

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TÜRKİYE'DE PULMONER NODÜL TAKİBİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Betül AKSU

TRABZON-2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TÜRKİYE’DE PULMONER NODÜL TAKİBİ

MONITORIZATION of PULMONARY NODULES in
TURKEY (MONITUR)

Uzmanlık Tezi

Dr. Betül AKSU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tefvık ÖZLÜ

TRABZON-2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmayı değerli bilgi ve katkıları ile yöneten başta tez danışmanım Prof. Dr. Tevfik Özlü hocam olmak üzere, ihtisas eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübeleriyle eğitimimde çok büyük emekleri bulunan, birlikte çalışma şansı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Yılmaz Bülbül'e, Prof. Dr. Funda Öztuna'ya, Doç. Dr. Mehtap Pehlivanlar Küçük'e, Öğr. Üyesi Dr. Olcay Ayçiçek'e ve Uzm. Dr. A. Oğuzhan Küçük'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım ve ikinci ailem olarak hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve sağlık personeline;

En değerli varlıklarım, maddi ve manevi desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Fitnet Aksu'ya ve her zaman en büyük destekçim olan canım babam Süleyman Aksu'ya, her konuda yanımda olan ve beni destekleyen abim Uzm. Dt. Burak Aksu'ya ve tanıştığımız günden beri kardeşim olarak gördüğüm Öğr. Üyesi Dr. Seçkin Aksu'ya; uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanma süreci boyunca gösterdikleri hoşgörü ve tüm desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Dr. Betül Aksu

ÖZET

TÜRKİYE’DE PULMONER NODÜL TAKİBİ

Amaç: Çok merkezli yapılan çalışmamızda, Türkiye’de pulmoner nodüllerin takibinin nasıl yapıldığını ortaya koymak ve pulmoner nodül takiplerinde kılavuzlara uyumu değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, Türkiye’de çok merkezli, retrospektif bir çalışma olarak dizayn edildi. 18 yaş üstü, 01.01.2014 ve 31.12.2019 tarihleri arasında pulmoner nodül takibi yapılan, takipte en az iki toraks tomografisi olan veya tek toraks tomografisi olup histopatolojik tanısı mevcut olan 1316 hasta dahil edildi. Pulmoner nodül hastalarının demografik bilgileri, takip başlangıcındaki semptomları, komorbiditeleri, sigara maruziyetleri, aile öyküsünde akciğer ve akciğer dışı kanser durumları, toraks tomografi takip intervalleri, çekilen tomografi sayıları, nodül çapları, nodül özellikleri ve lokalizasyonları, tomografilerde nodül dışı radyolojik bulgular, ek görüntüleme ve tanısal işlem ihtiyaçları, PET/BT değerlendirmesi yapılmış olgularda nodül ve nodül dışı patolojik FDG tutulumu olup olmadığı, takipte istenen laboratuvar tetkikleri, patolojik sonuçlar kaydedildi. Çalışmaya hem tek hem de multiple nodülü olan hastalar dahil edildi. Nodül çapları için toraks tomografilerinde transvers kesitte ölçülen en uzun çap, multiple pulmoner nodüle sahip hastalarda ise nodül çapı için en büyük ve/veya malignite açısından en şüpheli görünümü olan nodül çapı dikkate alındı. Malign nodüller ile benign nodüller arasında yaş, cinsiyet, sigara tüketimi, takip süresi ve nodül çapı karşılaştırmaları yapıldı. Gruplara göre verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson kare, Yates düzeltmesi ve Fisher kesin testi kullanıldı. BT çapı için maligniteyi belirlemede ROC analizinden yararlanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ s.sapma, ortanca (min-mak) ve kategorik veriler için de frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p<0,05$ alındı.

Bulgular: 1316 hastanın %39,9'u kadın %60,1'i erkek, ortalama yaşı 57,63 idi. Ortalama takip süresi 20,21 ay, ortalama hekim vizit sayısı 4 olarak tespit edildi. Takipte en fazla 11 defa BT çekimi yapıldığı görüldü. 11 farklı zamanda elde edilen değerler incelendiğinde ortalama çap değeri 8,6 ile 14 mm arasında değişmekteydi. İlk çekilen BT ile son çekilen BT arasında geçen süre ortalama 606,3 gün iken, minimum geçen süre 2 gün ve maksimum geçen süre de 2101 gün olarak belirlendi. Rastlantısal pulmoner nodül nedeni ile takip edilen hastalarda ardışık iki BT arası ortalama fark genel olarak incelendiğinde 283,8 gün iken ortalama değer 195 gün olarak elde edildi. Ayrıca ardışık iki BT arasındaki süreler 2-2042 gün arasında değişmekte idi. Pulmoner nodüllerin en fazla görüldüğü lokalizasyon sağ akciğer olup ikinci en fazla görülen ise periferik lokalizasyon idi. PET/BT tetkikinin hastaların %30,9 (407)'una istendiği belirlendi. PET/BT istenen 407 vakada pulmoner nodüllerde patolojik FDG tutulumu görülen vaka oranı %51,1 (208) idi. Son durum verisi belirlenen hastalar içerisinde; tedavisiz takip edilenlerin oranı %41,3, takipten çıkartılanların oranı %32,8 ve tedavi verilen hastaların oranı ise %11,8 olarak bulundu. İleri yaş, erkek cinsiyet ve sigara kullanımı malignite ile ilişkili bulundu. Düzensiz, lobüle, spiküler kenar ve kaviter özellik malign nodüllerde daha yüksek oranda saptandı. Benign nodüllerde takip süresi 24 ay iken, malign nodüllerde 5,3 ay olarak tespit edildi. Malignite durumuna göre ortalama takip süreleri arasında fark bulundu ($p<0,001$). BT çapı malignite için bir risk faktörü olarak tespit edildi ($p<0,001$). İlk BT çapı için kesme değeri 10 mm alındığında duyarlılık %88,2, özgüllük %76,08, PPV %55,04 ve NPV değeri de %95,1 olarak bulundu.

Sonuç: Pulmoner nodül hastaları ile ilgili geniş çaplı veri sağlayan bu çalışmanın, ulusal kılavuz oluşturulmasına yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız rastlantısal pulmoner nodüllerin yönetiminde kılavuz uyumu hakkında bilgi sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner Nodül, Akciğer Kanseri, Fleischner

SUMMARY

MONITORIZATION of PULMONARY NODULES in TURKEY (MONITUR)

Objective: In our multicenter study, it was aimed to reveal how pulmonary nodules are followed in Turkey and to evaluate compliance with guidelines in pulmonary nodule follow-ups.

Materials and Methods: Our study was designed as a multicenter, retrospective study in Turkey. 1316 patients over 18 years of age, who were followed-up for pulmonary nodules between 01.01.2014 and 31.12.2019, had at least two thoracic tomography scans or had a single thoracic tomography and had a histopathological diagnosis were included. Demographic information of patients with pulmonary nodules, symptoms at the beginning of follow-up, comorbidities, smoking exposure, family history of lung and non-lung cancer, thoracic tomography follow-up intervals, number of tomography scans, nodule diameters, nodule characteristics and localizations, non-nodule radiological findings in tomography, additional imaging and diagnostic procedure needs, whether there was nodular and non-nodule pathological FDG uptake in cases with PET/CT evaluation, laboratory tests requested in the follow-up, and pathological results were recorded. Patients with both single and multiple nodules were included in the study. For nodule diameters, the longest diameter measured in the transverse section in thorax tomography, and the largest nodule diameter and/or the most suspicious appearance in terms of malignancy in patients with multiple pulmonary nodules were taken into consideration. Age, gender, cigarette consumption, follow-up time and nodule diameter were compared between malignant and benign nodules. The conformity of the data to the normal distribution according to the groups was examined with the Kolmogorov Smirnov test. Kruskal Wallis and Mann Whitney U tests were used to compare data that did not show normal distribution. Pearson chi-square, Yates correction and Fisher exact test were used to evaluate categorical data. ROC analysis was used to determine the malignancy for the CT diameter. Analysis results were presented as mean $\pm$ s. deviation, median (min-max) for quantitative data, and frequency (percent) for categorical data. Significance level was taken as $p < 0.05$.

Findings: Of the 1316 patients, %39.9 were female and %60.1 were male, mean age was 57.63 years. The mean follow-up period was 20.21 months, and the median number of physician visits was 4. During the follow-up, it was observed that CT scans were performed at most 11 times. When the values obtained at 11 different times were examined, the mean diameter value varied between 8.6 and 14 mm. The mean time between the first CT scan and the last CT scan was 606.3 days, while the minimum elapsed time was 2 days and the maximum elapsed time was 2101 days. When the mean difference between two consecutive CT scans in patients followed up for incidental pulmonary nodules was examined in general, it was 283.8 days, while the median value was 195 days. In addition, the intervals between two consecutive CTs ranged from 2 to 2042 days. The most common localization of pulmonary nodules was the right lung, and the second most common was peripheral localization. It was determined that PET/CT examination was requested in %30.9 (407) of the patients. The rate of cases with pathological FDG uptake in pulmonary nodules in 407 cases for which PET/CT was requested was %51.1 (208). Among the patients whose latest status data were determined; The rate of those who were followed up without treatment was %41.3, the rate of those who were excluded from the follow-up was %32.8 and the rate of the patients who were given treatment was %11.8. Advanced age, male gender, and smoking were associated with malignancy. Irregular, lobulated, spicular margin and cavitory features were detected at a higher rate in malignant nodules. While the follow-up period was 24 months in benign nodules, it was 5.3 months in malignant nodules. There was a difference between the median follow-up times according to the malignancy status ($p < 0.001$). CT diameter is a risk factor for malignancy ($p < 0.001$). When the cut-off value for the first CT diameter is taken as 10 mm, the sensitivity is 88.2%, the specificity is 76.08%, the PPV is 55.04%, and the NPV value is 95.1%.

