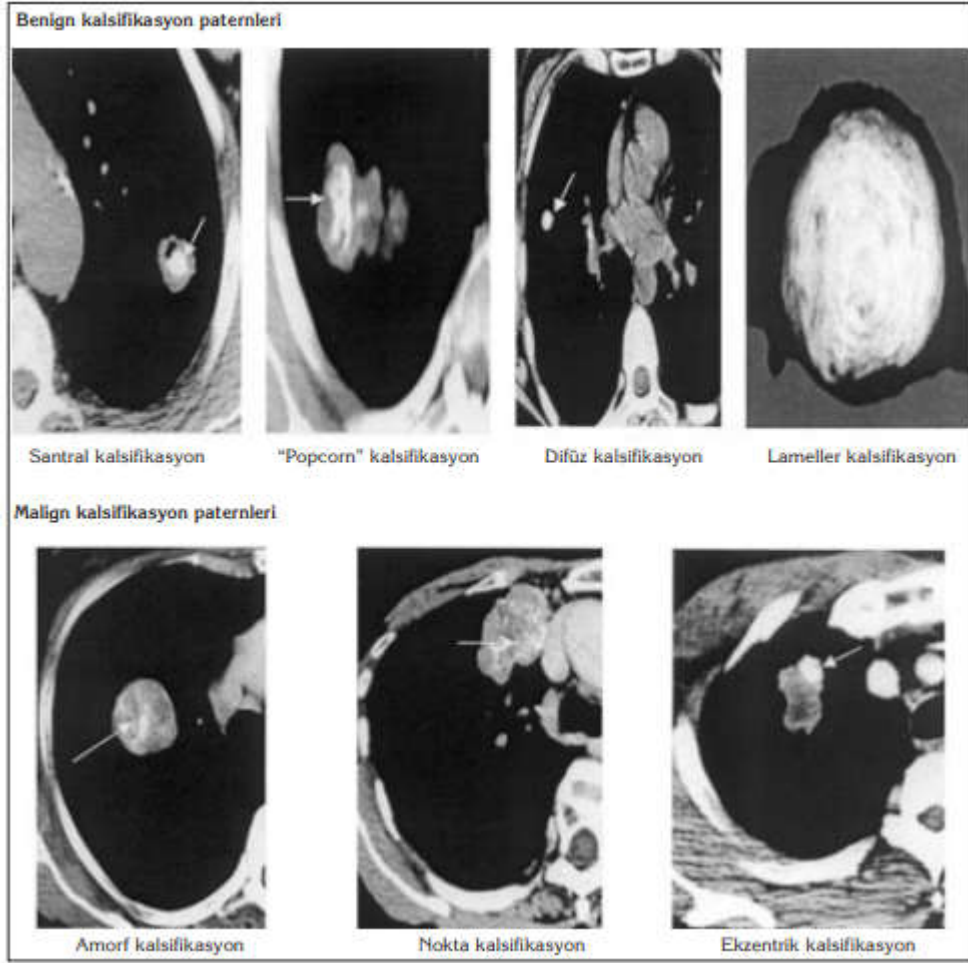
Düzensiz sınırlı nodüller (Tip 3 kenar) ise az sayıda spiküler uzantılara sahip olabilirler. Düzensiz kenar yapısına sahip SPN'lerin %83'ü maligndir. Spiküle kenarlı nodüllerde (Tip 4 kenar) ise nodül kenarı çok sayıda spiküler uzantı içerir. Bu tip nodüllerin yaklaşık %93'ü maligndir. Pulmoner nodüllerin kenar özellikleri Şekil 3'te gösterilmiştir.[15]



Şekil 3. Pulmoner nodüllerin kenar özellikleri [15]

2.2.2.3 Kalsifikasyon

Malign ve benign SPN’ler için çeşitli kalsifikasyon paternleri mevcuttur. Benign kalsifikasyon paternleri diffüz, laminar, santral ve “popcorn” olmak üzere dört grupta sınıflandırılmaktadır. Genellikle ilk üç tip tüberküloz, histoplazmoz gibi granülomatöz enfeksiyonlarda izlenmekte iken, “popcorn” tipi kalsifikasyonlar ise hamartomlar için tipik kabul edilmektedir. Benign nodüllerin %38-63’ü ise kalsifikasyon içermemektedir.[15,21,32] Amorf, egzantrik ve noktasal kalsifikasyonlar ise sıklıkla malign nodüllerde görülen kalsifikasyon çeşitleridir. Çeşitli kalsifikasyon paternleri Şekil 4’te gösterilmiştir. [25]



Şekil 4. Benign ve malign kalsifikasyon paternleri [25]

2.2.2.4 Kaviteasyon

İnce ve düzgün duvarlı kaviter lezyonlar genellikle benign iken, kalın ve düzensiz duvarlı kaviter lezyonlar genellikle maligndir. Nodülün malign olma olasılığı kavite duvar kalınlığının artması ile artmaktadır. Duvar kalınlığı 5 mm'den az olduğunda nodüllerin %95'i benign iken, duvar kalınlığı 5-15 mm arasında olan nodüllerin %72.7'si benignidir. 16 mm veya üzerinde duvar kalınlığına sahip kavite varlığında ise nodüllerin %84.2'sinin malign olduğu bildirilmektedir. [8,44]

2.2.2.5 Yoğunluk

Doku ve lezyonların yoğunluk ölçümü BT’de Hounsfield ünitesi (HU) ile ifade edilmekte, hava ve yağ en düşük, kemik ve kalsiyum en yüksek yoğunluğu göstermektedir.[45] 264 HU sınır değeri alındığında bu değerin üzerinde ölçülen dansite değerleri benign nodül lehine değerlendirilir. Bu değeri %97-99 gibi yüksek bir özgüllüğe sahiptir. Sınır değeri 185 HU olarak alındığı durumlarda yöntemin özgüllüğü %88 veya daha düşük olarak bulunmaktadır. SPN’deki -40 ve -120 HU arası dansite yağ varlığını işaret eder. Hamartomlar %60’a kadar yağ içerebilirler.[46]

2.2.2.6 Kontrast tutulumu

Bu amaçla kontrastlı spiral BT kullanılır. 20 HU üzerindeki değerler malign, 15 HU altındaki değerler benign lezyon açısından anlamlı kabul edilmektedir. [47,48] Bu yöntemin duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Malign ve benign lezyonların ayrımında %98’e ulaşan duyarlılığa sahip olmasına rağmen, %58 gibi düşük bir özgüllüğe sahiptir. Nekroz varlığı ve müsin üretimi de yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. [32]

2.2.2.7 Nodülün lokalizasyonu

Malign SPN’lerin yaklaşık %70’i üst lob lokalizasyonuna sahip iken, benign SPN’ler üst ve alt loblarda eşit yerleşim göstermektedirler. [32,39]

2.2.2.8 Nodülün büyüme hızı ve stabilitesi

SPN’ler çoğunlukla sferik görünümde olduklarından volümleri $\frac{4}{3} \pi r^3$ formülü ile hesaplanır. Nodül çapında %26’lık bir artış olması, SPN volümünün iki katına çıkması anlamına gelir. Bu hacim artışı için gerekli süre “volume doubling time(VDT)” olarak tanımlanmaktadır.[42] Benign SPN’lerde 35 günden kısa veya 400 günden uzun “doubling time” söz konusu iken “Doubling time”, malign SPN’lerde sıklıkla 35-400 gün arasında bir değeri göstermektedir. Akciğer grafisi veya BT’de lezyonun iki yıl süre ile stabil kalması ise benign lezyon lehine değerlendirilmektedir.[42,49] Lepidik paterni baskın adenokarsinom ve karsinoid tümörler, iki yıl veya daha uzun bir stabilite süresine sahip olabilirler. [9]

Volume Doubling Time formülü:

$$VDT = (t \times \log 2) / \{3 \times [\log (d_2/d_1)]\} [50]$$

2.2.2.9 FDG tutulumu

Malign lezyonlarda benign olanlara göre nispeten artmış glukoz metabolizması, FDG (florodeoksiglukoz) tutulumu ve birikimini artırarak malign-benign nodüllerin ayırt edilmesinde yardımcı olmaktadır. Nodülün metabolik aktivitesi standardize tutulum değeri (SUV) ile değerlendirilir. Ortalama 2,5 SUV-max değeri eşik değer (cut off) kabul edilmektedir. FDG tutulumu olan nodüllerde (suv max > 2,5) malignite olasılığı %90 kadar yüksektir, FDG tutulumu olmayanlar ise düşük olasılıklıdır.[51,52] Tablo 2’de özelliklerine göre malignite olasılıkları özetlenmiştir.

Tablo 2. Malignite olasılığı değerlendirmesi [52]

Değerlendirme Kriteri	Kanser Olasılığı		
	Düşük (<%5)	Orta (%5-%65)	Yüksek (>%65)
Klinik özellikler	Genç, az sigara içmiş, kanser öyküsü yok, nodül boyutu küçük, düzenli sınırlı, üst-lob dışı yerleşim	Düşük ve yüksek olasılık özelliklerinin karşımı	Yaşlı, ağır sigara içicisi, düzensiz, spiküle sınır, üst lob yerleşimi
FDG- PET sonucu	Düşük – orta klinik olasılık ve düşük FDG – PET tutulumu	Zayıf ve orta FDG – PET aktivitesi	Hipermetabolik nodül
Cerrahi olmayan biyopsi sonuçları (FOB- TTNA)	Spesifik benign tanı	Non - diagnostik	Malignite açısından şüpheli
BT	Tam ya da tama yakın rezolüsyon, boyutta progresif ya da persistan azalma, 2 yıldan uzun süre büyüme olmaması (subsolidlerde >3-5 yıl)	Bilinmiyor	Belirgin büyüme

2.3 SOLİTER PULMONER NODÜL TANISINDA ÖNERİLER VE ALGORİTMALAR

Günümüzde toraks BT'nin yaygın kullanımı ile çok sık karşılaştığımız milimetrik solid nodüller için Fleischner Derneği tarafından 6 mm değeri sınır alınarak algoritma oluşturulmuştur. [10,12]

Soliter, nonkalsifiye, <6 mm olan nodüller için yapılan tarama çalışmalarında malignite riskinin <%1 olduğu görülmüştür.[10,12,52,53] Düşük riskli kişilerde saptanan nodüllerin malignite oranı ile ilgili yeterli veri olmamakla beraber, yapılan epidemiyolojik çalışmalardan, bu grupta malignite gelişim riskinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu grup olgular için önerilen, rutin takibe gerek olmadığıdır. Sadece yüksek riskli olgularda ve şüpheli morfolojideki bazı nodüllerde (spiküle konturlu, üst lob lokalizasyonlu vs.) malignite riski %1–5 arasında olduğu için 12 ay sonra bir kontrol yapılabileceği belirtilmektedir. Ancak bu olgularda BT kontrolüne karar verirken hastanın komorbiditeleri ve tercihi de büyük önem taşımaktadır. [54]

Soliter, nonkalsifiye, 6-8 mm arası nodüller için önerilen düşük riskli hastalarda nodülün büyüklüğü, morfolojisi ve hasta tercihinine bağlı karar verilerek 6–12 ay arasında ilk kontrolün yapılmasıdır. Çoğu kez tek kontrol yeterlidir. Morfoloji şüpheli ve stabilite kesin değil ise sonra ki 6–12 ay içinde ikinci bir kontrol yapılabilir.[24] 6–8 mm arası solid nodüllerde yüksek riskli olgularda ilk kontrolün 6–12. ay, sonraki kontrolün ise 18–24. aylarda yapılması önerilmektedir. Tarama çalışmalarında bu nodüllerin malignite riski %0.5–%2 olarak bildirilmiştir. [12,55]

Soliter, nonkalsifiye, 8 mm den büyük nodülleri olan olgulara 3 ay sonra kontrol BT, PET-BT, doku tanısı ya da kombinasyonları önerilmektedir. Nodül büyüklüğü, morfolojisi, sahip olunan komorbiditeler ve diğer faktörler hangisi ya da hangilerinin yapılacağına karar verirken dikkate alınması gereken parametrelerdir. [56]

Multipl, nonkalsifiye, tamamı 6 mm'den küçük solid nodüller için rutin takibe gerek yoktur. Bunlar çoğu zaman enfeksiyon kalıntısı granülomlar ya da intrapulmoner lenf nodları olarak değerlendirilen benign lezyonlardır. Yüksek riskli hastalarda 12 ay sonra kontrol tomografi düşünülebilir. En az bir nodül 6 mm veya daha büyük ise 3–6 ay sonra takip önerilir. 18–24 ay

sonra kontrol ise risk olasılığına göre opsiyoneldir. Eğer daha büyük ve şüpheli bir nodül var ise takip, bu nodül özelliklerine göre soliter nodül takip önerilerindeki gibi yapılmalıdır. Tablo 3'te Fleischner Derneğinin solid tek ve multipl nodüllere yaklaşım algoritması gösterilmiştir. [56]

Tablo 3. Fleischner Derneği solid tek ve multipl nodüllere yaklaşım algoritması

(A) Nodül tipi	<6 mm (<100 mm ³)	6–8 mm (100–250 mm ³)	8 mm (>250 mm ³)
Solid Tek			
Düşük risk	Rutin takip gereksiz	6-12. ayda BT, sonra 18-24. ayda kontrol BT için değerlendir	3 ayda kontrol BT, PET-BT veya doku örneği için değerlendir
Yüksek risk	12 ay sonra BT kontrolü için değerlendir*	6-12. ayda BT, sonra 18-24 ayda tekrar BT	3 ayda kontrol BT, PET-BT veya doku örneği için değerlendir
Solid Multipl			
Düşük risk	Rutin takip gereksiz	3-6. ayda BT, sonra 18-24. ayda kontrol BT için değerlendir**	3-6. ayda BT, sonra 18-24. ayda kontrol BT için değerlendir**
Yüksek risk	12 ay sonra kontrol BT için değerlendir	3-6. ayda BT, sonra 18-24. ayda tekrar BT**	3-6. ayda BT, sonra 18-24. ayda tekrar BT**

*Şüpheli morfolojiye sahip nodül, üst lob lokalizasyonu veya ikisinin birden varlığında. **En şüpheli nodüle göre yaklaşımda bulun, BT kontrol aralığı nodül büyüklüğü ve riskine göre değişebilir.