Results: It is thought that this study, which provides large-scale data on patients with pulmonary nodules, can help create a national guideline. We plan our study to provide information about guideline compliance in the management of incidental pulmonary nodules.

Key words: Pulmonary Nodule, Lung Cancer, Fleischner

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1 Pulmoner Nodül Tanımı	3
2.2 Pulmoner Nodül Sıklığı.....	3
2.3 Pulmoner Nodül Etiyolojisi	4
2.4 Klinik Özellikler	5
2.4.1. Yaş	5
2.4.2. Cinsiyet	5
2.4.3. Sigara	6
2.4.4. Çevresel ve Mesleki Maruziyet	6
2.4.5. Özgeçmiş ve Soygeçmiş	6
2.5. Radyolojik Özellikler	7
2.5.1. Nodül Boyutu.....	7
2.5.2. Nodül Yoğunluğu.....	8
2.5.3. Nodül İç Yapısı	9
2.5.4. Nodül Kontür ve Kenar Özelliği.....	10
2.5.5. Nodül Lokalizasyonu ve Sayısı	10
2.5.6. Nodül Büyüme Hızı	11
2.5.7 Vasküler Konverjans İşareti.....	12
2.6 Pulmoner Nodül Takibinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	12
2.6.1. Akciğer Grafisi.....	12
2.6.2 Bilgisayarlı Tomografi.....	12

2.6.3 Dinamik BT	13
2.6.4 Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bigisayarlı Tomografi (PET/BT)	14
2.7 Pulmoner Nodül Takibinde Kullanılan Kılavuzlar ve Fleischner Derneği Kılavuz Önerileri	15
2.7.1 Soliter Solid Nodüller (Nonkalsifiye) İçin Öneriler	16
2.7.2 Multiple Solid Nodüller (Nonkalsifiye) İçin Öneriler	17
2.7.3 Soliter Saf Buzlu Cam Nodül İçin Öneriler	17
2.7.4 Soliter Kısmi Solid Nodül İçin Öneriler	18
2.7.5 Multiple Subsolid Nodül İçin Öneriler	19
2.8 Pulmoner Nodül Yönetiminde Kullanılan Tanısal İşlemler	22
2.8.1. Cerrahi Olmayan Girişimler	22
2.8.1.1 Bronkoskopi	22
2.8.1.2 Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİAB)	22
2.8.2 Cerrahi Girişimler	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Çalışma Tasarımı	24
3.2. Çalışmanın Sonlanım Noktaları	25
3.3. Kısıtlılıklar	25
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4-BULGULAR	27
4.1 Demografik Veriler	27
4.2. Genel Klinik ve Radyolojik Bulgular	30
4.3 Takipte İstenen Laboratuvar Tetkikleri ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri	36
4.4. Tanısal Örnekleme İhtiyaçları	37
4.5 Pulmoner Nodüllerin ve Hastaların Son Durumları	38
4.6 Cinsiyet ile Takip BT Sayılarının, Takip Sürelerinin ve Hekim Vizit Sayılarının Karşılaştırılması	40
4.7 Bulguların Malignite ile İlişkisi	41
5-TARTIŞMA	49

6-SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
KAYNAKLAR.....	59



KISALTMALAR DİZİNİ

BT: Bilgisayarlı tomografi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

SPN: Soliter pulmoner nodül

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

PanCan: Pan-Canadian Akciğer Kanserin Erken Saptanması

BCCA: British Columbia Kanser Ajansı

İPF: İdiopatik pulmoner fibrozis

HU: Hounsfield ünitesi

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü

DT: Doubling time

FDG: 18-florodeoksiglikoz

PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi

SUV: Standardize uptake değeri

EBUS: Endobronşial ultrasonografi

VATS: Video yardımcı toraks cerrahisi

BS: Bronş işareti

FB: Fiberoptik bronkoskopi

BW: Bronş yıkama

BR: Bronş fırçalama

TBNA: Transbronşial iğne aspirasyonu

TBB: Transbronşial akciğer biyopsisi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Pulmoner Nodül Etiyolojileri	4
Tablo 2. Fleischner Derneği 2017 Yetişkinlerde Rastlantısal Olarak Tespit Edilen Solid Nodüllerin Yönetimi için Kılavuz Önerileri.....	20
Tablo 3. Fleischner Derneği 2017 Yetişkinlerde Rastlantısal Olarak Tespit Edilen Subsolid Nodüllerin Yönetimi için Kılavuz Önerileri	21
Tablo 4. Cinsiyete ait tanımlayıcı istatistik	27
Tablo 5. Yaş, takip süresi ve hekim ziyaret sayısına ilişkin tanımlayıcı bilgiler	27
Tablo 6. Sigara maruziyeti	27
Tablo 7. Komorbiditeye ilişkin tanımlayıcı istatistikler	28
Tablo 8. Komorbidite dağılımlarına ilişkin tanımlayıcı bilgiler.....	28
Tablo 9. Soygeçmişte kanser, akciğer kanseri ve ekstrapulmoner kanser dağılımları	29
Tablo 10. İlk başvuru nedenleri.....	30
Tablo 11. Ortalama BT takip sürelerine ait tanımlayıcı bilgiler.....	31
Tablo 12. Lokalizasyon dağılımları.....	32
Tablo 13. Nodül özellikleri.....	33
Tablo 14. Nodül çaplarına ait tanımlayıcı bilgiler.....	34
Tablo 15. Nodül dışı toraks BT bulgu dağılımı.....	35
Tablo 16. Nodül dışı toraks BT bulguları.....	35
Tablo 17. Nodül takibinde laboratuvar tetkiki istenme durumu.....	36
Tablo 18. Nodül takibinde istenen laboratuvar tetkikleri	36
Tablo 19. PET/BT tetkiki yapılanlarda nodül ve nodül dışında patolojik FDG tutulumları.....	36
Tablo 20. Tanısal örnekleme yapılma durumu	37
Tablo 21. Tanısal örnekleme sonuçlarına ait tanımlayıcı bilgiler	38
Tablo 22. Nodül son durum dağılımları	38
Tablo 23. Hasta son durumları	39
Tablo 24. Cinsiyete göre BT sayılarının karşılaştırılması	40
Tablo 25. Cinsiyete göre takip sürelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 26. Cinsiyete göre hekim ziyaret sayılarının karşılaştırılması	41
Tablo 27. Cinsiyet ile malignite ilişkisinin incelenmesi.....	42
Tablo 28. Malignite durumuna göre yaşların karşılaştırılması	42

Tablo 29. Toplam benign nodül grubu ile malign nodül grup arasında yaşların karşılaştırılması.....	43
Tablo 30. Sigara kullanımı ile malignite ilişkisi.....	43
Tablo 31. Toplam benign nodül ve malign nodül arasındaki sigara kullanımı ile malignite ilişkisi.....	43
Tablo 32. Malign nodüllerin özellikleri.....	44
Tablo 33. Malignite durumlarına göre takip sürelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 34. Toplam benign nodül ile malign nodül arasında takip sürelerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 35. Malignite durumuna göre ilk BT çaplarının karşılaştırılması	45
Tablo 36. PET/BT tetkikinde nodül FDG tutulumuna göre takip sürelerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 37. PET/BT Nodül FDG tutulumu sonucuna ile ilk BT’de nodül çap değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 38. PET/BT Nodül dışı FDG tutulumu sonucuna göre takip sürelerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 39. Tanısal örnekleme sonuçlarına ait tanımlayıcı bilgiler	48

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Ek komorbidite dağılımları.....	29
Grafik 2. Hastaların soygeçmişindeki kanser durumları.....	30
Grafik 3. Lokalizasyonların dağılımları.....	32
Grafik 4. Nodül özelliklerine ait dağılımlar.....	34
Grafik 5. Nodül dışı toraks BT bulgu dağılımları.....	35
Grafik 6. Toraks BT dışında yapılan ek görüntüleme sonuçları	37
Grafik 7. Nodül son durumları.....	39
Grafik 8. Hastaların son durum dağılımları	40
Grafik 9. İlk BT çapı için ROC analizi grafiği.....	45
Grafik 10. Tanısal örnekleme sonuçları.....	48

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Pulmoner nodüller, akciğer parankimi içinde, normal akciğer dokusu ile çevrili, 3 cm'den küçük, radyografilerde lokal dansite veya opasite artışı şeklinde gördüğümüz lezyonlardır (1). Akciğer grafilerinde pulmoner nodül tespit edilme oranı %0,09-%7 olarak bildirilmiştir (2). Bilgisayarlı tomografilerin (BT) kullanımının artması ile pulmoner nodül tespit edilme oranları da artmıştır. Çoğu zaman rastlantısal olarak saptanan pulmoner nodüller birçok hastalıkla beraber de karşımıza çıkabilmektedir. Malign olma potansiyelleri nedeniyle takip eden doktorlar için dikkat edilmesi gereken bir konudur. Malign pulmoner nodüllerin en yaygın nedenleri primer akciğer kanseri ve akciğer metastazlarıdır. Benign nodüllerin en sık görülme nedeni ise infeksiyöz granülomlar ve hamartomlardır (3). Malignite olasılığı, hastanın yaş, sigara, kanser öyküsü gibi klinik bilgilerine ve nodülün boyut, morfoloji, büyüme hızı gibi radyolojik özelliklerine göre belirlenebilir. Soliter pulmoner nodüller ile ilgili yapılan bir çalışmada malignite olasılığını 3 klinik özelliğin (yaş, sigara içme durumu ve kanser öyküsü) ve 3 radyolojik özelliğin (nodül çapı, spikülasyonu ve üst lob yerleşimi) öngördüğü saptanmıştır. Aynı zamanda nodül tespit edilen her hastaya, nodülün radyolojik özelliklerinin doğru karakterize edilebilmesi için ince kesitli bilgisayarlı tomografi çekilmesi önerilmektedir (4).

Pulmoner nodülü olan hastaları yönetirken temel hedefimiz, malign nodülleri erken dönemde diğer nodüllerden ayırabilmektir. Günümüzde dinamik BT, pozitron emisyon tomografisi (PET), ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gibi yardımcı tetkik ve minimal invazif yöntemlerle yüksek oranda benign ve malign nodül ayrımı yapılabilmektedir. Akciğer kanserine erken evrede tanı koyabilmek akciğer kanseri mortalitesini azaltabileceğinden, malign yapıdaki nodüllerin tanısını da erkenden tespit etmek önemlidir (1). Ancak hastalara gereksiz radyolojik görüntülemeler ve tanısal testlerin yapılmasından da kaçınmak gerekir. Bu nedenle, pulmoner nodül yönetimi ile ilgili kılavuzlar oluşturulmuştur (5). Radyologlar ile yapılan bir çalışmada, pulmoner nodül yönetimi için en çok kullanılan kılavuzlardan biri olan Fleischner Derneği kılavuzunun önerilerine olan uyum değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda Fleischner Derneği kılavuzları konusunda, radyologlar arasında %80 oranında yüksek düzeyde farkındalık olduğu tespit edilmiştir. Ancak çalışma

radlyologların bu kılavuz önerilerine değışen derecelerde (%34,7-60,8) uyum gösterdiğini saptamıştır. Fleischner Derneğı kılavuz önerilerinin tam olarak uygulanması, takip BT incelemelerinin sayısını azaltabilir; bu durum da hastaların maruz kaldığı radyasyonun ve sağıık harcamalarının azalmasını sağııklayabilir (6). Pulmoner nodül hastalarının demografik bilgileri, sigara maruziyetleri, soygeçmişlerindeki kanser durumları, nodül özellikleri, toraks BT'deki diğer radyolojik bulguları, BT takipleri, ek görüntüleme ve tanısal işlem ihtiyaçları, patolojik tanıları hakkında ulusal veri sağııklayan bu çalışmada, Türkiye'de pulmoner nodül yönetiminde kılavuz önerilerine olan uyum değeriendirilmiştir. Çok merkezli yapılan bu çalışmada amacımız pulmoner nodüllerin tanı ve takibine yönelik ulusal veri elde edebilmek, diğer çalışmalara referans oluşturabilmek ve ulusal kılavuz hazırlanmasına ışıık tutabilmektir.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 Pulmoner Nodül Tanımı

Soliter pulmoner nodül (SPN); akciğer parankimi içerisinde normal akciğer dokusu ile çevrili olup çevre parankimden farklı atenüasyon gösteren, tek, yuvarlak veya oval şekilde, çapı 3 cm veya daha küçük, beraberinde atelektazi, adenopati veya plörezi gibi ek patoloji izlenmeyen, kalsifikasyon içerebilen lezyonlardır. Akciğer parankiminde pulmoner nodüller tek veya multiple olabilir. Fleischner Derneği sınıflamasına göre 3 cm'nin altındaki lezyonlar nodül, üzerindeki ise kitle olarak isimlendirilir (7). Sınır değer olarak 3 cm'nin alınmasının nedeni ise; 3 cm'den büyük lezyonların çoğunlukla malign olması ve 3 cm'den küçük olanların daha az oranda mediastinal lenf nodu metastazı yapıp, prognozlarının da daha iyi olmasıdır (8).

2.2 Pulmoner Nodül Sıklığı

Amerika Birleşik Devletler (ABD)'inde akciğer grafisi ve toraks tomografisi ile yılda 150.000'den fazla hastada, soliter pulmoner nodül (SPN) saptanır (9). Akciğer grafilerinde SPN tespit edilme oranları değişkenlik göstermekle beraber %0,09-%7 olarak bildirilmiştir. Ancak bilgisayarlı tomografilerde çoğu zaman rastlantısal saptanan pulmoner nodüllerin, BT kullanımları ile tespit edilme oranları da artmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ile yapılan akciğer kanseri taramalarında SPN prevalansı %8-%51 olarak bulunmuştur, malignite prevalansı ise %1,1-%12 olarak tespit edilmiştir (2). Aynı zamanda akciğer kanseri taramalarında BT'lerin %27,3'ünde çapı>4 mm olan en az bir SPN saptandığı bildirilmiştir (10). Düşük doz BT ile akciğer kanseri taraması yapılan Pan-Canadian Akciğer Kanserin Erken Saptanması (PanCan) çalışmasında 1871 kişide 102'si malign olmak üzere 7008 nodül saptanmış ve kanser oranı %5,5 olarak bulunmuştur. British Columbia Kanser Ajansı (BCCA) programında ise 1090 kişide 42'si malign olmak üzere 5021 nodül saptanmış ve kanser oranı %3,7 olarak bulunmuştur (11). Acil serviste çekilen 1.000 adet pulmoner BT anjiyografiyi inceleyen bir çalışmada ise Fleischner Derneği kılavuzlarına göre %9,9'unda takip gerektiren tesadüfi pulmoner nodüller kaydedilmiştir (12).

2.3 Pulmoner Nodül Etiyolojisi

Etiyoloji toplumlara ve çalışma yöntemlerine göre farklılıklar göstermekle beraber pulmoner nodüllerin nedeni sıklıkla benign lezyonlar olarak rapor edilmektedir. Benign lezyonların %80'ini enfeksiyöz granülomlar, %10'unu hamartomlar ve geriye kalan %10'unu da enfeksiyöz olmayan inflamatuvar granülomlar veya nadir görülen benign tümörler oluşturmaktadır. Enfeksiyöz granüloma neden olan etkenlerden en sık ve en bilinen, ülkemizde de görülen tüberkülozdur. Pulmoner nodüllerin malign nedenleri arasında ise en sık akciğer kanseri, metastaz ve karsinoid tümörler yer almaktadır (13).

Tablo 1. Pulmoner Nodül Etiyolojileri

A. Neoplastik • Malign • Benign	Primer akciğer kanseri Metastatik tümörler Primer pulmoner lenfoma Karsinoid tümör Hamartom Kondrom Lipom Teratom Leimyom Endometriozis
B. Enfeksiyonlar	Tüberküloz Fungal(Aspergilloz,Histoplazmoz) Nocardia Round pnömoni Abse Ascaris Pneumocystis jiroveci Septik emboli

C. İnflamatuvar Hastalıklar	Granülomatozisli Polianjitis Romatoid nodül Sarkoidoz Masif fibrozis
D. Vasküler	Arterio-venöz malformasyon Pulmoner arter anevrizması İnfarkt Hematom
E. Konjenital	Bronkojenik kist Sekestrasyon Bronşial atrezi
F. Diğer Nedenler	Enfekte bül Mukoid tıkaç İntrapulmoner lenfadenopati

2.4 Klinik Özellikler

2.4.1. Yaş

Pulmoner nodül yönetiminde kullanılan kılavuzlar, 35 yaş üstü hastaları içerecek şekilde dizayn edilmiştir. Bu durum, 35 yaş altı grupta, soliter pulmoner nodüllerin %1'inden daha azının malign olduğunu gösteren çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Soliter pulmoner nodülü olan 137 hastayı içeren bir çalışmada, 35 yaş altı hastaların hiçbirisi bronkojenik karsinom tanısı almamıştır (14,15).

Pulmoner nodül, ileri yaş grup hastalarda primer akciğer kanserini işaret edebilir. Genel popülasyonda rutin araştırmalarda tespit edilen SPN'lerin %5'inde kanser saptanmasına rağmen, 50 yaş üzeri hastalarda SPN'lerin %50'den fazlası kanser olarak sonuçlanır (10). Akciğer kanseri insidansı da yaşla birlikte artmaktadır; 65 yaş ve üzerinde akciğer kanseri riski daha yüksektir (16).

2.4.2. Cinsiyet

Cinsiyetler arasında nodül saptanma sıklığı, düşük doz bilgisayarlı tomografi ile yapılan kanser tarama çalışmalarının sonucunda benzer olarak bulunmuştur (17). PanCan ve BCCA verilerinden pulmoner nodüller için malignite risk hesaplama

modeli geliştirilirken kadın cinsiyetin malignite açısından bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (11).

2.4.3. Sigara

Sigara kullanımı ve pasif içicilik akciğer kanseri için başlıca risk faktörüdür. Sigara kullanımı olan bir bireyde akciğer kanseri gelişme riski, sigara kullanmamış birine göre 10 ila 35 kat artmış bulunmaktadır. ABD’de 50-80 yaş arası yetişkinler arasında; aktif sigara kullanımı olanlarda, en az 20 paket-yıl sigara içme öyküsü veya son 15 yıl içinde sigarayı bırakmışlarda, düşük doz toraks tomografisi ile akciğer kanseri taraması yapılması önerilmektedir (18).

2.4.4. Çevresel ve Mesleki Maruziyet

Akciğer kanseri için en bilinen ve yaygın olan mesleki risk faktörü asbesttir. Akciğer kanserinin diğer mesleki ve çevresel nedenleri arasında ise radon, arsenik, krom, nikel, uranyum ve radyasyon yer alır. Asbest; lifsi yapısı olan, Türkiye’de de bulunabilen, ayrıca ülkemizde bazı bölgelerde sıva ve boya amacıyla da kullanılabilen bir maddedir. Özellikle amfibol grubu asbest lifleri başta mezotelyoma olmak üzere akciğer kanseri ve gastrointestinal sistem malignitelerine neden olabilmektedir (19).