Soliter, 6 mm'den küçük saf buzlu cam nodülleri için rutin takibe gerek yoktur. Yapılan bazı çalışmalarda bu lezyonların malign transformasyonu <%1 oranında görüldüğü için yeni rehberde takibe gerek olmadığına karar verilmiştir.[57]

Soliter, 6 mm'den büyük saf buzlu cam nodüllerinde; ilk kontrol 6–12 ayda, sonrasında 2 yıl ara ile 5 yıla kadar BT takibi gerekmektedir. Saf buzlu cam nodüller >10 mm ise ve içinde hava kabarcıkları (bubbly lucencies) varsa invaziv kanser gelişme riski daha yüksektir. Bu olgularda sebat edip etmediği ya da büyüyüp büyümediğine dair daha erken kontrol gerekebilmektedir. [58,59]

Soliter, 6 mm'den küçük kısmi solid nodüller için rutin takip önerilmemektedir. Soliter 6 mm'den büyük fakat solid komponenti 6 mm'den küçük nodüller için 3–6 ayda kontrol sonrasında minimum 5 yıl yıllık takip önerilmektedir. Malign olasılığı yüksek nodüllerdir. Solid alan <5 mm olanlar, invazif kanserden çok, adenokarsinoma in-situ veya minimal invaziv adenokarsinom riski taşırlar. [60,61] Şüpheli morfolojiye sahip, büyüyen solid komponent veya solid komponent >8 mm ise PET-BT, biyopsi veya rezeksiyon önerilmektedir. [12]

Multipl, 6 mm'den küçük subsolid nodüllerde enfeksiyon varlığı ön planda düşünülmelidir. 3–6 ay sonra sebat edip etmediği kontrol edilmelidir. Sebat ediyor ise klinik duruma da bakarak 2 ve 4. yıllarda kontrol BT ile değerlendirilmelidir. En az bir tanesi 6 mm'den büyük ise yaklaşım en şüpheli nodül dikkate alınarak yapılmalıdır.[62] Tablo 4 'te Fleischner Derneğinin subsolid tek ve multipl nodüllere yaklaşım algoritması gösterilmiştir. [56]

Tablo 4. Fleischner Derneği subsolid tek ve multipl nodüllere yaklaşım algoritması

(B) Nodül tipi	<6 mm	≥6 mm	Yorum
Subsolid tek			
Buzlu cam	Rutin takip gereksiz	6-12 ayda sebat ediyor mu amaçlı kontrol BT, sonra her 2 yılda bir toplam 5 yıl BT takibi	Bazı şüpheli <6 mm nodülleri 2 ve 4.yıllarda kontrol BT için değerlendirir. Büyüme olan yada solid alan genişleyen nodülleri rezeksiyon için değerlendirir.
Kısmi solid	Rutin takip gereksiz	3-6 ayda sebat ediyor mu amaçlı kontrol BT, değişmemiş ve solid alan <6 mm ise yılda bir, 5 yıl süre ile BT kontrolü	Sebat eden ve ≥6 mm solid alanı olan nodüller malignite için yüksek şüpheli olarak değerlendirilmelidir.
Subsolid multipl	3-6 ayda BT, stabil ise 2 ve 4. yıllarda BT kontrolü için değerlendirir	3-6 ayda ilk BT, sonra en şüpheli nodüle göre yaklaşım	Saf buzlu cam <6 mm multipl nodüller genellikle benigndir. Seçilmiş yüksek riskli olguları 2 ve 4. yıllarda kontrol BT için değerlendirir.

2.4 TANI İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ:

En sık kullanılan fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Dinamik MR/ difüzyon MR, dinamik kontrastlı BT ve dinamik tek foton emisyon tomografi (SPECT) de fonksiyonel görüntülemede kullanılan diğer yöntemlerdir. Tüm bu yöntemlerin duyarlılıkları benzer olmakla birlikte en sık kullanılan PET'tir.[63]

Orta veya yüksek derecede malignite olasılığında, nodül 8 mm'den büyük ve solid ise PET'in duyarlılığı yüksektir ve %72-94 arasında değişmektedir.[63] Malignite olasılığı düşük, 8 mm'den küçük solid nodül veya subsolid nodül varlığında PET'in duyarlılığı düşer (%47-89) ve yanlış negatif oranı yükselir.[63,64] Duyarlılığın düşüklüğü, küçük nodüllerin tanınmasında yöntemin sınırlı rezolüsyonuna, FDG'nin karsinoid gibi tümörler tarafından yetersiz alınmasına veya nodülün solid komponentinin az olmasına bağlıdır.[65,66] FDG tutulumu standardize uptake değeri (SUV) ile ölçülmektedir. Benign ve malign lezyonları birbirinden ayıran optimal eşik SUV değeri net olarak belirlenmemekle birlikte genellikle 2,5 eşik değer olarak kabul edilmektedir.[10,66] SUV arttıkça malign olma olasılığı artar. Ancak SUV değeri düşük olan maligniteler de olabilir. Tam tersi, pnömoni, mikobakteriyel hastalıklar, romatoid nodüller ve sarkoidoz gibi enfeksiyöz ve enflamatuvar durumlarda da PET'te yalancı pozitif bulgular oluşabilir. Yalancı negatif bulgular ise in situ adenokarsinom, minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom ve karsinoid tümör gibi daha az metabolik aktivitesi olan tümörlerde, kontrol altına alınmamış hiperglisemide oluşur. Bunlara ek olarak, küçük lezyonlar (<8 mm) ve subsolid lezyonlar da PET'te yalancı negatif sonuç verebilir.[64]

İNVAZİV YÖNTEMLER:

TRANSTORASİK İĞNE ASPİRASYONU:

Transtorasik iğne aspirasyonunun tanı oranı malign lezyonlarda %64-100 arasında benign lezyonlarda %12-68 arasında değişmektedir.[25,64] 2 cm'den küçük çapa ve periferik lokalizasyona sahip nodüllerde bronkoskopiye göre tanı değeri daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada , 1-2 cm çaplı malign SPN'lerde transtorasik ince iğne aspirasyonunun tanı değeri %95 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada benign lezyonlar için özgül tanı oranı yaklaşık %34

olarak bulunmuştur.[67] İşlem patolojik eşliğinde yapıldığında malign lezyonlarda, %97'nin üzerinde tanı elde edilmiştir. [67]

CERRAHİ YÖNTEMLER:

SPN tanısında kullanılan cerrahi yöntemler video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ve torakotomidir. VATS; morbidite ve mortalitesi düşük, etkinliği yüksek bir yöntem olup ilk düşünülmesi gereken cerrahi yöntem olmalıdır.[25,68] Yapılan bir çalışmada 209 SPN olgusunu içeren serilerde, VATS'ın özgüllüğü %100, morbidite oranı %9.6 ve mortalite oranını %0.5 olarak rapor edilmiştir.[68,69] Santambrogio ve arkadaşlarının, VATS ve torakotomi karşılaştırdıkları çalışmalarında, SPN tanısında, VATS'ın torakotomi kadar etkin olduğunu, daha az morbiditeye sebep olduğunu ve daha kısa bir hastanede kalış süresi sağladığını bildirmişlerdir.[70]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yeri/Zamanı/Örnekleme

Tek merkezli ve retrospektif kohort olarak dizayn edilen çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları-Göğüs Cerrahisi multidisipliner konseyinde Aralık 2011-Şubat 2021 tarihleri arasında sunulan ve rapor edilen bütün pulmoner nodül olguları taranmıştır. Toraks BT’de tek veya multipl nodül izlenen 18 yaş üzeri olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu süreçte izlemiden düşen (önerilen kontrol randevusuna gelmeyen), BT sonucu ve PET-BT sonucu bulunmayan, patoloji sonucuna ulaşılamayan ve patoloji sonucu nondiagnostik olan olgular çalışmadan dışlanmıştır.

3.2 Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Çalışmada toraks BT’inde soliter veya multipl nodül izlenen 18 yaş üzeri olgular hastane bilgi sisteminden incelenerek demografik verileri, risk faktörleri, klinik bulguları, klinik ön tanıları, toraks BT bulguları, PET bulguları ve patoloji sonuçları kaydedilmiştir. Nodüllerin izlem sonuçları, malignite oranları ve malignite belirleyicileri ortaya konularak hastanın klinik ve radyolojik bulguları ile belirlenen ön tanı ile biyopsi veya cerrahi sonucu elde edilen patolojik tanı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

3.3 Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.06.2021 tarih ve 2021/17-16 Karar No ile onaylanmıştır. (Ek 1)

3.4 İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS yazılımı v 22.0 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı. Hastalar karşılaştırmalar için konsey ön tanı malign ve benign, patolojik tanı malign ve benign, soliter nodül ve multipl nodül olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı,

komorbidite durumu, ek hastalıklar, nodül tipi, nodül lokalizasyonu, nodül çapı, nodül yoğunluk ve kenar özellikleri, PET çekildiyse FDG tutulumu ve SUV-max değeri karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Student-T testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve minimum maximum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi. Sürekli değişkenler için konsey ön tanı malignite ve patolojik tanı malignite öngörüsü için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile AUC (Area Under the Curve) değerleri ve Youden index değerleri kullanılarak cut-off değerler hesaplandı. Tek değişkenli regresyon analizinde konsey ön tanı malignite ve patolojik tanı malignite için risk faktörleri değerlendirildi. Bu risk faktörlerinden alfa değeri $<0,1$ olan parametreler çok değişkenli regresyon modelinde kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte verildi. Tüm istatistik testlerde p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

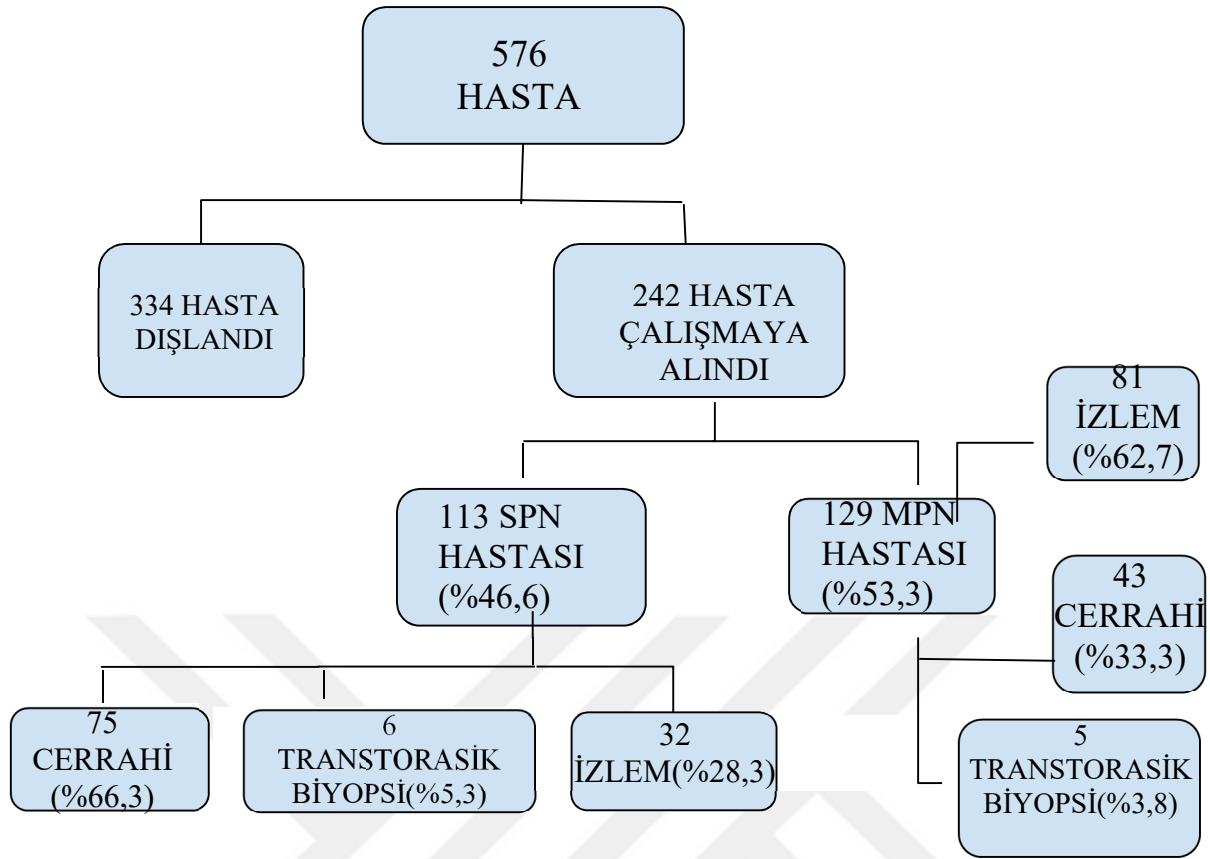
4. BULGULAR

4.1 Tüm hasta grubunda bulgular

Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları-Göğüs Cerrahisi konseyinde Aralık 2011-Şubat 2021 tarihleri arasında değerlendirilen 576 hastanın konsey notları, klinik bulguları , radyolojik bulguları ve patoloji sonuçları retrospektif olarak tarandı. 334 hasta izlemiden çıkmaları (önerilen kontrol randevularına gelmemeleri), takip BT'lerinin olmaması, radyoloji raporlarına ve patoloji sonuçlarına ulaşılamaması nedeniyle çalışmadan dışlandı. 242 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu 242 hastadan 113 hastanın (%46,6) SPN, 129 hastanın (%53,3) MPN nedeniyle konseye çıkarıldığı saptandı.