2.4.5. Özgeçmiş ve Soygeçmiş

Akciğerde nodül oluşumuna neden olan pek çok hastalık bulunmaktadır; özellikle enfeksiyöz granülomlar pulmoner nodüllerin yaklaşık %80’ini oluşturur (10). Ülkemizde de görülebilen tüberküloz, iyileşme sürecinde içinde kalsifikasyon da bulundurabilen sekel fibroz veya nodüler skar (tüberküloz) oluşturabilir (20). Sarkoidoz da dahil olmak üzere bazı interstisyel akciğer hastalıklarında ise akciğer tomografisinde perilenfatik veya sentrilobüler nodüller görülebilmektedir (21). Amfizem ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma ise, malign nodüllerin yerleşiminin daha yüksek bölgesel amfizem skoru ile ilişkili olduğunu bulmuştur (22). İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF) tanılı hastalarda ise akciğer kanseri gelişme riski genel popülasyona kıyasla beş kat daha fazla bulunmuştur. İPF’deki genetik değişikliklerin, anormal proliferasyon ve supepitelyal fibrozis gibi patolojik etkenlerin kanser gelişiminde rol alabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden İPF tanılı hastalarda görülen nodüllerde, malignite açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda düşük doz BT ile akciğer kanseri taraması yapılabileceği de vurgulanmaktadır (23).

Ekstrapulmoner kanser tanısı ile beraber soliter pulmoner nodülü olan hastaları içeren bir çalışmada; ekstrapulmoner kanserler içerisinde baş ve boyun kanseri tanısı olan hastalarda, soliter pulmoner nodüllerin %76'sı primer akciğer kanseri olarak sonuçlanmıştır. Diğer organ kanserlerinde ise bu oran %58 olarak bulunmuştur. Bu nodüllerin metastaz yerine, daha çok primer akciğer kanseri olduğu tespit edilmiştir. Bu durum da ekstrapulmoner maligniteye sahip olmanın ve ekstrapulmoner malignitelerin histolojik özelliklerinin nodülün metastaz veya primer akciğer kanseri olma durumunu etkilediğini göstermektedir (24, 25).

Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri olan bireylerde, sigara ve diğer etkenler için düzeltme yapıldıktan sonra akciğer kanseri riskinde 1,51 kat artış olduğu bulunmuştur. Bu risk artışı, kardeşinde akciğer kanseri öyküsü olanlarda daha güçlü olarak bulunmuştur (26, 27).

2.5. Radyolojik Özellikler

2.5.1. Nodül Boyutu

Pulmoner nodüllerin malignite riskini tahmin etmede en önemli faktörlerden biri boyutudur. Genel olarak, nodül boyutu ne kadar küçükse, nodülün benign olma olasılığı da o kadar yüksektir. Benign nodüllerin %80'inin çapı 2 cm'den küçüktür. Bununla birlikte, nodül boyutunun küçük olması tek başına akciğer kanserini dışlamaz; malign nodüllerin %15'inde nodül çapı 1 cm'den az ölçülmüştür (3).

Geniş tarama çalışmalarından elde edilen veri analizlerinde nodül boyutunun 5 mm altında olması, yüksek riskli hastalar ve yeni saptanan nodüller için de öncelikle benign bir durum olduğunu işaret etmektedir. Nodül boyutu 5 -10 mm arasında olan nodüllerin %2-%28 arasında bir malignite riskine sahip olduğu gösterilmiştir. Boyutu 10-20 mm arasındaki nodüllerin ise malign olma olasılığı çok daha yüksektir, ancak bu nodüllerdeki malignite prevalansı, farklı çalışma popülasyonlarında oldukça değişkendir ve bazı çalışmalarda %10 ila %60'ı geçen düzeyler arasında değişmektedir (28). Benzer bir şekilde geniş çaplı tarama çalışmalarını içeren bir meta-analizde de, malignite prevalansı nodüllerin boyutuna bağlı bulunmuş olup; 5 mm veya daha küçük nodüller için %0-%1, 5-10 mm arasındakiler için %6-%28, 20 mm veya daha büyük nodüller için %64-%82 arasında olduğu saptanmıştır (29). Çalışmalarda nodül çapında her 1 cm artış ile malignite riskinin %13 arttığı tespit edilmiştir (30). Tarama

alışmalarında ise genellikle nodül çaplarının 1 cm altında olduğu tespit edilmiştir. Kalsifiye olmayan nodüllerin %96'sı 1 cm'den, bunların %72'si ise 5 mm'den küçük bulunmuştur (31).

2.5.2. Nodül Yoğunluğu

Dokuların yoğunluk ölçümü ve soliter içeriği için bilgisayarlı tomografide Hounsfield ünitesi (HU) kullanılır ve nodüllerin yoğunluk (atenüasyon) paternleri genelde solid, subsolid olarak belirtilir. Solid nodüllerde altta yatan akciğer parankimi görülmemektedir. Subsolid nodüllerde ise nodül yoğunluğu normal akciğer parankiminden daha yüksektir ancak zemindeki parankimin normal bronşiyal ve vasküler yapıları seçilebilmektedir. Subsolid nodüller, saf buzlu cam ve kısmi solid nodüllere ayrılmaktadır. Nodüllerin yoğunluklarına göre sınıflandırılmasındaki amaç, bu nodüllerin prognostik farklılıklar göstermesi ve geniş bir yelpazede etyolojik nedenlerinin olmasından kaynaklanmaktadır. Solid, subsolid, pür buzlu cam nodüller farklı patolojileri temsil edebilecekleri için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Dolayısıyla bu nodüllerin takibinde izlenecek protokoller de farklı olmaktadır. Ancak radyologların, vakaların sadece %58'inde nodülleri solid veya subsolid olarak doğru sınıflandırdığı görülmüştür (18).

Malignite oranının subsolid nodüllerde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Malignite oranları açısından solid nodüller için %7, subsolid nodüller için %34, kısmi solid nodüller için %63, saf buzlu cam nodüller için %18 değerleri elde edilmiştir. Buzlu cam nodüllerin bazıları invaziv adenokarsinom tanısı alabilir. Patolojik invazyonu öngörmeye tümörün boyutu ve atenüasyonunun dikkate alınabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Buzlu cam nodülleri üzerine yapılan bir çalışmada invazifliği öngörmeye; tümör boyutu olarak cut-off 11 mm değerinin ve BT atenüasyonu olarak da cut-off -680 HU değerinin alınabileceği bulunmuştur (32).

BT'de pulmoner nodülü çevreleyen buzlu cam alanı görüntüsüne halo işareti denilmektedir. Başlangıçta invaziv pulmoner aspergillozun erken ve spesifik bir bulgusu olarak kabul edilse de enfeksiyon, neoplastik ve inflamatuvar hastalıklar gibi çoğu patolojik durumdan da kaynaklanabilmektedir. Patolojik olarak pulmoner hemorajiyi, tümör infiltrasyonunu veya hemorajik olmayan inflamatuvar süreçleri temsil eder. Spesifik olmamasına rağmen, halo işareti önemlidir; özellikle

immunsupresyon gibi klinik ve ilişkili radyolojik özellikler ile ayırıcı tanı için bir ipucu verebilir. Halo işareti; eozinofilik pnömoni, organize pnömoni, tüberküloz, wegener vaskülit gibi benign hastalıklarda ve malign hastalıklardan da Kaposi sarkomu, bronşioalveolar karsinomda karşımıza çıkmaktadır. Malign nodüllerde halo bulgusu, tümör hücrelerinin stromal veya vasküler invazyon olmaksızın sağlam alveolar duvar boyunca çoğaldığı, lepidik büyüme paterninde görülür (33).

2.5.3. Nodül İç Yapısı

Nodülün kalsifikasyon, hava bronkogramı, yağ içeriği, kavitasyon göstermesi gibi özellikleri nodül etiyojisini anlamamızda bize yardımcı olabilecek unsurlardır.

Yağ içeriği: Nodül içinde yağ dansitesi hamartom, lipom veya lipoid pnömonide görülebilir. İnce kesitli BT'lerde, hamartomların %50'sinden fazlasında yağ atenüasyonları (-40 ile -120 HU arası) saptanmaktadır. Kist hidatik gibi benign kistik lezyonlarda, abse, enfarkt veya nekrotik tümörlerde de nodülün dansitesi suya yakın (0-20 HU) değerlerde olabilir. (13).

Kalsifikasyon: Kalsifikasyonun santral, diffüz, katmanlı ve patlamış mısır (popcorn) paterninde olması nodülü daha çok benign bir lezyon olarak düşündürür. Bu şekilde kalsifikasyonlar ön planda enfeksiyonu, özellikle de ülkemizde de görülebilen tüberküloz enfeksiyonunu düşündürür. Popcorn kalsifikasyonlar, genellikle pulmoner hamartom kalsifikasyonunu temsil eder. Noktasal, retiküler, ekzanterik ve amorf kalsifikasyonlar ise daha çok malignite lehine değerlendirilir (10). Nodülün santrali dışında (eksantrik) yani asimetric kalsifikasyon özellikle eski granümatöz bir lezyondan kaynaklanmış skar karsinoması için şüphe uyandırmalıdır. Müsinöz adenokarsinom ve karsinoid tümör, yoğun kalsifikasyonlar içerebilir. Osteosarkom ve kondrosarkom metastazları da kalsifiye olabilir (13).

Kavite: Genellikle ince ve düzgün duvarlı kaviteler benign lezyonları, kalın cidarlı ve düzensiz duvarlı kaviteler de malign lezyonları düşündürür. Kavite duvar kalınlığının artması ile malignite olasılığı da artmaktadır. Yapılan çalışmalarda 16 mm ve üzeri duvar kalınlığı bulunan nodüllerin %80'den fazlasının malign olduğu bildirilmiştir (3). Kavite duvar kalınlığı 4 mm altında ise genellikle benign, olarak kabul edilmektedir (1). Kavite duvar kalınlığı 5-15 mm olan lezyonların ise yaklaşık

%75'i benigndir. Kavitasyon, kanserlerin %10'unda görülmektedir ve en sık skuamoz hücreli karsinomlarda karşımıza çıkmaktadır (34).

Hava bronkogramları: Akciğer kanseriyle ilişkili olarak görülen bronşlar genellikle anormal, daralmış, tıkalı veya konturları düzensiz görülür. Hava bronkogramı görüntüsü, malign olgularda hava yollarını bozan tümöre karşı desmoplastik bir reaksiyondan kaynaklanır. Çalışmalara bakıldığında malign nodüllerin yaklaşık %30'unda, benign nodüllerin ise sadece %6'sında görülmüştür. Adenokarsinomlarda daha çok görülen bu görüntü, silikoz ve sarkoidoz hastalıklarındaki konglomere kitleler, fokal pnömoni, enfarktüs, round atelektazi, miçetom gibi benign durumlarda da görülebilir. Bu işaretin epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (34, 35).

2.5.4. Nodül Kontür ve Kenar Özelliği

Nodül kenar özellikleri düzgün, düzensiz, lobüler ve spiküler olarak sınıflandırılabilir. Malign nodüller genelde lobüle veya spiküle kontürlü, düzensiz kenarlara sahiptirler. Nodülde düzgün kenar özelliğine sahip olmak benign nodül ile ilişkilendirilse de malign nodüllerin (özellikle metastatik ve karsinoid tümör olanlarda) %21'inde düzgün kenar özelliği görüldüğü bildirilmiştir. Spiküler kontürlü nodüllerin ise malignite olasılığı %90'nın üzerindedir. Ancak spiküler kenar yapısı yüksek malignite kuşkusunu yaratsa da benign nodüllerin de %10'unda spiküler kenar görülebilir. Bu nedenle nodül kenar özellikleri nodüllerin malign veya benign olma potansiyelleri hakkında fikir vermekle birlikte kesin bir ayırım yaptıramamaktadır (3,36). Pulmoner nodülün kenarlarından plevraya veya mediastene uzanan çizgisel uzanımlar görülebilir, bu çizgiler korona radiata olarak tanımlanır. Bu uzanımlar tümörün akciğer dokusuna yayılımını gösterebileceği gibi, parankimin fibröz doku yanıtını da temsil edebilir. Malign lezyonların %87'sinde korona radiata bulunabilir. Korona radiata kanser şüphesi oluştursa da benign nodüllerin de %55'inde bu tarz iğsi uzantılar bulunabilir (34).

2.5.5. Nodül Lokalizasyonu ve Sayısı

Nodüller akciğerin bütün lokasyonlarında bulunabilmelerine rağmen, kanserlerin sıklıkla üst loblarda ve özellikle sağ akciğerde görüldüğü bilinmektedir.

Adenokanserler ve metastazlar genel olarak akciğerin periferinde yerleşme eğiliminde iken yassı hücreli ve küçük hücreli kanserler akciğerin santralinde yerleşme eğilimi gösterir. Benign nodüller ise üst ve alt loblarda eşit şekilde dağılmıştır (10). Skar zemininde gelişen küçük, düzensiz, subplevral opasiteler ise apikalde oldukça yaygındır. Plevral fissürlere bitişik, üçgen veya oval sınırlı nodüller ise genellikle intrapulmoner lenf nodları olarak değerlendirilir ve bu nodüllerin 6 mm'ye kadar takip gerektirmediği belirtilir (37). 7000'in üzerinde nodülün değerlendirildiği bir çalışmada, 102 tane malign nodül tespit edilmiş ve bu çalışmada perifissüral nodüllerin hiçbirinde malignite saptanmamıştır (11). Bazen nodül bitişik fissürü aşabilir veya hastanın eşlik eden bir malignitesi bulunabilir. Böyle bir durumda ise perifissüral nodüllerin takip edilmesi önerilir.

Birden fazla nodül saptanan hastalarla ilgili NELSON çalışmasından elde edilen verilere bakıldığında toplam nodül sayısı 1'den 4'e çıktığında nodüllerin malignite riskinin arttığı, 5 veya daha fazla sayıda nodülü olan hastalarda ise malignite riskinin azaldığı ve bu nodüllerin çoğunun genellikle granülomatöz enfeksiyondan kaynaklandığı rapor edilmiştir. PanCan çalışmasında da multiple nodüller, tek nodül ile karşılaştırıldığında, kanser riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (18).

2.5.6. Nodül Büyüme Hızı

Pulmoner nodüllerde büyüme hızını saptamak için genelde nodül çapı kullanılmaktadır. Nodülün küre biçiminde (sferik) bir yapısı olduğu kabul edildiğinden, nodül hacmindeki artış çap değişikliği ile takip edilebilir. Küre hacmi $\frac{4}{3}\pi r^3$ ile hesaplanmakta olup; buna göre hacmin iki katına çıkması, çapın %26 oranında artmasına karşılık gelmektedir. Hacmin iki katına çıkması için geçen süre ise "doubling time" (DT) olarak tanımlanmaktadır. Bu süre 20-30 günden daha kısa veya 400-450 günden daha uzun ise nodül benign olarak düşünülür. Bazen karsinoid tümör veya düşük dereceli malignitelerde DT süresi 400 günden daha uzun olabilir. Ayrıca, büyüme hızı buzlu cam nodüllerde solid olanlara göre daha yavaştır (38) Buzlu cam, kısmi solid ve solid nodüllerin ikiye katlanma süreleri sırasıyla; 813 gün, 457 gün ve 149 gün olarak bulunmuştur. Ayrıca sigara içmeyenlerde, sigara içenlere göre malign nodüllerin ortalama hacminin iki katına çıkma süresi daha uzun bulunmuştur (37).

Genel yaklaşım olarak nodül ilk tespit edildiğinde hastanın önceki görüntülemeleri varsa karşılaştırma yapılması önerilir. İki yıl ve üstünde stabil olduğu görülen nodüllerde, klinik veya radyolojik olarak maligniteyi destekleyecek bulgular yoksa benign etiyoloji üzerinde durulmaktadır (30). Ancak karsinoid, preinvaziv veya düşük gradeli adenokarsinomun istisna olabileceği unutulmamalıdır. Buzlu cam nodüllerin ise en az 5 yıl kadar takip edilmesi gerekebilir (18).

2.5.7 Vasküler Konverjans İşareti

Vasküler konverjans işareti, malignitenin çok önemli bir göstergesidir ve lenfovasküler invazyonu gösterebilir. Anjiyogenez, tümör büyümesi ve metastaz için gereklidir. Tümörlerde vasküler endotelyal büyüme faktörü fazla miktarda sentezlendiğinden damar oluşumu sırasında vasküler endotel hücreleri çoğalmakta ve tümör damarları immatür kalmaktadır. İmmatür tümör damarları oldukça geçirgendir ve bu da tümör dokusunun ödemine neden olur. Bu durum, nodülün buzlu cam yoğunluğunu açıklayabilir. Vasküler konverjans işareti, nodülün kenarına bitişik veya nodüle yaklaşan damarlar olarak tanımlanır ve esas olarak periferik yerleşimli subsolid nodül ile karakterize akciğer kanserlerinde görülür. Vasküler konverjans işareti olan subsolid nodüllerin %85,2'sinin malign, %40'nın ise benign olduğu gösterilmiştir (39).

2.6 Pulmoner Nodül Takibinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

2.6.1. Akciğer Grafisi

Pulmoner nodül takibinde BT kullanımı daha çok olmakla beraber nodüller akciğer grafisi ile de değerlendirilebilir. Akciğer kanseri 35 yaş altında daha az görüldüğünden, bu yaş grubunda tespit edilen pulmoner nodüller için daha çok enfeksiyöz nedenler üzerinde durulur ve takip BT kullanımının en aza indirilmesi gerektiği vurgulanır. Boyutu 1 cm'den küçük nodüllerin çoğu akciğer radyografilerinde görülmemektedir; ancak net bir şekilde görüntülenene ve düşük riskli kabul edilen daha büyük solid nodüller için, daha düşük maliyet ve radyasyon dozu nedeni ile BT yerine radyografi ile takip uygun olabilir (18).

2.6.2 Bilgisayarlı Tomografi

Toraks tomografisi, pulmoner nodüllerin değerlendirilmesi için kullanılan en önemli yöntemdir. Kesitsel anatomi sayesinde nodülün lokalizasyonu, kenar özelliği, yoğunluğu ve nodül dışı radyolojik bulgular gibi ek birçok parametre hakkında bilgi

edinilir. Bu nedenle akciğer grafisine göre oldukça üstün bir görüntüleme tekniğidir (40). Pulmoner nodüllerin doğru karakterizasyonunu ve ölçümünü sağlamak için BT görüntüleri <1,5 mm'lik ince kesit görüntülerle oluşturulmalıdır. Kümülatif radyasyon dozunu azaltmak için takip tomografilerinde mümkün olduğunda düşük doz BT (<3 mGy) kullanılmalıdır (41). Ultra düşük doz BT ise, solid nodüllerde akciğer grafisine yakın bir radyasyon dozu ile düşük doz BT ile benzer oranda nodülleri saptayabilmektedir. Ancak 8 mm'den küçük buzlu cam nodüllerinde, ultra düşük doz BT'nin katkısının sınırlı olduğu görülmüştür (42).

Nodül boyutunu tahmin etmek için tomografi enine kesitlerindeki nodülün maksimum çapını kullanan çalışmalar yanında nodülün tomografide ölçülen uzun ve kısa eksen çaplarının ortalamasını kullanan çalışmalar da mevcuttur. Malignite tahmin modelleri, ortalama çapla, enine kesitlerdeki maksimum çaptan daha iyi sonuçlar verir. Fleischner Derneği, uzun ve kısa eksenlerin ortalaması, üç boyutlu tümör hacmini daha doğru bir şekilde yansıttığından, 2005'ten beri ortalama çapın kullanılmasını önermektedir. 10 mm'den büyük nodüller için genellikle nodülün hem uzun hem de kısa eksen boyutlarının kaydedilmesi uygundur, uzun eksen boyutu akciğer kanseri evrelemede tümör boyutunu (T faktörünü) belirlemek için kullanılır ve tedaviye verilen tümör yanıtı için de bir kriterdir. Ölçüler, en yakın milimetreye yuvarlanmalıdır. Bununla birlikte, nodül için hacim ölçümleri büyük ölçüde kullanılan özel yazılıma bağlıdır. Bu nedenle, nodül büyümesini değerlendirmek için hacimsel ölçümler aynı yazılım sürümleriyle yapılmalıdır (18).