Konsey raporlarına göre 113 SPN'si olan hastadan 75 hastaya cerrahi, 6 hastaya transtorasik biyopsi olmak üzere 81 hastanın (%71,6) doku tanısına yönlendirilmesinin önerildiği saptandı. Geri kalan 32 hastanın (%28,3) ise konsey kararı ile izleme alındığı görüldü.

MPN'si olan 129 hastadan ise 43 tanesi cerrahi, 5 tanesi transtorasik biyopsi olmak üzere 48 hastanın (%37,2) doku tanısına yönlendirilmesinin önerildiği, 81 hastanın (%62,7) ise izleme alınmasının önerildiği saptandı. Çalışmanın genel akış şeması Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Çalışmanın genel akış şeması

Çalışmadaki tüm hastaların (n:242) demografik verilerine bakıldığında hastaların yaş ortalaması $62 \pm 11,3$ idi. Hastaların 109'u (%44,9) kadın, 133'ü (55,1) erkekti. Sigara içme durumlarına bakıldığında 87(%35,8) hasta hiç sigara içmemişti. 75(%30,9) hasta aktif sigara içicisiydi. 81(%33,3) hasta ise sigarayı bırakmıştı. Sigara içenlerin ortalama $39,2 \pm 24,3$ paket-yıl sigara içme öyküsü mevcuttu(min:5-max:150 paket-yıl). 39(%16) hastada KOAH, 76(%31,3) hastada BT'de eşlik eden amfizem bulunmaktaydı. Hastaların 78 tanesinde (%32,1) ek malignite, 27 tanesinde (%11,1) ise immüsupresyon mevcuttu. Çalışmadaki tüm hastaların demografik verileri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışmadaki tüm hastaların demografik verileri

	Tüm hastalar(n:242)
Yaş(yıl)	62±11,3
Cinsiyet	
Erkek	133 (55,1)
Kadın	109 (44,9)
Sigara içme durumu	
Hiç içmemiş	87 (35,8)
Aktif içici	75 (30,9)
Bırakmış	81 (33,3)
Paket-yıl	39,2±24,3 (min:5-max:150)
KOAH	39 (16)
Amfizem	76 (31,3)
Ek malignite varlığı	78 (32,1)
İmmüsupresyon	27 (11,1)

Çalışmaya alınan 242 hastanın 78 tanesine (%32,2) ek malignitesi bulunmaktaydı. Eşlik eden malignitelere bakıldığında en çok kolon kanserinin olduğu görüldü. 19 hastada (%24,4) kolon kanseri mevcuttu. Bunu 11 hasta (%14,1) ile meme kanseri, 9 hasta (%11,5) ile hematolojik maligniteler, 6'şar hasta (%7,7) ile akciğer kanseri ve larinks kanseri takip etmekteydi. Daha düşük oranlarda da diğer maligniteler mevcuttu. Tüm çalışma grubunda bulunan ek maligniteler Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Tüm çalışma grubunda ek malignite dağılımı

Ek malignite	n:78
Kolon kanseri	19 (24,4)
Meme kanseri	11 (14,1)
Hematolojik maligniteler	9 (11,5)
Akciğer kanseri	6 (7,7)
Larinks kanseri	6 (7,7)
Tiroid kanseri	5 (6,4)
Yumuşak doku tümörleri	3 (3,8)
Mide kanseri	3 (3,8)
Endometrium kanseri	3 (3,8)
Over kanseri	2 (2,6)
Mesane kanseri	2 (2,6)
Renal hücreli kanser	2 (2,6)
Prostat kanseri	2 (2,6)
Hepatosellüler kanser	1 (1,3)
Kemik tümörleri	1 (1,3)
Diğer (bazal hücreli deri kanseri:2, oral kavite kanseri:1)	3 (3,8)

Tablo 7’de soliter ve multipl nodülleri olan hastaların demografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre SPN’li 113 hastanın yaş ortalaması $63 \pm 10,7$ idi. Hastalardan 74’ü (65,8) erkek ,39’u (%34,2) kadındı. 35(%30,7) SPN’li hasta hiç sigara içmemişti. 37 (%32,5) hasta aktif içiciydi. 41(%36,8) hasta ise sigarayı bırakmıştı. Sigara içenlerin ortalama 35 paket-yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. Hastaların 26’sına (%22,8) KOAH, 43’üne (%37,7) amfizem eşlik etmekteydi. 37 (%32,5) hastanın ek malignite öyküsü, 2 hastanın (%1,7) ise immünsupresyonu mevcuttu.

MPN'li 129 hastanın ise yaş ortalaması $61,2 \pm 11,3$ idi. Hastaların 59'u (%45,7) erkek, 70'i (%54,3) kadındı. 52 (%40,3) hasta hiç sigara içmemişti. 38 (%29,5) hasta aktif içiciydi. 39 (%30,2) hasta ise sigarayı bırakmıştı. 13 (%10,1) hastada eşlik eden KOAH, 33 (%25,6) hastada ise BT'de eşlik eden amfizem bulunmaktaydı. 41 (%31,8) MPN'li hastanın ek malignitesi, 25 hastanın (%19,3) immünsupresyonu mevcuttu.

Tablo 7. Tüm çalışma grubunda soliter veya multipl nodülü olmasına göre hastaların demografik özellikleri

	Soliter (n:113)	Multipl (n:129)	p değeri
Yaş(yıl)	63,0 $\pm$ 10,7	61,2 $\pm$ 11,3	0,217
Cinsiyet			
Erkek	74 (65,8)	59 (45,7)	0,002
Kadın	39 (34,2)	70 (54,3)	
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş	35 (30,7)	52 (40,3)	0,282
Aktif içici	37 (32,5)	38 (29,5)	
Bırakmış	41 (36,8)	39 (30,2)	
Paket-yıl	35 $\pm$ 38,8	35 $\pm$ 24,5	0,453
KOAH	26 (22,8)	13 (10,1)	0,007
Amfizem	43 (37,7)	33 (25,6)	0,042
Ek malignite varlığı	37 (32,5)	41 (31,8)	0,911
İmmünsupresyon	2 (1,7)	25 (19,3)	0,022

Çalışmaya alınan hastalardan 113 tanesine (%46,6) izlem kararı, 129 tanesine (%53,3) ise doku tanısı kararı alınmıştı. İzlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında izlem yapılan hastaların yaş ortalaması $61,3 \pm 12,2$, doku tanısına yönlendirilen hastaların yaş ortalaması $62,4 \pm 9,6$ idi. Erkek hastalarda kadın hastalara göre daha fazla doku tanısı kararı verildiği görüldü. Erkek hastaların 49 (%43) tanesine izlem, 85 (%66,4) tanesine doku tanısı kararı verilirken kadın hastaların ise 65 (%57) tanesine izlem, 44'üne (%33,6) doku tanısı kararı verilmişti. ($p < 0.001$) İzlem yapılan ve doku tanısına yönlendirilen hastaların sigara içme durumlarında paket-yıl oranına bakıldığında anlamlı farklılık bulunmuyordu. İzlem yapılan hastaların ortalama 38,5 paket-yıl sigara içme öyküsü mevcut iken doku tanısına yönlendirilen hastalarda 39,6 paket-yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. Doku tanısına yönlendirilen hastaların eşlik eden KOAH, BT'de amfizem ve ek malignite varlığı izlem yapılanlara göre daha fazlaydı. KOAH'lı hastaların 18'ine (%15,8) izlem yapılmış, 21'i (%16,4) doku tanısına yönlendirilmiş, BT'sinde amfizem olan hastaların 31'ine (%27,2) izlem yapılmış, 45'i (%35,2) doku tanısına yönlendirilmiş, ek malignitesi olan hastaların 30'una (%26,5) izlem yapılmış, 48'i (%37,2) doku tanısına yönlendirilmişti. İmmüsupresyonu olan 27 hastanın ise 17'sine (%15) izlem yapılmış, 10 hasta (%7,7) doku tanısına yönlendirilmişti. Tablo 8'de izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların demografik özellikleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 8. Tüm çalışma grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların demografik özellikleri

	İzlem (n:113)	Doku tanısı (n:129)	p değeri
Yaş(yıl)	61,3±12,2	62,4±9,6	0,472
Cinsiyet			
Erkek	49 (43)	85 (66,4)	<0,001
Kadın	65 (57)	44 (33,6)	
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş	46 (40,4)	41 (31,3)	0,290
Aktif içici	31 (27,2)	44 (34,4)	
Bırakmış	37 (32,5)	44 (34,4)	
Paket-yıl	38,5±25,1	39,6±23,7	0,478
KOAH	18 (15,8)	21 (16,4)	0,896
Amfizem	31 (27,2)	45 (35,2)	0,183
Ek malignite varlığı	30 (26,5)	48 (37,2)	0,633
İmmüsupresyon	17 (15)	10 (7,7)	0,053

Doku tanısına yönlendirilen hastaların benign veya malign tanı almalarına göre demografik özellikleri Tablo 9’da gösterilmiştir. Buna göre benign tanı alanların yaş ortalaması 60,2±11,4, malign tanı alanları yaş ortalaması 63,8±8,6 idi. Benign tanı alanların 31’i (%67,4) erkek 15’i (%32,6) kadın iken, malign tanı alanların 55’i (%66,3) erkek 28’i (%33,7) kadındı. Malign tanı alanların ortalama 60 paket-yıl , benign tanı alanların ise ortalama 29 paket-yıl sigara içme öyküleri bulunmaktaydı. Malign tanı alanların 18 tanesine (%21,7) KOAH, 31’ine (%37,3) BT’de amfizem eşlik etmekteydi. Benign tanı alanların ise 3’üne (%63,5) KOAH, 14’üne (%30,4) amfizem eşlik ediyordu. Malign tanı alanların benign tanı alanlara göre eşlik eden KOAH hastalığının fazla olması istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0.025). Benign tanı alanların 13’üne (%27,2) , malign tanı alanların 35’ine (%42,2) ek bir malignite eşlik etmekteydi. İmmüsupresyonu olan 9 hasta (%19,5) benign tanı, 1 hasta (%1,2) malign tanı aldı. Yine

immünsupresyonu olup doku tanısına yönlendirilen 10 hastadan 9 tanesinin (%19,5) benign tanı alması istatistiksel açıdan anlamlıydı.

Tablo 9. Doku tanısına yönlendirilen hasta grubunda patolojik tanılarına göre hastaların demografik özellikleri

	Benign (n:46)	Malign (n:83)	p değeri
Yaş(yıl)	60,2±11,4	63,8±8,6	0,021
Cinsiyet			
Erkek	31 (67,4)	55 (66,3)	0,897
Kadın	15 (32,6)	28 (33,7)	
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş	17 (37)	23 (27,7)	0,276
Aktif içici	17 (37)	27 (32,5)	
Bırakmış	12 (26,1)	33 (39,8)	
Paket-yıl	29±40,4	60±39,5	0,873
KOAH	3 (6,5)	18 (21,7)	0,025
Amfizem	14 (30,4)	31 (37,3)	0,430
Ek malignite varlığı	13 (27,7)	35 (42,2)	0,100
İmmünsupresyon	9 (19,5)	1 (1,2)	<0,001

Çalışmadaki soliter ve multipl nodülleri olan hastaların PET-BT çekilip çekilmediği, çekilmişse FDG tutulumu ve SUV-max değerleri Tablo 10’da gösterilmiştir. Buna göre soliter nodülü olan 87 hastaya (%76,3), multipl nodülü olan 74 hastaya (%57,4) PET-BT çekildiği, soliter nodülü olan 55 hastada (%63,2), multipl nodülü olan 41 hastada (%55,4) FDG tutulumu olduğu görüldü. Soliter ve multipl nodüllerin ortalama SUV-max değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 10. Soliter ve multipl nodüllerin PET-BT bulguları

	Soliter (n:113)	Multipl (n:129)	p değeri
PET-BT varlığı			
Çekilmiş	87 (76,3)	74 (57,4)	0,002
Çekilmemiş	26 (23,7)	55 (42,6)	
FDG tutulumu	55 (63,2)	41 (55,4)	0,364
SUV-max ortanca (çeyrekler arası aralık)	2,5 (1,8-4,6)	2,7 (1,5-3,9)	0,667

Hastaların PET-BT bulguları izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre sınıflandırıldığında ise izlem yapılan 47 hastaya (%41,1) doku tanısına yönlendirilen 113 hastaya (%87,8) PET-BT çekildiği görüldü ($p < 0,001$). İzlem yapılan hastaların 15'inde (%4,9) doku tanısına yönlendirilen hastaların ise 81'inde (%69,2) FDG tutulumu mevcuttu ($p < 0,001$). Doku tanısına yönlendirilen hastaların ortalama SUV-max (2,8) değerinin de izlem yapılanların hastaların ortalama SUV-max (1,4) değerinin iki katı kadar olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı. ($p=0,010$) İzlem yapılan ve doku tanısına yönlendirilen hastaların PET-BT bulguları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. İzlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların PET-BT bulguları

	İzlem (n:113)	Doku tanısı (n:129)	p değeri
PET-BT varlığı			
Çekilmiş	47 (41,1)	113 (87,8)	<0,001
Çekilmemiş	66 (59,8)	16 (12,3)	
FDG tutulumu	15 (34,9)	81 (69,2)	<0,001
SUV-max ortanca (çeyrekler arası aralık)	1,4 (1,1-3,4)	2,8 (1,8-4,4)	0,010

Konseyin malignite ön tanısı öngörüsünde PET-BT çekilen hastalarda SUV-max değeri için Cut-off değeri 1,45 olarak bulundu (AUC=0,711 ve p=0,010, Duyarlılık %87,7 ve Özgüllük %53,3). SUV-max değeri 1,45'den büyük olan hastalarda malign ön tanı alma olasılığı SUV-max değeri 1,45'den küçük hastalara göre 8,1 (%95GA (2,4-27,3)) kat daha fazla bulundu. SUV-max değerinin konseyin malignite ön tanısını öngörme gücü Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. SUV-max değerinin konseyin malignite ön tanısını öngörme gücü

	AUC	%95 GA	P değeri	Cut-off	Duyarlılık %	Özgüllük %	OR
SUV-max	0,711	0,562-0,860	0,010	1,45	87,7	53,3	8,1 (2,4-27,3)

Çalışmada hastaların konseyde malign ön tanı almaları için klinik ve radyolojik risk faktörlerinin değerlendirildiği tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri Tablo 13'te gösterilmiştir. Tek değişkenli regresyon analizine göre; erkek hastaların kadın hastalara göre 2,7 kat (p<0,001), ek malignitesi olan hastaların ek malignitesi olmayan hastalara göre 1,9 kat (p=0,023), soliter nodüllerin multipl nodüllere göre 4,2 kat (p<0,001), nodül çapı 8,5 mm'den büyük olan nodüllerin , çapı 8,5 mm'den küçük olanlara göre 15,9 kat (p<0,001); spiküle, lobüle ve düzensiz kenar özelliği gösteren nodüllerin düzgün kenarlı nodüllere göre 11,6 kat (p<0,001) ve subsolid yoğunluk gösteren nodüllerin subsolid yoğunluk göstermeyen nodüllere göre 2,5 kat (p=0,033) daha fazla olasılıkla konseyde malign ön tanı alma olasılığı bulundu. Tek değişkenli regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlılık gösteren parametrelerle oluşturulan çok değişkenli regresyon modeline göre; nodül çapının >8,5 mm olması (OR=7,9 %95GA (3,4-18,3), p<0,001) ve spiküle, lobüle, düzensiz kenar özelliği gösteren nodül olması (OR=6,8 %95GA (3,1-15,1), p<0,001) konseyde malign ön tanı için prediktif değeri olan parametreler olarak saptandı.

Tablo 13. Konseyin malignite ön tanısı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	Tek değişkenli (univariable)			Çok değişkenli (multivariable)		
	OR	%95 GA	P değeri	OR	%95 GA	P değeri
Yaş grup			0,090			
<65 yaş	1					
≥ 65 yaş	1,6	0,9-2,6				
Cinsiyet			<0,001			0,109
Kadın	1					
Erkek	2,7	1,6-4,6		1,9	0,9-4,2	
Sigara kullanımı			0,451			
Hiç içmemiş	1					
Aktif içici	1,5	0,8-2,7				
Bırakmış	1,3	0,7-2,5				
Ek malignite			0,023			0,065
Yok	1					
Var	1,9	1,1-3,3		2,2	1,0-4,9	
İmmünsüpresyon			0,057			
Var	1					
Yok	2,2	1,0-5,1				
Nodül tipi			<0,001			0,165
Multipl	1					
Soliter	4,2	2,5-7,3		3,6	0,6-22,4	
Nodül çapı			<0,001			<0,001
<8,5 mm	1					
>8,5 mm	15,9	8,3-30,6		7,9	3,4-18,3	
Spiküle,lobüle, düzensiz kenar			<0,001			<0,001
Yok	1					
Var	11,6	6,2-21,6		6,8	3,1-15,1	
Subsolid yoğunluklu nodül			0,033			
Hayır	1					
Evet	2,5	1,1-5,9				

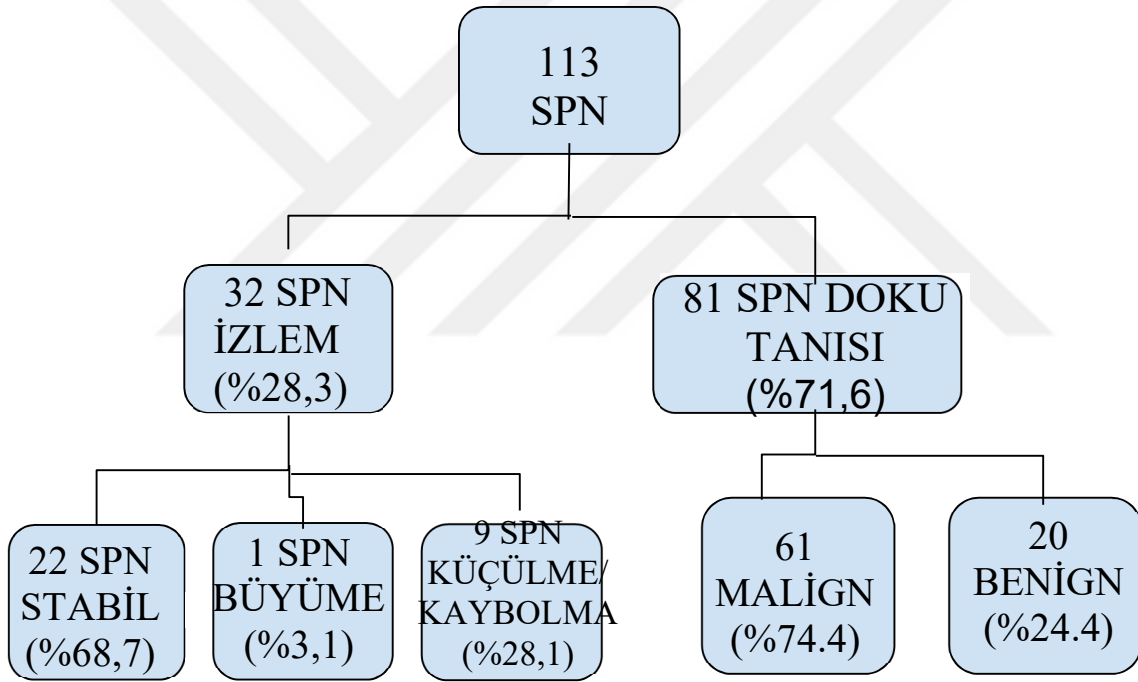
Çalışmada hastaların doku tanısına yönlendirildikten sonra malign tanı almalarına göre klinik ve radyolojik risk faktörlerinin değerlendirildiği tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri Tablo 14'te gösterilmiştir. Tek değişkenli regresyon analizine göre; immüsupresyonu olmayan hastaların immüsuprese hastalara göre 19,2 kat ($p<0,001$), eşlik eden KOAH tanısı olanlar olmayan hastalara göre 4,1 kat ($p=0,032$), soliter nodüllerin multipl nodüllere göre 3,4 kat ($p=0,001$) daha fazla olasılıkla patolojik malign tanı alma olasılığı bulunmuştur. Tek değişkenli regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlılık gösteren parametrelerle oluşturulan çok değişkenli regresyon modeline göre; immüsupresyon olmaması ($OR=12,5$ %95GA (1,5-106,3) patolojik malign tanı için prediktif değeri olan parametre olarak saptanmıştır.

Tablo 14. Malign histopatolojik tanı alan hastaların risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	Tek değişkenli (univariable)			Çok değişkenli (multivariable)		
	OR	%95 GA	P değeri	OR	%95 GA	P değeri
Yaş grup			0,140			
<65 yaş	1					
≥ 65 yaş	1,7	0,8-3,6				
Cinsiyet			0,972			
Kadın	1					
Erkek	1,0	0,5-2,2				
Sigara kullanımı			0,235			
Hiç içmemiş	1					
Aktif içici	1,2	0,5-3,0				
Bırakmış	2,2	0,9-5,3				
Ek malignite			0,102			
Yok	1					
Var	1,9	0,9-4,1				
İmmüsupresyon			0,006			0,021
Var	1					
Yok	19,2	2,3-156,9		12,5	1,5-106,3	
Eşlik eden KOAH			0,032			0,340
Yok	1					
Var	4,1	1,1-14,6		2,1	0,6-9,7	
Nodül tipi			0,001			0,218
Multipl	1					
Soliter	3,4	1,6-7,3		3,7	0,5-30,6	
Spiküle,lobüle, düzensiz kenar			0,118			
Yok	1					
Var	2,2	0,8-5,7				

4.2 Soliter pulmoner nodül grubunda bulgular

Çalışmadaki 113 SPN'si olan hastanın 32 tanesine (%28,3) izlem, 81 tanesine (%71,6) doku tanısı kararı alınmıştı. Doku tanısına yönlendirilen hastaların 61'inde (%74,4) malign, 20'sinde (%24,4) benign tanı alındığı görüldü. İzleme alınan 32 hastanın ise izlem sonunda 22'sinde (%68,7) nodül boyutu stabil kaldı. 3 hastada(%9,3) izlem sonunda nodül boyutunda küçülme, 1 hastada (%3,1) büyüme izlendi. 6 hastanın (%18,7) ise izlem sonunda mevcut nodülünün kaybolduğu görüldü. Soliter nodülü olan hastaların izlem ve doku tanısı sonuçları Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Soliter pulmoner nodülü olan hastaların izlem ve patoloji sonuçları

SPN grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların demografik özelliklerinin kıyaslanması Tablo 15'te gösterilmiştir. Buna göre izlem yapılan SPN'li hastaların yaş ortalaması $61,6 \pm 13,1$, doku tanısına yönlendirilenlerin yaş ortalaması $63,2 \pm 9,3$ idi. Erkek hastaların 20'sine (%26,7) izlem yapılırken 55'inin (%73,3) doku tanısına yönlendirildiği , kadın hastaların 13'üne (%34,2) izlem yapılırken 25'inin (%65,8) doku tanısına yönlendirildiği görüldü. İzlem yapılan ve doku tanısına yönlendirilen hastaların sigara içme durumuna göre paket-yıl oranlarına bakıldığında benzer olarak izlendi. İzlem yapılan hastaların ortalama $39,2 \pm 24,7$ paket-yıl sigara öyküsü mevcut iken, doku tanısına yönlendirilen hastaların ortalama $40,4 \pm 22,8$ paket-yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. İzlem yapılan hastaların 9'una (%34,6) KOAH, 12'sine (%27,9) amfizem, 10'una (%27) ek bir malignite eşlik etmekteydi. Doku tanısına yönlendirilen hastalarda ise eşlik eden KOAH, amfizem ve malignite oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Doku tanısına yönlendirilen hastaların 17'sinde (%65,4) KOAH, 31'inde (%72,1) BT'de amfizem ve 27'sinde (%73) ek bir malignite mevcuttu. Soliter nodül grubunda immünsupresyonu olan 2 hastadan 1'ine (%50) izlem yapılmış, 1'i (%50) ise doku tanısına yönlendirilmişti.

Tablo 15. Soliter nodül grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların demografik özellikleri

	İzlem (n:32)	Doku tanısı (n:81)	p değeri
Yaş(yıl)	61,6±13,1	63,2±9,3	0,452
Cinsiyet			
Erkek	20 (26,7)	55 (73,3)	0,405
Kadın	13 (34,2)	25 (65,8)	
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş	9 (26,5)	25 (73,5)	0,252
Aktif içici	8 (21,6)	29 (78,4)	
Bırakmış	16 (38,1)	26 (61,9)	
Paket-yıl	39,2±24,7	40,4±22,8	0,823
KOAH	9 (34,6)	17 (65,4)	0,489
Amfizem	12 (27,9)	31 (72,1)	0,812
Ek malignite varlığı	10 (27)	27 (73)	0,723
İmmüsupresyon	1 (50)	1 (50)	0,664

SPN'lerin izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre radyolojik özelliklerinin kıyaslanması Tablo 16'da gösterilmiştir. Buna göre doku tanısına yönlendirilen hastaların izlem yapılanlara göre nodül boyutunun anlamlı olarak daha büyük olduğu görüldü. İzlem yapılan hastaların nodül boyutu ortalama 8,4±2,9 mm iken doku tanısına yönlendirilen hastaların nodül boyutu ortalama 15,9±6,0 mm idi. (p<0.001) Spiküle kenar özelliği gösteren 14 (%17,5) nodül doku tanısına yönlendirilirken 3 (%9,1) nodülün izleme alındığı, lobüle kenar özelliği gösteren 10 (%12,5) nodül doku tanısına yönlendirilirken 4 (%12,1) nodülün izleme alındığı, düzensiz kenar özelliği gösteren 46 (%57,5) nodül doku tanısına yönlendirilirken 6 (%18,2) nodülün izleme alındığı görüldü.

Düzgün sınırlı nodüllerin ise 20 tanesi (%60,6) izleme alınmış 10 tanesi (%12,5) ise doku tanısına yönlendirilmişti. Spiküle, lobüle ve düzensiz sınırlı nodüllerin düzgün sınırlı nodüllere

göre daha fazla oranda doku tanısına yönlendirilmesi istatistiksel olarak anlamlıydı.($p<0.001$) Solid SPN'lerin 24'üne (%32,7) izlem kararı alındığı 55'ine (%68,8) doku tanısı kararı alındığı, subsolid SPN'lerin 3'üne (%9,1) izlem kararı alındığı 18'ine (%22,5) doku tanısı kararı alındığı, saf buzlu cam nodüllerinin ise 6'sına (%18,2) izlem kararı alındığı 7'sine (%8,8) doku tanısı kararı alındığı görüldü. Kavitasyon izlenen 6 SPN'den ise 5 tanesi doku tanısına gönderilmişti.