2.6.3 Dinamik BT

Dinamik toraks BT, intravenöz iyodine kontrast madde verilerek çekilen bilgisayarlı tomografi tekniğidir. Malign dokuların, etrafındaki mikrovaskülarizasyon artışından dolayı kontrast maddeyi daha çok tutması beklenmektedir (40). Dinamik BT incelemelerinde kontrastsız ve kontrast madde sonrası 1, 2, 3, 4. dakikalar (erken kontrastlı faz) ile 9. ve 15. dakikalarda (geç kontrastlı faz) ince kesit görüntüler alınır. Aralıklı alınan görüntülerde, lezyondaki HU değişikliği lezyonun benign ve malign ayrımı hakkında bilgi verir. Kontrast madde uygulanmasından sonra nodülde 15 HU ve daha az kontrastlanma görülmesi benign patolojileri; daha fazla kontrastlanma

görülmesi ise malign patolojileri düşündürür. Bu teknik malignite için %98 duyarlılık, benign durumlar için %58 özgüllük gösterir. (43).

2.6.4 Pozitron Emisyon Tomografisi ve Bigisayarlı Tomografi (PET/BT)

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayan radyofarmasötiklerin uygulanması ile radyoaktif maddenin dağılım ve kinetiğinin görüntülendiği bir yöntemdir (44). Radyoaktif glikoz analogu olan 18-florodeoksiglikozun (FDG) intravenöz olarak enjekte edilmesi ile yapılan PET, tümörlerin glikoz metabolizmasını değerlendirir. Genellikle malign hücreler, glukoz taşıyıcı proteinlerde ve glikolizde görev yapan enzim seviyelerindeki artışa bağlı olarak artmış metabolizma aktivitesi gösterirler. Glikoliz enzimlerinden heksokinazın aktivitesinde artış görülür ve fosforile edilen FDG metabolize edilemeyip hücre içinde kalır. FDG tutulumunda artış malign hücrelerdeki artmış metabolik aktiviteyi yansıtmaktadır. Kombine bir tanısal işlem olan PET/BT ile, PET görüntülerindeki anatomik bilgi eksikliği giderilmiş, PET/BT füzyonu sağlanarak görüntü alınması da mümkün olmuştur (45). FDG tutulum değerini standardize etmek amacıyla yarı kantitatif bir ölçeklendirme olan, temel olarak enjekte edilen toplam dozun bir fonksiyonu olarak lezyondaki FDG tutulum konsantrasyonunu ifade eden “standardize uptake değeri” (standartized uptake value, SUV) kullanılmaktadır. SUV değeri, seçilmiş bir ilgi alanı içerisindeki ortalama aktivitenin, enjekte edilen doza bölünmesi ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize edilmesiyle elde edilir (40).

PET-BT, nodül karakterini belirlemede iyi fikir vermekle beraber geleneksel olarak malign/benign ayrımında SUV değeri için 2,5 kesme sınır değeri olarak alınmaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda, bu SUV sınırının sensitivitesinin görsel değerlendirmeden daha düşük olduğu gösterilmiştir. Özellikle küçük soliter pulmoner nodüller için SUV yerine görsel değerlendirme kullanılabilir (46). Bir çalışmada ise PET'in duyarlılığı 1,5 cm'den büyük nodüllerde %90, 1,5 cm'den küçük nodüllerde ise %80 olarak bulunmuştur (47). Bir meta-analizde de PET-BT'nin duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %82 olarak bulunmuştur (48).

PET-BT'nin kısmi solid ve buzlu cam nodüllerinde malignite saptamadaki etkinliği, solid nodüllere göre daha düşük bulunmuştur. Buzlu cam nodül görünümündeki adenokarsinom alt tiplerinde düşük FDG tutulumu görülebilmektedir.

Bu tümörlerde düşük glikoz metabolizmasının ve dolayısıyla yanlış negatif FDG tutulumu sonuçlarının nedenleri olarak; düşük sellülarite, düşük derecede nükleer atipi, düşük derecede desmoplazi, yüksek oranda münin içeriği ve yüksek oranda nekroz yer alır. Benign buzlu cam nodüllerde ise, PET sonucunda yüksek FDG tutulumu saptanabilir. Bu durumun bilinmesi, yüksek FDG tutulumu olan pür buzlu cam nodüllerin yanlış yorumlanmasını önleyebilir (49).

2.7 Pulmoner Nodül Takibinde Kullanılan Kılavuzlar ve Fleischner Derneği Kılavuz Önerileri

Pulmoner nodül yönetiminde karar vermede yardımcı olması amacı ile kılavuzlar oluşturulmuştur. Kılavuzlar pulmoner nodül yönetiminin hasta bazında bireysel olarak yapılmasını önermektedir. Tesadüfen saptanan nodüller için Fleischner Derneği, American College of Chest Physicians (CHEST), British Thoracic Society (BTS) rehberleri olup en sık kullanılanlardan biri Fleischner Derneği kılavuzudur. Tarama programlarında ise Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS) of the ACR ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) önerileri mevcuttur. Tarama programları takip hastalarını sürekli taramanın gerekliliğini vurgulamaktadır. Ancak tesadüfi saptanan nodüllerde farklı bir popülasyon mevcut olup, nodül yönetimi için farklı bir yol izlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle Fleischner topluluğu gereksiz takip görüntülemelerin sayısını azaltmak amacıyla 2017 yılında revize ettiği nodül takip kılavuzunun kullanılmasını önermektedir (18).

Fleischner Derneği Kılavuzu

Tesadüfen saptanan akciğer nodüllerinin yönetiminde kullanılan Fleischner kılavuzu 35 yaş altı, immunsupresif ve kanser tanısı olan hastalar için geçerli değildir. Tarama programlarında kullanılması da önerilmemektedir. 2017 yılında güncellenen Fleischner kılavuzunda pulmoner nodül hastaları için; düşük ve yüksek riskli olmak üzere risk grubuna, nodül boyutuna, nodül sayısına ve nodülün atenüasyon karakterine göre önerilerde bulunulmuştur. American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından önerilen kategorilere göre düşük ve yüksek klinik riskin belirlenmesi tavsiye edilmektedir. Fleischner Derneği önerileri, mevcut araştırmalar üzerindeki uzman fikir birliğinden ve hem Kuzey Amerika Radyoloji Derneği'nin hem de Amerikan Göğüs Hekimler Koleji'nin onayından kaynaklanmaktadır (18).

2017 Fleischner Derneği kılavuzunda pulmoner nodül yönetimi için öneriler Tablo 3’de gösterilmiştir.

2.7.1 Soliter Solid Nodüller (Nonkalsifiye) İçin Öneriler

Fleischner Derneği sınıflaması, nodül çapına göre 6 mm’den küçük, 6 ila 8 mm arası ve 8 mm’den büyük olacak şekilde yapılır. Nodül çapları ile klinik risk skorlamaları beraber kullanılır.

Nodül çapı 6 mm altında solid nodülü olan düşük riskli hastalarda rutin takip önerilmemektedir. Yüksek riskli hastalarda ise malignite riski %1’den az olup her hasta için rutin takip gerekmemektedir. 6 mm’den küçük nodüllerde kanser riskinin yüksek risk altındaki hastalarda bile %1’den az olduğunu gösteren tarama çalışmalarına dayanarak solid nodüllerin rutin takibi için boyut eşiği 6 mm’ye yükseltilmiştir (50). Yüksek riskli hastalarda şüpheli nodül morfolojisi, üst lob yerleşimi veya her ikisi de varsa malignite riski %1-%5 aralığında olup hasta tercihine de bağlı olarak 12. ayda takip gerekebilir. Ancak bu gibi durumlarda daha erken takip önerilmemektedir; çünkü bu tür küçük nodüller kısa takip sürelerinde belirgin bir değişiklik göstermediğinden yanlış sonuçlara varmamıza, yanlış güvence duymamıza neden olabilir. Kısaca, minimum eşik boyutu 6 mm’yi sağlayan ve nodüldeki tahmini kanser riskinin %1 veya daha fazlası olduğu durumlarda takip önerilebilir.

Nodül çapı 6-8 mm boyutlarında düşük klinik riski olanlarda boyut, morfoloji ve hasta tercihine bağlı olarak 6-12. ay arasında ilk takibe alınması önerilir. Çoğu durumda tek takip süresi yeterli olacaktır. Morfoloji şüpheli ya da stabilite durumu belirsizse 6-12. ay sonra ek bir takip gerekebilir. Bu kategoride malignite riski çok düşüktür ve tüm solid nodüller geleneksel olarak 2 yıllık takip gerektirmez. 2 yıllık takip önerisi, kalın BT kesitleri veya akciğer grafipleri ile yapılan daha önceki çalışmalara dayanmakta idi (50). Yüksek risk altındaki hastalarda 6-12. ayda ve 18-24. aylarda takip önerilir. Bu öneri, yaklaşık %0,5-%2 olarak hesaplanan malignite riskine dayanmaktadır ve tarama çalışmalarından, özellikle de PanCan, BCCA ve NELSON çalışmalarından bu sonuç elde edilmiştir. Takip aralıkları bireysel risk faktörlerine ve tercihlere göre değişebilir.