Tablo 16. Soliter nodül grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların radyolojik özellikleri

	İzlem (n:32)	Doku tanısı (n:81)	p değeri
Nodül boyutu(mm)	8,4±2,9	15,9±6,0	<0,001
Lokalizasyon			
Sağ-üst	9 (27,3)	24 (30)	0,256
Sağ-orta	4 (12,1)	2 (2,5)	
Sağ-alt	9 (27,3)	18 (22,5)	
Sol-üst	7 (21,2)	20 (25)	
Sol-alt	4 (12,1)	16 (20)	
Kenar özellikleri			
Spiküle	3 (9,3)	14 (17,2)	<0,001
Lobüle	4 (12,5)	10 (12,3)	
Düzgün	20 (62,5)	10 (12,3)	
Düzensiz	5 (15,6)	47 (58)	
Kalsifikasyon			
Diffüz	4 (12,5)	0 (0)	0,105
Egzantrik	2 (6,2)	2 (2,4)	
Popcorn	0 (0)	1 (1,2)	

Nodül Yoğunluğu			
Solid	24 (32,7)	55 (68,8)	0,127
Subsolid	3 (9,1)	18 (22,5)	
Saf buzlu cam	6 (18,2)	7 (8,8)	
Kavitasyon			
Var	1 (3,0)	5 (6,3)	0,632
Yok	32 (97)	74 (92,5)	

SPN'lerin patolojik tanılarına göre demografik özellikleri incelendiğinde benign tanı alan hastaların yaş ortalaması $59,6 \pm 11,5$, malign tanı alanların yaş ortalaması $64,3 \pm 8,3$ 'tü. Benign tanı alan hastaların 15'i (%75) erkek iken 5 'i (%25) kadındı. Malign tanı alanların ise 41'i (%67,2) erkek iken 20 tanesi (%32,8) kadındı. Soliter nodülü olan hastaların malign veya benign tanı almalarına göre sigara içme paket-yıl oranlarına bakıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. Benign tanı alanların ortalama 36,5 paket-yıl, malign tanı alanların ise ortalama 42,1 paket-yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. Benign tanı alan hastaların 2'sinde (%10) eşlik eden KOAH, 8'inde (%40) eşlik eden amfizem, 6'sında (%30) eşlik eden bir malignite mevcuttu. Malign tanı alan hastaların ise 15'inde (%24,6) eşlik eden KOAH, 23'ünde (%37,7) eşlik eden amfizem, 21'inde (%34,4) eşlik eden bir malignite, 1 hastada (%1,6) ise immünsupresyon mevcuttu. SPN'lerin patolojik tanılarına göre demografik özellikleri Tablo 17' de gösterilmiştir.

Tablo 17. Soliter nodüllerin patolojik tanısına göre demografik özellikleri

	Benign (n:20)	Malign (n:61)	p değeri
Yaş(yıl)	59,6±11,5	64,3±8,3	0,048
Cinsiyet			
Erkek	15 (75)	41 (67,2)	0,513
Kadın	5 (25)	20 (32,8)	
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş	7 (35)	18 (29,5)	0,334
Aktif içici	9 (45)	20 (32,8)	
Bırakmış	4 (20)	23 (37,7)	
Paket-yıl	36,5 (13,8)	42,1 (24,8)	0,442
KOAH	2 (10)	15 (24,6)	0,164
Amfizem	8 (40)	23 (37,7)	0,855
Ek malignite varlığı	6 (30)	21 (34,4)	0,716
İmmüsupresyon	0 (0)	1 (1,6)	0,125

SPN'lerin patolojik tanılarına göre radyolojik özellikleri Tablo 18'de gösterilmiştir. Buna göre benign tanı alan nodüllerin ortalama büyüklüğünün 16,2±6,0 mm, malign tanı alanların ise ortalama 15,7±6,1 mm olduğu görüldü. Nodüllerin lokalizasyonları ile malign veya benign tanı almasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Benign tanı alan nodüllerin 3 tanesinin (%15) spiküle kenarlı, 3 tanesinin (% 15) lobüle kenarlı, 4 tanesinin (%20) düzgün kenarlı, 10 tanesinin ise (%50) düzensiz kenarlı olduğu görüldü. Malign tanı alan nodüllerin ise 11 tanesi (%18) spiküle, 8 tanesi (%13,1) lobüle, 6 tanesi (%9,8) düzgün, 36 tanesi (%59) ise düzensiz kenarlı idi. Kalsifikasyonu olan 3 hastanın tamamı ise benign tanı aldı (p=0.08). Nodül yoğunluğu ve kavite varlığı ile doku tanısının malign veya benign olması açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 18. Soliter nodüllerin patolojik tanılarına göre radyolojik özellikleri

	Benign (n:20)	Malign (n:61)	p değeri
Nodül boyutu(mm)	16,2±6,0	15,7±6,1	0,793
Lokalizasyon			
Sağ-üst	7 (35)	18 (29,5)	0,833
Sağ-orta	1 (5,0)	1 (1,6)	
Sağ-alt	3 (15)	15 (24,6)	
Sol-üst	5 (25)	15 (24,6)	
Sol-alt	4 (20)	12 (19,7)	
Kenar özellikleri			
Spiküle	3 (15)	11 (18)	0,660
Lobüle	3 (15)	8 (13,1)	
Düzgün	4 (20)	6 (9,8)	
Düzensiz	10 (50)	36 (59)	
Kalsifikasyon			
Var	3 (15)	0 (0)	0,08
Yok	17 (85)	60 (98,4)	
Nodül Yoğunluğu			
Solid	15 (75)	41 (67,2)	0,741
Subsolid	4 (20)	14 (23)	
Saf buzlu cam	1 (5)	6 (9,8)	
Kavitasyon			
Var	0 (0)	5 (8,2)	0,346
Yok	20 (100)	55 (90,2)	

Tablo 19’da benign ve malign SPN’lerin boyutlarına göre dağılımı gösterilmiştir. Tabloda nodül boyutu arttıkça malign olma oranının da arttığı görülmektedir.

Tablo 19. Benign ve malign soliter pulmoner nodüllerin boyutlarına göre dağılımı

Nodül boyutu (mm)	Benign(n:20)	Malign(n:61)	p değeri
<6 mm	1 (5,0)	1 (1,6)	0,770
6-8 mm	1 (5,0)	3 (4,9)	
8-10 mm	3 (15)	7 (11,4)	
10-30 mm	15 (75)	50 (81,9))	

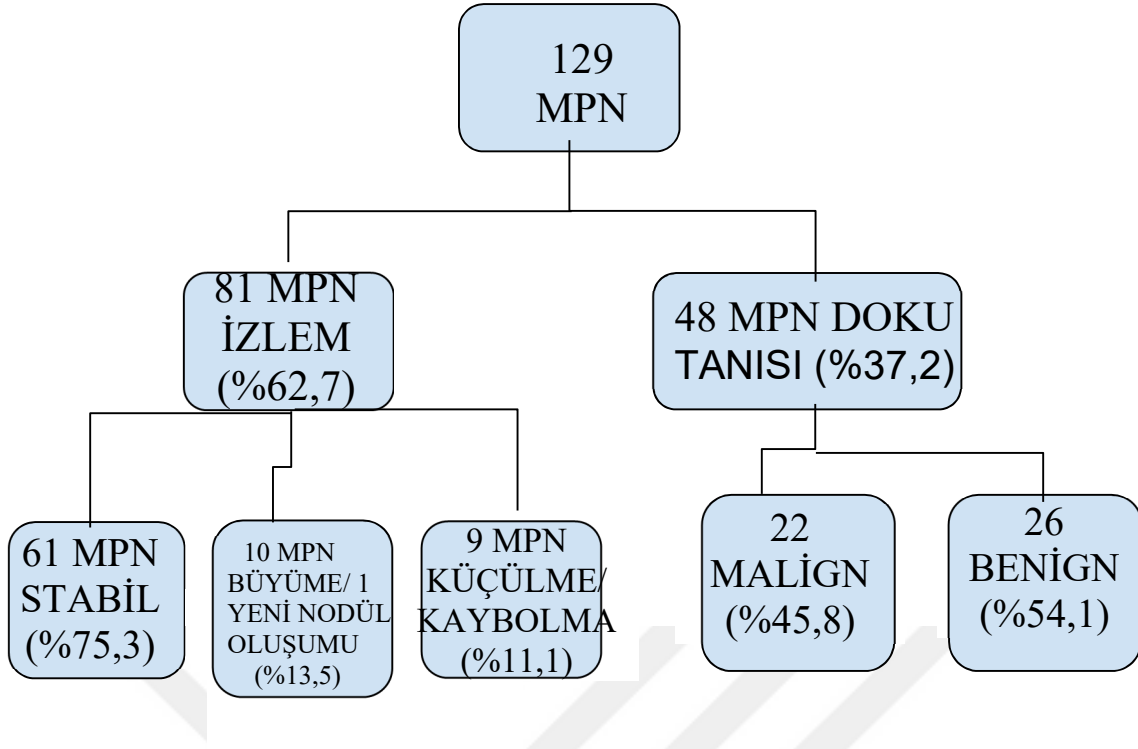
SPN’si olan ve doku tanısına yönlendirilen 81 hastanın patoloji sonuçları Tablo 20’de gösterilmiştir. 20 hastanın (%24,6) patoloji sonucu benign, 61 hastanın (%75,3) patoloji sonucu malign saptandı. Maligniteler içinde en sık adenokarsinom, benign nedenler içinde ise en sık nonenfeksiyöz-granümatöz nedenler saptandı. Primer akciğer maligniteleri içinde skuamöz hücreli karsinom ikinci sırada görülürken tüm maligniteler içinde metastazlar ikinci sırada izlendi.

Tablo 20. Soliter pulmoner nodüllerin patoloji sonuçlarına göre dağılımı

PATOLOJİ	n:81
Benign	
Enfeksiyöz	2 (10)
Nonenfeksiyöz-granüloamatöz	12 (60)
Neoplastik (hamartom:1 , kondrom:1)	2 (10)
Diğer (fibroelastosis alanları:1 , fibrotik akciğer dokusu:3)	4 (20)
Malign	
Adenokarsinom	33 (54,1)
Skvamöz hücreli karsinom	8 (13,1)
Küçük hücreli karsinom	3 (4,9)
Karsinoid tümör	2 (3,3)
Adenoskuamöz karsinom	2 (3,3)
Büyük hücreli karsinom	1 (1,6)
Metastaz	12 (19,7)

4.3 Multipl pulmoner nodül grubunda bulgular

Çalışmamızdaki 129 MPN'si olan hastanın 81 tanesine (%62,7) izlem, 48 tanesine (%37,2) doku tanısı kararı alınmıştı. Doku tanısına yönlendirilen hastaların 22'sinde (%45,8) malign, 26'sında (%54,1) benign tanı alındığı görüldü. İzleme alınan 81 hastanın ise izlem sonunda 61'inde (%75,3) nodül boyutları stabil kaldı. 7 hastada (%8,6) izlem sonunda nodül boyutlarında küçülme, 10 hastada (%12,3) büyüme izlendi. 2 hastanın (%2,4) ise izlem sonunda mevcut nodüllerinin kaybolduğu görüldü. İzlem sürecinde 1 hastada (%1,2) ise yeni nodül oluşumu izlendi. MPN'si olan hastaların izlem ve doku tanısı sonuçları Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Multipl pulmoner nodülü olan hastaların izlem ve patoloji sonuçları

MPN grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların demografik özelliklerinin kıyaslanması Tablo 21’de gösterilmiştir. Buna göre izlem yapılan MPN’li hastaların yaş ortalaması $61,3 \pm 6,1$, doku tanısına yönlendirilen hastaların yaş ortalaması $61 \pm 10,1$ idi. Erkek hastaların 29’una (%49,2) izlem yapılırken 30’unun (%50,8) doku tanısına yönlendirildiği , kadın hastaların 52’sine (%74,3) izlem yapılırken 18’inin (%25,7) doku tanısına yönlendirildiği görüldü. İzlem yapılan ve doku tanısına yönlendirilen hastaların sigara içme durumuna göre paket-yıl oranlarına bakıldığında benzer olarak izlendi. İzlem yapılan hastaların ortalama $38,2 \pm 25,7$ paket-yıl sigara öyküsü mevcut iken, doku tanısına yönlendirilen hastaların ortalama $38,2 \pm 25,6$ paket-yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. İzlem yapılan hastaların 9’una (%69,2) KOAH, 19’una (%57,6) amfizem, 20’sine (%48,8) ek bir malignite eşlik etmekteydi. 16 hastanın (%64) immünsupresyonu mevcuttu. Doku tanısına yönlendirilen hastaların 4’ünde (%30,8) KOAH, 14’ünde (%4,4) amfizem ve 21’inde (%51,2) ek bir malignite , 9’unda (%36) immünsupresyon mevcuttu.

Tablo 21. Multipl nodül grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların demografik özellikleri

	İzlem (n:81)	Doku tanısı (n:48)	p değeri
Yaş(yıl)	61,3±12,0	61,0±10,1	0,882
Cinsiyet			
Erkek	29 (49,2)	30 (50,8)	0,003
Kadın	52 (74,3)	18 (25,7)	
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş	37 (71,2)	15 (28,8)	0,226
Aktif içici	23 (60,5)	15 (39,5)	
Bırakmış	21 (53,8)	18 (46,2)	
Paket-yıl	38,2±25,7	38,2±25,6	0,882
KOAH	9 (69,2)	4 (30,8)	0,612
Amfizem	19 (57,6)	14 (42,4)	0,472
Ek malignite varlığı	20 (48,8)	21 (51,2)	0,025
İmmünsupresyon	16 (64)	9 (36)	0,516

MPN'lerin izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre radyolojik özelliklerinin kıyaslanması Tablo 22'de gösterilmiştir. Multipl nodül grubunda nodül özellikleri en şüpheli olduğu düşünülen nodüle göre kaydedildi. Buna göre doku tanısına yönlendirilen hastaların izlem yapılanlara göre nodül boyutunun anlamlı olarak daha büyük olduğu görüldü. İzlem yapılan hastaların nodül boyutu ortalama 8,6±4,2 mm iken doku tanısına yönlendirilen hastaların nodül boyutu ortalama 13,8±5,3 mm idi. (p=0,003) Spiküle kenar özelliği gösteren 9 (%19,1) nodülün tümü doku tanısına yönlendirilirken hiçbir nodülün izleme alınmadığı, lobüle kenar özelliği gösteren 5 (%10,6) nodül doku tanısına yönlendirilirken 1 (%1,4) nodülün izleme alındığı, düzensiz kenar özelliği gösteren 24 (%51,1) nodül doku tanısına yönlendirilirken 20 (%27,4) nodülün izleme alındığı görüldü. Düzgün sınırlı nodüllerin ise 52 tanesi (%71,2) izleme alınmış 9 tanesi (%19,1) ise doku tanısına yönlendirilmişti. Spiküle, lobüle ve düzensiz sınırlı nodüllerin düzgün sınırlı nodüllere göre daha fazla oranda doku

tanısına yönlendirilmesi istatistiksel olarak anlamlıydı.($p<0,001$) Solid MPN'lerin 66'sına (%81,5) izlem kararı alındığı 43'üne (%89,6) doku tanısı kararı alındığı, subsolid MPN'lerin 6'sına (%7,4) izlem kararı alındığı 2'sine (%4,2) doku tanısı kararı alındığı, saf buzlu cam nodüllerinin ise 9'una (%11,1) izlem kararı alındığı 3'üne (%6,3) doku tanısı kararı alındığı görüldü. Kavitasyon izlenen 7 MPN'den ise 3 tanesi doku tanısına yönlendirilmişti.

Tablo 22. Multipl nodül grubunda izlem yapılması veya doku tanısına yönlendirilmesine göre hastaların radyolojik özellikleri

	İzlem (n:81)	Doku tanısı (n:48)	p değeri
Nodül boyutu(mm)	8,6±4,2	13,8±5,3	0,003
Lokalizasyon			
Sağ-üst	3 (3,7)	0 (0)	0,316
Sağ-alt	0 (0)	1 (2,1)	
Sol-üst	1 (1,2)	2 (4,2)	
Sol-alt	1 (1,2)	1 (2,1)	
Dağınık	76 (93,8)	44 (91,7)	
Kenar özellikleri			
Spiküle	0 (0)	9 (19,1)	<0,001
Lobüle	1 (1,4)	5 (10,6)	
Düzgün	52 (71,2)	9 (19,1)	
Düzensiz	20 (27,4)	24 (51,1)	
Kalsifikasyon			
Santral	1 (14,3)	0 (0)	0,922
Diffüz	4 (57,1)	0 (0)	
Egzantrik	2 (28,6)	4 (100)	

Nodül Yoğunluğu			
Solid	66 (81,5)	43 (89,6)	0,470
Subsolid	6 (7,4)	2 (4,2)	
Saf buzlu cam	9 (11,1)	3 (6,3)	
Kavitasyon			
Var	4 ,8 (4,9)	3 (6,3)	0,751
Yok	77 (95,1)	45 (93,8)	

MPN'si olan ve doku tanısına yönlendirilen 48 hastanın patoloji sonuçları Tablo 23'te gösterilmiştir. 26 hastanın (%54,1) patoloji sonucu benign, 22 hastanın (%45,8) patoloji sonucu malign saptandı. Maligniteler içinde en sık adenokarsinom, benign nedenler içinde ise en sık nonenfeksiyöz-granüloamatöz nedenler saptandı. Primer akciğer maligniteleri içinde skuamöz hücreli karsinom ikinci sırada görülürken tüm maligniteler içinde metastazlar ikinci sırada izlendi.

Tablo 23. Multipl pulmoner nodüllerin patoloji sonuçlarına göre dağılımı

PATOLOJİ	n:48
Benign	
Enfeksiyöz	2 (7,7)
Nonenfeksiyöz-granülomatöz	12 (46,2)
Neoplastik (hamartom:2, kondroid hamartom:1)	3 (11,5)
Diğer (romatoid nodül:5, lenfoplazmositer inflamasyon:2, hyalinize granülom:1, ekstrasellüler münin içeren akciğer dokusu:1)	9 (34,6)
Malign	
Adenokarsinom	11 (50,0)
Skvamöz hücreli karsinom	2 (9,1)
Küçük hücreli karsinom	1 (4,5)
Karsinoid tümör	0 (0)
Büyük hücreli karsinom	0 (0)
Metastaz	8 (36,4)

4.4 Diğer bulgular

Soliter ve multipl nodüllerin izlem sürelerine göre dağılımı incelendiğinde SPN'si olan 1 hastanın (%3,1) 3-6 ay arası, 7 hastanın (%21,9) 6-12 ay arası, 16 hastanın (%50) 12-36 ay arası, 8 hastanın (%25) 36 aydan fazla izlendiği ; MPN'si olan 4 hastanın (%4,9) 3-6 ay arası, 16 hastanın (%19,8) 6-12 ay arası, 31 hastanın (%38,3) 12-36 ay arası, 30 hastanın (%37) ise 36 aydan fazla izlendiği görüldü. Soliter ve multipl nodüllerin izlem sürelerine göre dağılımı Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Soliter ve multipl nodüllerin izlem süresine göre dağılımı

Takip Süresi	Soliter (n:32)	Multipl (n:81)	p değeri
3-6 ay	1 (3,1)	4 (4,9)	0,579
6-12 ay	7 (21,9)	16 (19,8)	
12-36 ay	16 (50)	31 (38,3)	
>36 ay	8 (25)	30 (37)	

Çalışmadaki cerrahi kararı alınan 118 SPN ve MPN hastasının postoperatif komplikasyonları Tablo 25’da gösterilmiştir. Toplamda 5 hastada (%4,2) komplikasyon geliştiği görüldü. 3 hastada (%60) pnömotoraks, 2 hastada (%40) postoperatif dönemde hava kaçağı izlendi. Cerrahi yapılan hiçbir hastada enfeksiyon ya da kanama izlenmedi.

Tablo 25. Cerrahi yapılan hasta grubunda görülen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Toplam (n:5)
Pnömotoraks	3 (60)
Hava kaçağı	2 (40)
Kanama	0 (0)
Enfeksiyon	0 (0)

5. TARTIŞMA

SPN'ler toraks görüntülemelerinde oldukça sık görülen lezyonlardır. Günümüzde toraks BT'nin yaygın kullanımı ile birlikte pulmoner nodüllerin görülme sıklığı daha da artmıştır.[71] Akciğer grafilerinin %0,09-7'sinde SPN'lere rastlanmaktadır. Toraks BT ile yapılan akciğer kanseri tarama çalışmalarını değerlendiren bir derlemede SPN prevalansı %8-51, malignite oranı ise %1,1-12 arasında bildirilmiştir.[3] Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 150.000 yeni SPN olgusunun saptandığı bildirilmektedir.[3,39] Nodül etyolojisi toplumsal özelliklere ve çalışma yöntemlerine göre farklılıklar göstermekle birlikte büyük bir kısmı benign nedenlere bağlıdır. [3,39,72,73] Kanadada akciğer kanserinin erken tanısı için yapılan geniş çaplı bir çalışmada bulunan 12029 nodülün sadece 144 tanesi (%1) malign tanı almıştır.[12] Yapılan çalışmalarda hastanın yaşı, sigara alışkanlığı ve başka organ kanseri varlığı hastaya ait en önemli klinik risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. [12,36,37]

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları-Göğüs Cerrahisi konseyinde 2011-2021 yılları arasında değerlendirilen 576 hastanın konsey notları, klinik bulguları, radyolojik bulguları ve patoloji sonuçları taranmıştır. 334 hasta izlemiden çıkmaları, takip BT'lerinin olmaması, radyoloji raporlarına ve patoloji sonuçlarına ulaşamaması nedeniyle çalışmadan dışlanmış geriye kalan 113 SPN'si olan ve 129 MPN'si olan hasta çalışmaya alınmıştır. Bu bir tarama çalışması olmayıp konsey raporları, hastalara ait bulgular ve sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir. Sonuç olarak 61'i (%73,4) soliter, 22'si (%26,5) multipl olmak üzere 83 (%34,2) hastada histopatolojik olarak malignite saptanmıştır.

ACCP'nin malignite açısından yüksek risk kriterleri; ileri yaş, yoğun sigara maruziyeti, büyük nodül çapı, düzensiz veya spiküle kontür ve üst lob lokalizasyonudur. [10]

Malignite olasılığı 50 yaşın üzerinde yaklaşık 2 kat artmaktadır.[12,74] Bir başka çalışmada yaşla birlikte BT'de senil değişiklikler yanında nodül saptama olasılığının arttığı gösterilmiştir. Nodül saptanma sıklığı 39 yaş altında yaklaşık %3 iken 60 yaşından itibaren ise %50'den fazla olmaktadır.[75] Bu çalışmada ise soliter ve multipl nodülü olan hastaların ortalama yaşları benzer bulunmakla birlikte doku tanısına yönlendirilen hastalar içinde malign patolojik tanı alan hastaların, benign patolojik tanı alan hastalara göre daha ileri yaşta olduğu görülmüştür. Malign patolojik tanı alan hastaların ortalama yaşı $63,8 \pm 8,6$ iken, benign patolojik tanı alan hastaların ortalama yaşı $60,2 \pm 11,4$ 'tür. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Sigara malignite için bir diğer önemli risk faktörüdür. Malignite açısından LR değeri sigara içmeyenlerde 0,19, içip-bırakanlarda 0,92 ve aktif içicilerde 2,27 olarak ölçülmüştür.[36] Her paket-yıl sigara kullanımı ile malignite riski %2 oranında artmaktadır.[39] Bu çalışmada malign veya benign histopatolojik tanı alan hastaların sigara içme durumu ve paket-yıl miktarları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun çalışmadaki hasta sayısının az olması, çalışmanın sadece konseyde değerlendirilen belirli bir hasta grubunu içeren retrospektif bir inceleme olması ve sadece şüpheli görülen nodüllerin doku tanısına yönlendirilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Pulmoner nodülü olan hastalarda ek olarak KOAH hastalığı veya BT’de amfizem varlığının malignite riskini artırdığı düşünülmektedir. [76] Yapılan bir meta-analizde amfizem ile akciğer kanseri arasında, sigara öyküsü ve havayolu kısıtlanmasından bağımsız olarak ilişki saptanmıştır.[10,77] Maldonado ve arkadaşları ise yaptıkları vaka kontrol çalışmasında amfizem ve akciğer kanseri arasında ilişki bulamamışlardır.[78] Bu çalışmada soliter nodülü olan 26 hastanın (%22,8) , multipl nodülü olan 13 hastanın (%10,1) ek olarak KOAH hastalığı, soliter nodülü olan 43 hastanın (%37,7) multipl nodülü olan 33 hastanın (%25,6) ek olarak BT’sinde amfizem bulunmaktadır. KOAH tanısı olan hastaların olmayanlara göre 3,4 kat daha fazla konseyde malign tanı alma olasılığı bulunmuştur. (p=0,001) BT’de amfizem varlığı açısından ise malign ya da benign histopatolojik tanı alan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,430)

Enfeksiyöz granülomlar SPN’nin en sık benign nedenlerinden biridir. Enfeksiyöz granülomlar benign nodüllerin yaklaşık %80’ini oluşturmaktadır. [9,12,79] Enfeksiyöz nedenlerden en sık mikobakteriler ve bazı mantarlar SPN şeklinde ortaya çıkarlar. İmmüsupresyonu olan bireylerde de enfeksiyon görülme sıklığı fazladır.[26] Bu çalışmada da tüm çalışma grubunda 27 hastada immüsupresyon bulunmaktadır. Doku tanısına yönlendirilen 10 hastanın 9’u (%90) benign patolojik tanı alınmıştır. (p=<0,001) Tek değişkenli regresyon analizinde ise immüsupresyonu olmayan hastaların immüsupresyonu olanlara göre 19,2 kat daha fazla malign histopatolojik tanı alma olasılığı bulunmuştur. Bu sonuçların, immüsupresyonun bireylerde enfeksiyona yatkınlığı artırması ve enfeksiyöz granülomların benign SPN şeklinde ortaya çıkması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Malign SPN’lerin yaklaşık %70’i üst lob lokalizasyonu gösterirken, benign SPN’ler üst ve alt loblarda eşit dağılım göstermektedir. [12,79] Annette ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada malign nodüllerde üst lob predominansının olduğu görülmüştür.[79] Bu durumun sigara içen

bireylerde üst loblarda ventilasyon oranının daha yüksek olması ile ilişkili olarak inhale karsinojenlere daha fazla maruz kalınması ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada ise nodül lokalizasyonu ile malign ya da benign histopatolojik tanı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($p=0,833$)