Nodül çapı 8 mm’den büyük nodüllerde ise malignite riski yaklaşık %3 olup 3. ayda kontrol BT, PET-BT, doku biyopsisi veya bunların kombinasyonlarını düşünmek

gerekmektedir. 8 mm'lik nodüldeki kanser riski, morfolojiye ve yerleşim yerine bağlı olarak yaklaşık %3 olsa da bazı hastalarda oldukça yüksek bir risk mevcuttur (51). Nodüller büyüdükçe, morfolojileri daha belirgin hale gelir ve nodül yönetimi, boyuta ek olarak nodülün morfolojisinden de güçlü bir şekilde etkilenir.

2.7.2 Multiple Solid Nodüller (Nonkalsifiye) İçin Öneriler

Çapı 6 mm altındaki multiple nodüller için rutin takip önerilmemektedir. Bu boyut aralığındaki nodüllere rutin klinik uygulamalarda sıklıkla rastlanır ve genellikle benignidir. Geçirilmiş enfeksiyona bağlı sekel granülomlar ya da intrapulmoner lenf bezleri oldukları düşünülmektedir. Yüksek risk altındaki hastalara 12. ayda kontrol BT önerilebilir. Klinik olarak enfeksiyon bulguları varsa veya immunsupresif hasta ise kısa süreli takip uygun görülmektedir.

En az bir nodülün çapı 6 mm'den büyükse 3.-6.ayda takip önerilir. Sonrasında tahmini riske göre 18-24. aylar arasında kontrol BT önerilir. Daha büyük veya daha şüpheli bir nodül varsa, soliter nodüller için olan öneriler kullanılmalıdır. Burada baskın nodül dikkate alınmalıdır, baskın olan nodül en büyük nodülü temsil etmeyebilir; baskın nodül malignite açısından en şüpheli nodülü ifade eder. Baskın nodül, takip için izlenecek öneriler açısından dikkate alınmalıdır; ancak takip görüntülerinde ek nodüller de izlenmelidir. Multiple nodülü olanlarda, primer neoplazm odağı açısından dikkatli olunması önerilir. Özellikle nodüllerin dağılımı periferik ve/veya alt loblarda baskın ve nodül boyutları arasındaki farklılık geniş aralıkta olduğunda metastaz akla gelmelidir (52). Çoğu durumda, metastazlar 3 ay içinde fark edilir şekilde büyümektedir.

2.7.3 Soliter Saf Buzlu Cam Nodül İçin Öneriler

Nodül çapı 6 mm'den küçük saf buzlu cam nodüller için rutin takip önerilmemektedir. Şüpheli morfoloji veya yüksek riskli hastalarda 2-4 yıllık takip seçeneği önerilir. Bu, Asya popülasyonlarından elde edilen verileri yansıtmaktadır ve bu tür nodüllerin %10 kadar büyüyebileceği ve yaklaşık %1'inin yıllar içinde adenokarsinomaya ilerleyebileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, tüm hastaların %1'inden daha azında malign transformasyon bulgusu olması, bu nodüllere konservatif bir yaklaşım uygulanması için güçlü bir kanıttır (53).

Nodül çapı 6 mm veya daha büyük saf buzlu cam nodüllerde ise 6-12. aylar arası nodülün sebat ettiğini doğrulamak için kontrol BT, nodül sebat ediyor ise 5 yıl boyunca 2 yıl aralıklarla kontrol BT önerilmektedir. 6 mm veya daha büyük olan saf buzlu cam nodüllerin 5 yıl boyunca güvenle takip edilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (54, 55). 2392 tane saf buzlu cam nodülü içeren geniş ölçekli bir tarama çalışmasında 73 nodülün daha sonra adenokarsinom tanısı aldığı görülmüştür. Tedaviye kadar geçen genel medyan süre 19 ay olarak tespit edilmiştir. Bu malign nodüllerin hepsinde genel sağkalım oranı %100 olup evre 1 kanser olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler buzlu cam nodüllerin konservatif izlenmesini destekleyici bulgulardır (56). Buzlu cam nodüllerde konservatif bir yaklaşım için güçlü kanıtlar olsa da özellikle progresyon açısından risk faktörü olduğu bildirilen nodüllerde, 6 ayda ilk takip hala tavsiye edilmektedir. Bu riskler nodül boyutunun büyük olması özellikle de 10 mm'den büyük çapta olmak ve nodülün hava kabarcıkları içermesi gibi özelliklerdir (57).

2.7.4 Soliter Kısmi Solid Nodül İçin Öneriler

Çapı 6 mm'den küçük kısmi solid nodüller için rutin takip önerilmemektedir.

Çapı 6 mm ve 6 mm'den büyük kısmi solid nodüller için solid komponentin çapına bakılır. Solid komponentinin çapı <6 mm ise 3-6 ayda ve ardından en az 5 yıl boyunca yıllık olarak takip önerilir. Kısmi solid nodüller geçici enfeksiyonlara bağlı gelişebilir ve kısa süreli takipten sonra düzelebilir. Bu nedenle, nodülün kalıcılığını belirlemek için en az bir takip taraması (3-6 ay) önerilir. Kısmi solid nodüllerin yüksek bir malignite olasılığı olmasına rağmen, 6 mm'den küçük solid bileşene sahip nodüller in situ adenokarsinom ve invaziv adenokarsinomdan daha çok minimal invaziv adenokarsinomu temsil eder (58).

Solid komponentin çapı 6 mm ve daha büyük ise 3-6 ayda kısa süreli bir takip taraması düşünülmelidir. Şüpheli morfolojiye sahip (yani lobüle kenarlı veya kistik bileşenlere sahipse), büyüyen solid bileşen veya 8 mm'den büyük solid bileşene sahip nodüllere ise, PET / CT, biyopsi veya rezeksiyon önerilir. Çoğu çalışma solid bileşen miktarı arttıkça, invazivlik ve metastaz riskinin yükseldiğini göstermektedir (59, 60).

2.7.5 Multiple Subsolid Nodül İçin Öneriler

6 mm'den küçük multiple subsolid nodüllerde enfeksiyöz nedenler ön planda düşünülmelidir. 3-6. ayda kontrol BT takibi yapılması önerilmekte olup, nodül stabilse 2 ve 4. yıllarda takip önerilir.

En az bir nodülü 6 mm veya 6 mm'den daha büyük subsolid nodülü olan hastalarda yönetim kararları en şüpheli nodül üzerinden verilmelidir 3-6. ayda kontrol BT önerilmektedir. Nodül 3-6 ay sonra devam ediyorsa, primer adenokarsinom açısından dikkatli olmak gerekir.



Tablo 2. Fleischner Derneği 2017 Yetişkinlerde Rastlantısal Olarak Tespit Edilen Solid Nodüllerin Yönetimi için Kılavuz Önerileri

Solid Nodüller				
	Nodül Boyutu			
Soliter				
	<6 mm (<100 mm ³)	6-8 mm (100-250 mm ³)	>8 mm (>250 mm ³)	Yorum ve Öneriler
Düşük Risk*	Rutin takibe gerek yok	6.-12. ay BT sonrasında riske göre 18-24. ay takip	3. ayda kontrol BT, PET-BT veya doku örneklemesi	Düşük riskli hastalarda <6 mm nodüllerde takibe gerek yoktur (Öneri 1A)
Yüksek Risk*	12. ayda isteğe bağlı olarak BT takibi	6.-12. ay BT sonrasında 18-24.ay takip	3. ayda kontrol BT, PET-BT veya doku örneklemesi	Yüksek riskli hastalarda <6 mm nodül şüpheli morfolojide, üst lob yerleşimli veya her ikisi de birlikte ise 12. ay takip gerekmektedir. (Öneri 1A)
Multipl				
Düşük Risk*	Rutin takibe gerek yok	3.-6. aylar arasında, sonrasında riske göre 18-24. aylar arasında kontrol BT	Nodüllerin yönetimi için en şüpheli nodül baz alınmalıdır. Takip aralıkları nodül boyutu ve riske göre değişiklik gösterebilir. (Öneri 2A)	
Yüksek Risk*	12. ayda isteğe bağlı olarak kontrol BT	3.-6. aylar arasında ve 18-24. aylar arasında kontrol BT	Nodüllerin yönetimi için en şüpheli nodül baz alınmalıdır. Takip aralıkları nodül boyutu ve riske göre değişiklik gösterebilir. (Öneri 2A)	

Not: *Risk faktörleri: Nodül boyut ve morfolojisi-lokalizasyonu-çokluğu-büyüme oranı, amfizem ve fibrozis, yaş, cinsiyet, ırk ve aile öyküsü, tütün ve diğer inhale edilen ürünler

Tablo 3. Fleischner Derneği 2017 Yetişkinlerde Rastlantısal Olarak Tespit Edilen Subsolid Nodüllerin Yönetimi için Kılavuz Önerileri

Subsolid Nodüller			
	Nodül Boyutu		
Soliter			
	<6 mm	≥6 mm	Yorum ve Öneriler
Buzlu cam	Rutin takibe gerek yoktur.	6-12. aylar arası nodülün sebat ettiğini doğrulamak için kontrol BT, nodül sebat ediyorsa 5 yıl boyunca 2 yıl aralıklarla kontrol BT	6 mm'den küçük şüpheli nodüllerde 2 ve 4. yıllarda kontrol BT görülmeli, eğer solid komponent gelişimi ya da büyüme gözlenirse cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. (Öneriler 3A ve 4A)
Kısmi Solid	Rutin takibe gerek yoktur.	3-6. aylar arası nodülün sebat ettiğini doğrulamak için kontrol BT, nodül boyutu değişmiyorsa ve solid komponenti 6 mm'den küçük ise 5 yıl boyunca yıllık takip	Pratikte kısmi solid nodüller 6 mm'den büyük olmadıkça iyi tanımlanamazlar ve 6 mm'den küçük nodüller genelde izlem gerektirmezler. Persistan ve solid komponenti 6 mm'den büyük kısmi solid nodüller malignite açısından yüksek riskli kabul edilmelidir. (Öneriler 4A-4C)
Multiple			
Tüm subsolid nodüller	3-6. aylar arası kontrol BT, stabilse 2 ve 4. yıllarda kontrol BT	3-6. aylar arasında kontrol BT. Sonraki yönetim en şüpheli nodüle göre yapılmalıdır.	Multiple <6 mm buzlu-cam nodülleri genellikle benignidir, fakat yüksek riskteki seçilmiş hastalarda 2. ve 4. yıllarda kontrol BT görülmelidir. (Öneri 5A).