Nodül boyutu büyüdükçe malignite olasılığının arttığı düşünülmektedir ve nodül çapındaki her 1 cm artışın maligniteyi %13 oranında artırdığı bildirilmiştir.[41] Benign SPN'lerin %80'inden fazlası 2 cm'den küçüktür.[8] Nodül boyutu ve malignite bağlantısının araştırıldığı bir çalışmada 5 mm'den küçük SPN'lerde %1, 5-10 mm olanlarda %6-28 ve 2 cm'den büyük olanlarda %63-82 oranında malignite izlenmiştir.[7] Bu çalışmada da Toraks konseyinde değerlendirilen nodüller içinde nodül çapı 8,5 mm'den büyük olan nodüllerin, çapı 8,5 mm'den küçük olanlara göre 15,9 kat daha fazla konseyde malign ön tanı alma olasılığı bulunarak doku tanısına yönlendirilme kararı alındığı görülmüştür. ($p<0.001$) İzlem yapılan SPN'lerin nodül çapı ortalama $8,4\pm 2,9$, doku tanısına yönlendirilen SPN'lerin nodül çapı ortalama $15,9\pm 6,0$ 'dır. ($p<0.001$) Buna rağmen doku tanısına yönlendirilen nodüller içerisinde benign ve malign histopatolojik tanı alınan nodüller birbiriyle karşılaştırıldığında nodül çapı açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır. Bu durumun, Toraks konseyinde büyük oranda nodül çapı büyük olan nodüllerin doku tanısına yönlendirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Spiküle ve düzensiz sınırlı nodüllerde malignansi olasılığı, düzgün sınırlı nodüllere göre yüksektir. Nodülün spikülasyon özelliğinin malignite için pozitif prediktif değeri %88-94 arasındadır.[80,81] Düzgün kenarlı nodüller genel olarak benign olarak düşünülmeyle beraber, malign nodüllerin %21'inin de düzgün kenarlı olduğu görülmüştür. [81,82] Nodül sınırlarının lobülasyon göstermesi maligniteyi düşündürür ancak benign nodüllerin de %25'inde lobülasyon görülebilmektedir.[8] Düzensiz kenarlı SPN'lerin %83'ünün malign olduğu, spiküler uzantılı nodüllerin de %90'dan fazla olasılıkla malign olduğu bildirilmekle birlikte spiküler uzantılar benign nodüllerin %10'unda görülebilir.[81,82] Bu çalışmada spiküle, lobüle ve düzensiz kenar özelliği gösteren nodüllerin düzgün kenarlı nodüllere göre 11,6 kat konseyde malign ön tanı alma olasılığı bulunmuştur. ($p<0.001$) Ancak doku tanısına yönlendirilen nodüllerde nodülün benign veya malign tanı almasıyla kenar özelliği arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($p=0,660$) Doku tanısına yönlendirilen SPN'ler arasında spiküle kenarlı 14 nodülden 11'i (%78,5), lobüle kenarlı 11 nodülden 8'i (%72,7), düzensiz kenarlı 46 nodülden 36'sı (%78,2) malign tanı almıştır. Düzgün kenarlı 10 nodülden de 6 tanesi (%60) malign tanı

almıştır. Bu durum, nodülün kenar özelliğinin nodülün patolojik tanısına yönelik fikir vermekle beraber arada her zaman net bir ilişki kurulmasının mümkün olmadığını düşündürmektedir.

Kısmi solid nodüllerde solid içeriğin artması malignite riskini artırmaktadır.[12] Yapılan bir çalışmada solid nodüllerde malignite olasılığı %7, saf buzlu cam nodüllerde %18 ve kısmi solid nodüllerde ise %63 olarak bulunmuştur.[84] Subsolid lezyonlar içinde kısmi solid lezyonların malignite oranı en yüksektir.[85] Bu çalışmada kısmi solid yoğunluktaki nodüllerin solid ve saf buzlu cam nodüllere göre konseyde 2,5 kat daha fazla malign ön tanı alma olasılığı bulunduğu ve doku tanısına yönlendirildiği görülmüştür. ($p=0,033$) Buna rağmen nodüllerin patolojik tanısı ile nodül yoğunlukları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p=0,741$)

Kalsifikasyon varlığı sıklıkla SPN'nin benign olduğuna işaret etmektedir. Diffüz, laminer, santral ve “popcorn” kalsifikasyonlar genellikle benign nodüllerde görülen kalsifikasyon tipleridir. Ancak yapılan çalışmalarda benign nodüllerin de %38-63'ünün kalsifikasyon içermediği görülmüştür.[32,85,25] Bu çalışmada kalsifikasyon varlığı ve kalsifikasyon paternleri ile hastaların patolojik tanıları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p=0,08$) Bu durumun çalışmanın geniş çaplı bir tarama çalışması olmaması, seçilmiş az sayıda hasta grubunda yapılan retrospektif bir inceleme olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

PET, SPN'lerin malign ya da benign tanısında yüksek etkinliğe sahip bir yöntemdir. [86,87] Gould ve arkadaşlarının yaptıkları meta-analiz çalışmalarında, PET'in duyarlılığı ve özgüllüğünü malign nodüller için sırasıyla %96.8 ve %77.8 olarak ölçülmüştür.[88] Düşük glukoz afiniteli tümörler ve hiperglisemi varlığı yanlış negatif sonuçlara neden olurken, aktif makrofaj içeren enfeksiyonlar ve inflamasyonlar yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Dewan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pozitif PET'in malignite açısından yüksek LR ve pCa değerlerini işaret ettiğini göstermişlerdir. [87] Bu çalışmada doku tanısına yönlendirilen 113 hastaya (%87,8) PET çekildiği, izlem yapılan hastaların 15'inde (%4,9), doku tanısına yönlendirilen hastaların ise 81'inde (%69,2) FDG tutulumu olduğu görülmüştür. ($p< 0,001$) Doku tanısına yönlendirilen hastaların ortalama SUV-max (2,8) değerinin, izlem yapılanların hastaların ortalama SUV-max (1,4) değerinin iki katı kadar olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p=0,010$) PET çekilen hastalarda, konseyin doku tanısı kararı almasında SUV-max değeri için cut-off değer 1,45 olarak bulunmuştur. (AUC=0,711 ve $p=0,010$, Duyarlılık %87,7 ve Özgüllük %53,3). Çalışmamızda SUV-max değeri 1,45'den büyük olan nodüllerin SUV-max değeri 1,45'den küçük olan nodüllere göre

8,1 kat daha fazla konsey tarafından doku tanısına yönlendirilme kararı alındığı görülmüştür.($p=0,010$) Benign ve malign lezyonları birbirinden ayıran optimal eşik SUV-max değeri genellikle 2,5 olarak kabul edilmektedir.[10] Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada malignite için eşik SUV-max değerini 2 olarak bulmuşlardır.[89] Bu çalışmada ise nodüllerin doku tanısına yönlendirilmesi için ortalama sınır değerin 1,45 olarak bulunması konseyin, düşük glukoz afiniteli tümörleri ve 8 mm'den küçük nodüllerde PET duyarlılığının düşük olmasını göz önünde bulundurmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Başka organ kanseri öyküsü varlığında SPN için malignite riski artmaktadır.[10,41] Bu çalışmada tüm çalışma grubunda 78 hastada (%32,1) ek bir malignite bulunmaktadır. Konsey tarafından ek malignitesi olan hastaların ek malignitesi olmayan hastalara göre 1,9 kat daha fazla malign ön tanı alma olasılığı bulunmuştur. ($p=0,023$) Bilinen ek malignitesi olan bir hastada tespit edilen SPN'nin primer akciğer kanseri olma olasılığı metastaz olma olasılığından fazladır.[90] Sortini ve arkadaşları bilinen ekstratorasik malignitesi olan hastalarda tespit edilen SPN'lerin % 42'sinin metastatik hastalık, % 32'sinin akciğer kanseri ve % 27'sinin benign patoloji olduğunu bildirmişlerdir.[91] Bu çalışmada da Sortini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer olarak eşlik eden malignitesi olan hastalarda metastaz oranı primer akciğer kanserinden daha yüksek bulunmuştur.

Soliter nodül grubunda, ek malignitesi olan 37 hastanın 21'inin (%56,7) patolojik tanısı malign olup, bunlardan 12'si (%57,1) metastaz, 9'u (% 42,9) primer akciğer kanseridir. Multipl nodül grubunda ek malignitesi olan 41 hastanın 14'ünün (%34,1) patolojik tanısı malign olup, bunlardan 8'i (%57,1) metastaz, 6'sı (% 42,9) primer akciğer kanseridir.

Enfeksiyöz granülomlar ve hamartomlar SPN'nin en sık benign nedenlerini oluşturmaktadır. Enfeksiyöz granülomlar benign nodüllerin yaklaşık %80'ini, hamartomlar %10'unu, vasküler, granümatöz ve diğer inflamatuvar patolojiler ise geri kalanını oluşturur. [9,26,91] Bu çalışmada benign histopatolojik tanı alan nodüller arasında granümatöz patolojiler daha sık saptanmıştır. Soliter nodül grubunda 20 hastanın 12'sinde (%60), multipl nodül grubunda 26 hastanın 12'sinde (%46,2) patolojik tanı granümatöz enflamasyon ile uyumlu bulunmuştur. Bu durumun ülkemizde tüberküloz gibi granümatöz patolojilere neden olan hastalıkların sık görülmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Gould ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre primer akciğer kanserleri içinde en sık adenokarsinom(%50), 2. sıklıkta skuamöz hücreli karsinom(%20-25) SPN şeklinde ortaya

çıkılmaktadır.[10] Bu çalışmada da primer akciğer kanserleri içinde adenokarsinom 1. sırada, skuamöz hücreli karsinom 2. sırada görülmüştür. Soliter nodül grubunda malign patolojik tanısı olan hastaların %54,1'i adenokanser, %13,1'i skuamöz hücreli kanser; multipl nodül grubunda malign patolojik tanısı olan hastaların %50'si adenokanser %9,1'i skuamöz hücreli kanser tanısı almıştır.

Yüksek malignite olasılığı olan nodüllerde cerrahi rezeksiyon endikasyonu bulunmaktadır. Cerrahi, VATS ve torakotomi yöntemi kullanılarak yapılabilir. Torakotomi ile VATS'ın karşılaştırıldığı bir çalışmada ikisi arasında tanısal açıdan fark bulunmamıştır.[8] Yapılan bir çalışmada VATS'ın morbidite oranı %9.6 ve mortalite oranı %0.5 olarak bildirilmiştir.[92] Bu çalışmada cerrahi yapılan 118 hastadan sadece 5'inde (%4,2) (3 hastada pnömotoraks, 2 hasta hava kaçağı) komplikasyon izlenmiştir. Cerrahi yapılan hiçbir hastada mortalite görülmemiştir. Komplikasyon oranının %5'in altında olması nedeniyle cerrahi yöntemin morbidite ve mortalite açısından güvenilir olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın tek merkezli olması, çalışmadaki hasta sayısının fazla olmaması, sadece Toraks konseyinde değerlendirilen hastaların olduğu seçilmiş hasta grubunda çalışılmış olması, izlem sürelerinin genellikle hastaya bağlı olarak değişmesi ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastalara ait bazı verilere ulaşılamaması çalışmanın ana kısıtlılıklardır. Literatürde kabul edilen bazı malignite risk faktörlerinin bizim çalışmamızda anlamlı bulunmamasının nedeni çalışmamızın tarama çalışması olmaması, hastaların klinik ve radyolojik özellikleri ile konsey kararlarının incelendiği retrospektif bir çalışma olması nedeniyle olabilir.

Toraks konseyinde tartışılan hastalar sıklıkla komorbiditeleri fazla ve tanı-tedavide multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hasta grubudur. Hastaların bazılarında takip verilerinde eksiklikler dikkati çekmiştir. Dış merkezde cerrahi yapılan veya izleme dış merkezde devam eden hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların tüm izlem sonuçlarının daha düzenli bir şekilde kaydedilmesi, dış merkezde çekilen BT,PET sonuçları ve patoloji sonuçlarının da kaydedilip saklanabilmesi amacıyla uygun bir alt yapı oluşturulması, sonuçların ve Toraks konseyinin kararlarının daha başarılı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

Pulmoner nodüllerin değerlendirildiği toraks konseyinde Göğüs hastalıkları ve Göğüs cerrahisine ek olarak Radyoloji, Patoloji ve Nükleer Tıp branşlarından hekimlerin de bulunmasının nodüllerin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini, malign ve benign

nodüllerin ayrımının daha doğru yapılabilmesini mümkün kılacağı düşünülmektedir. Ayrıca Toraks konseylerinde tartışılan riskli ve komorbiditesi yüksek hastalara en uygun yaklaşımı belirlemek için farklı risk modelleri oluşturulabilir.



6. SONUÇ

Pulmoner nodüller, malign ya da benign birçok nedenle olabilmekle beraber akciğer kanserinin erken evre radyolojik bulgusu olma olasılığı taşıması nedeni ile büyük klinik öneme sahiptir. Bu nedenle pulmoner nodülü olan hastaların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada; nodül çapının 8,5 mm'den büyük olması, nodülün soliter olması, kısmi solid yoğunlukta olması, eşlik eden malignite varlığı, nodülün spiküle, lobüle ve düzensiz kenar özelliği göstermesi konseyde malign ön tanı alma açısından prediktif değeri olan parametreler olarak saptanmıştır. Ayrıca PET çekilen hastalarda malign ön tanı almada SUV-max cut-off değeri 1,45 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda doku tanısına yönlendirilen hastalarda, ileri yaş ve ek olarak KOAH varlığı ile malign histopatolojik tanı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Literatürde kabul edilen bazı malignite risk faktörlerinin bizim çalışmamızda anlamlı bulunmamasının nedeni; çalışmamızın tarama çalışması olmaması, hastaların klinik ve radyolojik özellikleri ile konsey kararlarının incelendiği retrospektif bir çalışma olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Hastaların anamnez ve izlem notlarının daha düzenli bir şekilde kaydedilmesinin, dış merkezde çekilen BT, PET-BT sonuçları ile patoloji sonuçlarının da kaydedilip saklanabilmesi amacıyla uygun bir alt yapı oluşturulmasının, toraks konseyinde multidisipliner yaklaşımı güçlendirmek adına Göğüs hastalıkları ve Göğüs cerrahisine ek olarak Radyoloji, Patoloji ve Nükleer Tıp branşlarından hekimlerin de bulunmasının hem hastaların hem de geriye dönük konsey sonuçlarının daha doğru değerlendirilmesine olanak sağlayacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127: 2375–2390.
2. Tang AWK, Moss HA, Robertson RJH. The solitary pulmonary nodule. *Eur J Radiol*. 2003;45: 69–77.
3. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. *Chest*. 2013;143: 840–846.
4. Talapatra K, Panda S, Goyle S, Bhadra K, Mistry R. Superior vena cava syndrome: A radiation oncologist's perspective. *J Cancer Res Ther*. 2016;12: 515–519.
5. BTS Guidelines for the Investigation and Management of Pulmonary Nodules. 2015.
6. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Rossi I, Viswanathan C, Bruzzi JF, et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics*. 2014;34: 1658–1679.
7. Khan AN, Al-Jahdali HH, Irion KL, Arabi M, Koteyar SS. Solitary pulmonary nodule: A diagnostic algorithm in the light of current imaging technique. *Avicenna Journal of Medicine*. 2011. pp. 39–51. doi:10.4103/2231-0770.90915
8. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics*. 2000;20: 43–58.
9. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*. 2003;348: 2535–2542.
10. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, 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: e93S–e120S.
11. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*. 1997;157: 849–855.
12. 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: 910–919.
13. de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, Alcaide AB, Campo A, Seijo LM, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest*. 2007;132: 1932–1938.
14. Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Tazelaar HD, et al. Five-

- year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology*. 2007;242: 555–562.
15. Lillington GA. Management of solitary pulmonary nodules. How to decide when resection is required. *Postgrad Med*. 1997;101: 145–150.
 16. Webb. *Thoracic Imaging: Pulmonary and Cardiovascular Radiology*.
 17. Mehta HJ, Ravenel JG, Shaftman SR, Tanner NT, Paoletti L, Taylor KK, et al. The utility of nodule volume in the context of malignancy prediction for small pulmonary nodules. *Chest*. 2014;145: 464–472.
 18. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJM, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187: 848–854.
 19. de Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology*. 2012;265: 611–616.
 20. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017. pp. 228–243. doi:10.1148/radiol.2017161659
 21. van Riel SJ, Sánchez CI, Bankier AA, Naidich DP, Verschakelen J, Scholten ET, et al. Observer Variability for Classification of Pulmonary Nodules on Low-Dose CT Images and Its Effect on Nodule Management. *Radiology*. 2015;277: 863–871.
 22. Balekian AA, Silvestri GA, Simkovich SM, Mestaz PJ, Sanders GD, Daniel J, et al. Accuracy of clinicians and models for estimating the probability that a pulmonary nodule is malignant. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10: 629–635.
 23. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015;70 Suppl 2: ii1–ii54.
 24. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, Liang M, Liu Y, Xu DM, et al. CT Screening for Lung Cancer: Nonsolid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. *Radiology*. 2015;277: 555–564.
 25. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD, American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2003;123: 89S–96S.
 26. Gribetz AR, Damsker B, Bottone EJ, Kirschner PA, Teirstein AS. Solitary pulmonary nodules due to nontuberculous mycobacterial infection. *Am J Med*. 1981;70: 39–43.
 27. Leoung G, Mills J. *Opportunistic Infections in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome*. CRC Press; 2020.
 28. Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW, Leo FP, Hamper UM, Fishman EK, et al.

- Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology*. 1986. pp. 313–317.
doi:10.1148/radiology.160.2.3726106
29. Gjevre JA, Myers JL, Prakash UB. Pulmonary hamartomas. *Mayo Clin Proc*. 1996;71: 14–20.
 30. Website. Available: Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's disease Update 30 April 2014. Erişim Tarihi 15/07/2014 URL: <http://www.uptodate.com>
 31. Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics*. 2001;21: 403–417.
 32. Leef JL 3rd, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am*. 2002;40: 123–43, ix.
 33. Walker CM, Chung JH. *Muller's Imaging of the Chest E-Book: Expert Radiology Series*. Elsevier Health Sciences; 2018.
 34. Goodsitt MM, Chan H-P, Way TW, Schipper MJ, Larson SC, Christodoulou EG. Quantitative CT of lung nodules: dependence of calibration on patient body size, anatomic region, and calibration nodule size for single- and dual-energy techniques. *Med Phys*. 2009;36: 3107–3121.
 35. Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT--preliminary experience. *Radiology*. 1999;212: 561–566.
 36. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. *Radiology*. 1993;186: 415–422.
 37. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Fishman EK, Braverman RM, Zerhouni EA. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology*. 1986;160: 307–312.
 38. Chien B-C, Hong T-P, Ali M. Next-Generation Applied Intelligence: 22nd International Conference on Industrial Engineering and Other Applications of Applied Intelligent Systems, IEA/AIE 2009, Tainan, Taiwan, June 24–27, 2009. *Proceedings*. Springer; 2009.
 39. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, Trastek VF, Aughenbaugh GL, Ilstrup DM, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc*. 1999;74: 319–329.
 40. Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. *Radiology*. 2000;217: 257–261.
 41. Hanley KS, Rubins JB. Classifying solitary pulmonary nodules. New imaging methods to distinguish malignant, benign lesions. *Postgrad Med*. 2003;114: 29–35; quiz 16.
 42. Ooi GC, Khong PL, Yau YY. Advances in imaging of the solitary pulmonary nodule. *Hong Kong Med J*. 2004;10: 107–116.

43. Zwirer CV, Vedal S, Miller RR, Müller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1991;179: 469–476.
44. Woodring JH, Fried AM, Chuang VP. Solitary cavities of the lung: diagnostic implications of cavity wall thickness. *AJR Am J Roentgenol*. 1980;135: 1269–1271.
45. Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo FP, Khouri NF, Stitik FP. CT of the solitary pulmonary nodule. *AJR Am J Roentgenol*. 1980;135: 1–13.
46. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, Naidich DP, Sagel SS, Proto AV, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology*. 1986;160: 319–327.
47. Swensen SJ, Yamashita K, McCollough CH, Viggiano RW, Midthun DE, Patz EF Jr, et al. Lung nodules: dual-kilovolt peak analysis with CT--multicenter study. *Radiology*. 2000;214: 81–85.
48. Swensen SJ. Functional CT: lung nodule evaluation. *Radiographics*. 2000;20: 1178–1181.
49. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168: 325–328.
50. Lee KS, Han J, Chung MP, Jeong YJ. *Radiology Illustrated: Chest Radiology*. Springer Science & Business Media; 2013.
51. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, Hartman TE, Swensen SJ, Lowe VJ. Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187: 1361–1367.
52. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med*. 1996;37: 943–948.
53. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, 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: 1332–1341.
54. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res*. 2009;15: 5626–5645.
55. Shin KE, Lee KS, Yi CA, Chung MJ, Shin M-H, Choi Y-H. Subcentimeter lung nodules stable for 2 years at LDCT: long-term follow-up using volumetry. *Respirology*. 2014;19: 921–928.
56. Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. *Eur Radiol*. 1996;6: 596–606.
57. 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: 873–882.

58. Hwang I-P, Park CM, Park SJ, Lee SM, McAdams HP, Jeon YK, et al. Persistent Pure Ground-Glass Nodules Larger Than 5 mm: Differentiation of Invasive Pulmonary Adenocarcinomas From Preinvasive Lesions or Minimally Invasive Adenocarcinomas Using Texture Analysis. *Invest Radiol.* 2015;50: 798–804.
59. Xiang W, Xing Y, Jiang S, Chen G, Mao H, Labh K, et al. Morphological factors differentiating between early lung adenocarcinomas appearing as pure ground-glass nodules measuring ≤ 10 mm on thin-section computed tomography. *Cancer Imaging.* 2014;14: 33.
60. Lee JH, Park CM, Lee SM, Kim H, McAdams HP, Goo JM. Persistent pulmonary subsolid nodules with solid portions of 5 mm or smaller: Their natural course and predictors of interval growth. *Eur Radiol.* 2016;26: 1529–1537.
61. Cohen JG, Reymond E, Medici M, Lederlin M, Lantuejoul S, Laurent F, et al. CT-texture analysis of subsolid nodules for differentiating invasive from in-situ and minimally invasive lung adenocarcinoma subtypes. *Diagn Interv Imaging.* 2018;99: 291–299.
62. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol.* 2000;73: 1252–1259.
63. Grgic A, Yüksel Y, Gröschel A, Schäfers H-J, Sybrecht GW, Kirsch C-M, et al. Risk stratification of solitary pulmonary nodules by means of PET using (18)F-fluorodeoxyglucose and SUV quantification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37: 1087–1094.
64. Casali C, Cucca M, Rossi G, Barbieri F, Iacuzio L, Bagni B, et al. The variation of prognostic significance of Maximum Standardized Uptake Value of [18F]-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography in different histological subtypes and pathological stages of surgically resected Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Lung Cancer.* 2010;69: 187–193.
65. Maeda R, Isowa N, Onuma H, Miura H, Harada T, Touge H, et al. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography to predict the Noguchi classification and invasiveness in clinical stage IA adenocarcinoma measuring 2 cm or less in size. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9: 70–73.
66. Okada M, Tauchi S, Iwanaga K, Mimura T, Kitamura Y, Watanabe H, et al. Associations among bronchioloalveolar carcinoma components, positron emission tomographic and computed tomographic findings, and malignant behavior in small lung adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133: 1448–1454.
67. Arslan S, Yilmaz A, Bayramgürler B, Uzman O, Nver E, Akkaya E. CT- guided transthoracic fine needle aspiration of pulmonary lesions: accuracy and complications in 294 patients. *Med Sci Monit.* 2002;8: CR493–7.
68. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, Yoo HH, Schwartz LH, Panicek DM. Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. *Radiology.* 1999;213: 277–282.

69. Jiménez MF, Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. Prospective study on video-assisted thoracoscopic surgery in the resection of pulmonary nodules: 209 cases from the Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19: 562–565.
70. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Mezzetti M. Videothoracoscopy versus thoracotomy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg.* 1995;59: 868–70; discussion 870–1.
71. Alpert JB, Ko JP. Management of Incidental Lung Nodules: Current Strategy and Rationale. *Radiol Clin North Am.* 2018;56: 339–351.
72. Ost D, Fein A. Management strategies for the solitary pulmonary nodule. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10: 272–278.
73. Rubins JB, Rubins HB. Temporal trends in the prevalence of malignancy in resected solitary pulmonary lesions. *Chest.* 1996;109: 100–103.
74. Yonemori K, Tateishi U, Uno H, Yonemori Y, Tsuta K, Takeuchi M, et al. Development and validation of diagnostic prediction model for solitary pulmonary nodules. *Respirology.* 2007;12: 856–862.
75. Trunk G, Gracey DR, Byrd RB. The management and evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest.* 1974;66: 236–239.
76. Neifeld JP, Michaelis LL, Doppman JL. Suspected pulmonary metastases: correlation of chest x-ray, whole lung tomograms, and operative findings. *Cancer.* 1977;39: 383–387.
77. Smith BM, Pinto L, Ezer N, Sverzellati N, Muro S, Schwartzman K. Emphysema detected on computed tomography and risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2012;77: 58–63.
78. Maldonado F, Bartholmai BJ, Swensen SJ, Midthun DE, Decker PA, Jett JR. Are airflow obstruction and radiographic evidence of emphysema risk factors for lung cancer? A nested case-control study using quantitative emphysema analysis. *Chest.* 2010;138: 1295–1302.
79. Swensen SJ. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Archives of Internal Medicine.* 1997. pp. 849–855. doi:10.1001/archinte.157.8.849
80. Seemann MD, Seemann O, Luboldt W, Bonél H, Sittek H, Dienemann H, et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer.* 2000;29: 105–124.
81. Furuya K, Murayama S, Soeda H, Murakami J, Ichinose Y, Yabuuchi H, et al. New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT. *Acta radiol.* 1999;40: 496–504.
82. Hartman TE. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am.* 2005;43: 459–65, vii.

83. Hodnett PA, Ko JP. Evaluation and management of indeterminate pulmonary nodules. *Radiol Clin North Am.* 2012;50: 895–914.
84. Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. *Radiology.* 2007;245: 267–275.
85. Truong MT, Sabloff BS, Ko JP. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. *Thorac Surg Clin.* 2010;20: 9–23.
86. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA.* 2001;285: 914–924.
87. Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, Phalen JJ, Frick MP. Diagnostic Efficacy of PET-FDG Imaging in Solitary Pulmonary Nodules. *Chest.* 1993. pp. 997–1002. doi:10.1378/chest.104.4.997
88. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer.* 2004;45: 19–27.
89. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med.* 2007;48: 214–220.
90. Davis SD. CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. *Radiology.* 1991;180: 1–12.
91. Sortini A, Carcoforo P, Ascanelli S, Sortini D, Pozza E. Significance of a single pulmonary nodule in patients with previous history of malignancy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20: 1101–1105.
92. Mahesh B, Forrester-Wood C, Yunus A, Ahsan R, Amer K, Morgan A, et al. Value of wide-margin wedge resection for solitary pulmonary nodule: a single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26: 474–479.

8. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAM FORMU

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ				
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
Sayın Doç.Dr. Begüm Ergan				
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.				
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.				
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ			
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR			
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58			
E-POSTA	0 232 412 22 43			
	goaek@deu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6286-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☒ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Konseyinde Son 10 Yılda Değerlendirilen Tekli Ve Çoklu Pulmoner Nodüllerin İzlem Sonuçları, Malignite Oranları Ve Malignite Belirleyicileri		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr. Begüm Ergan Göğüs hastalıkları A.D.		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