2.8 Pulmoner Nodül Yönetiminde Kullanılan Tanısal İşlemler

2.8.1. Cerrahi Olmayan Girişimler

2.8.1.1 Bronkoskopi

Bronkoskopi, soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir yöntem olmakla beraber tanı açısından katkısı sınırlı olabilmektedir. 177 soliter pulmoner nodül hastasını içeren bir çalışmada, tüm hastalara bronkoskopi, fırçalama, ve transbronşiyal biyopsi yapılmış, benign olgularda % 35, malign olgularda % 64 sensitivite saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada lezyon boyutu eğer 2cm' den küçük ise bronkoskopinin başarısının azaldığı da tespit edilmiştir (61).

2.8.1.2. Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİAB)

Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi özellikle akciğerin periferinde yerleşen nodüller için genellikle BT veya skopi eşliğinde yapılan işlemlerdir. Soliter pulmoner nodüllerde bronkoskopik olarak ulaşılamayan olgulara TTİAB'nin yapılması tercih edilmektedir. 239 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, 20 gauge iğne ile yapılan transtorasik biyopside malignite tanısı için genel duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %96,1, %100, %100 ve %86,8 olarak saptanmıştır. Tanı doğruluğu ise %96,9 olarak bulunmuştur (62). Başka bir çalışmada da BT eşliğinde transtorasik biyopsi yapılan olgularda tanı doğruluğu %92,1 saptanmış ve komplikasyon olarak da %20,5 pnömotoraks ve %2,8 kanama bildirilmiştir. TTİB yapılan nodüllerde yanlış negatif transtorasik biyopsi sonuçlarının çoğunu adenokarsinom olgularının oluşturduğu görülmüştür. Buzlu cam nodüllerde yapılan TTİAB işleminden düşük tanısal verim elde edilebilir ve benign sonuçlanan biyopsilere de kuşku ile yaklaşılmalıdır (63).

2.8.2 Cerrahi Girişimler

Video yardımcı göğüs cerrahisi (VATS - video-assisted thoracic surgery) ve torakotomi kullanılan cerrahi yöntemlerdir. Özellikle bronkoskopi veya transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi ile ulaşılamayan küçük nodüller, video yardımcı torakoskopik cerrahinin (VATS) ana endikasyonlarından biri haline gelmiştir. VATS, küçük periferik pulmoner nodüller için daha etkili ve daha az invaziv bir tanı aracıdır (64). Düşük morbidite/mortalite ile pulmoner nodüllerde %100 tanı oranı sağlayan bir tekniktir. 2 cm'den büyük ve santrale yakın yerleşimli nodüllere VATS ile ulaşmak zor olabildiğinden bu şekilde olan nodüllerde torakotomi öncelikle tercih edilmelidir.

VATS işleminde nodül boyutu 2 cm'den büyük olduğunda postoperatif komplikasyon gelişme olasılığı daha yüksek bulunmuştur (65). Cerrahi erişim ve cerrahinin kapsamı büyük ölçüde cerrahin nodülü tanıma yeteneğine bağlı olduğundan, VATS işleminde cerrahiye rehberlik etmesi için küçük akciğer nodüllerini işaretlemek için farklı yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemler, nodülün intraoperatif görülebilmesi için nodülün bitişiğine metilen mavisi gibi perkütan boya enjeksiyonunu, hedef lezyona floroskopik rehberliğin yanı sıra ameliyattan önce kılavuzluk sağlayan perkütan çengel teller ve mikro sarmalların yerleştirilmesini içerir. Bu yöntemlerin, rezeksiyon için tümör lokalizasyonunu iyileştirdiği bulunmuştur (66).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamız, Türkiye’de çok merkezli, retrospektif bir çalışma olarak dizayn edildi. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya katılan hekimler tarafından (27 hastane-30 merkez) hasta dosyaları retrospektif olarak incelenmeye başlandı. 01.01.2014 ve 31.12.2019 tarihleri arasında pulmoner nodül takibi yapılan, takipte en az iki toraks tomografisi olan veya tek toraks tomografisi olup histopatolojik tanısı mevcut olan hastalar dahil edildi. Çok merkezli yapılan çalışmamızda hastaların kimlik numaralarından mükerrer hastalar tespit edilip çıkarıldı. 18 yaş altı, bilinen malignite tanısı olanlar ve radyolojik veriler incelendiğinde ilk toraks tomografisinde nodül çapı > 3 cm olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerine uyan 1316 hasta çalışmaya dahil edildi. Pulmoner nodül hastalarının demografik bilgileri, takip başlangıcındaki semptomları, komorbiditeleri, sigara maruziyetleri, aile öyküsünde akciğer ve akciğer dışı kanser durumları, toraks tomografi takip intervalleri, çekilen tomografi sayıları, nodül çapları, nodül özellikleri ve lokalizasyonları, tomografilerde nodül dışı radyolojik bulgular, ek görüntüleme ve tanısal işlem ihtiyaçları, PET/BT değerlendirmesi yapılmış olgularda nodül ve nodül dışı patolojik FDG tutulumu olup olmadığı, takipte istenen laboratuvar tetkikleri, patolojik sonuçlar kaydedildi. Çalışmaya hem tek hem de multiple nodülü olan hastalar dahil edildi. Nodül çapları için toraks tomografilerinde transvers kesitte ölçülen en uzun çap, multiple pulmoner nodüle sahip hastalarda ise nodül çapı için en büyük ve/veya malignite açısından en şüpheli görünümü olan nodül çapı dikkate alındı.

Çalışmamızda malign nodüller ile benign nodüller arasında bazı parametrelerde karşılaştırma yapıldı. Malign nodüllerin hepsinin patolojik sonucu mevcut idi. Benign nodüller ise 3 grup oluşturularak karşılaştırmalara dahil edildi. Birinci grup, histopatolojik sonucu benign gelen nodüllerin oluşturduğu patolojik benign grup idi. İkinci grup ise hekim kararı ile benign düşünülüp takipten çıkarılan klinik benign adı verilen grup idi. Patolojisi malign sonuçlanıp takipten çıkarılan nodüller ise tespit edildi ve klinik benign gruba dahil edilmedi. Benign histopatolojik tanısı olup takipten çıkarılan nodüller ise ikinci gruba dahil edilip mükerrer nodüller olarak alınmadılar. Üçüncü grup benign nodüller ise hem patolojik benign hem de klinik benign grubun toplamı alınarak oluşturuldu ve toplam benign grup olarak

isimlendirildi. Patolojik benign, klinik benign ve toplam benign adı altında 3 tane benign nodül grubu oluşturulmuş oldu.

3.2. Çalışmanın Sonlanım Noktaları

Çalışmamızın birincil sonlanım noktaları; Türkiye’de rastlantısal pulmoner nodüllerin takibinin nasıl yapıldığını ortaya koymak ve pulmoner nodül takiplerinde kılavuzlara uyumu değerlendirmektir. Ülkemizde pulmoner nodül hastalarının demografik ve klinik özellikleri, ne kadar süre nodül takibi yapıldığı, BT takip intervalleri, nodüllerin radyolojik özellikleri, PET-BT ve tanısal işlemlerin sıklığı hakkında bilgi elde etmektir.

Çalışmamızın ikincil sonlanım noktaları; Türkiye’de takip edilen pulmoner nodül hastalarının patolojik sonuçları, nodüllerin progresyonu, regresyonu ve stabil kalma oranları hakkında veri elde edilmesidir. Ülkemizde pulmoner nodül hastaları ile ilgili geniş çaplı veri sağlayan bu çalışma ile ulusal kılavuz oluşturulmasına yardımcı olmaktadır.

3.3. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Elektronik sağlık kaydında pulmoner nodülleri tanımlamak için standart ICD kodu bulunmamakta idi. Bu nedenle retrospektif olarak dizayn edilen çalışmamızda, nodül takibi yapılan hastaları tespit edebilmek için kullanılan ICD kodları tüm hastaları tespit edememiş olabilir. Çok merkezli ve retrospektif bir çalışma olduğu için, çalışmaya dahil edilen hastaların her verisine ulaşılamamıştır. Bu yüzden değerlendirmelerde her hastanın her verisi kullanılamamış olup bazı verilerde toplam hasta sayısı üzerinden değerlendirme yapılamamıştır. Aynı zamanda çalışma tasarımı göz önüne alındığında, nodül takibinde kararların hasta tercihindan kaynaklanıp kaynaklanmadığı da anlaşılamamaktadır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Gruplara göre verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson kare, Yates düzeltmesi ve Fisher kesin testi kullanıldı. BT çapı için maligniteyi belirlemede ROC analizinden

yararlanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ s.sapma, ortanca (min-mak) ve kategorik veriler için de frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p<0,05$ alındı.



4-BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

1316 hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmamızda cinsiyet dağılımı; 525 (%39,9) kadın, 791 (%60,1) erkek şeklindeydi.

Tablo 4. Cinsiyete ait tanımlayıcı istatistik

	Hasta sayısı (n)	%
Kadın	525	39,9
Erkek	791	60,1
Total	1316	100

Hastaların yaş dağılımlarının 20 ila 88 yaş arasında olduğu görüldü. Ortalama yaş 57,63 ($\pm 12,02$) yıl olarak elde edildi. Ortalama takip süresi 20,21 ay iken maksimum takip 70 ay olarak bulundu. Hekim vizit sayısı da 1 ile 60 arasında değişmekte olup ortalama hekim vizit sayısı 4 olarak belirlendi.

Tablo 5. Yaş, takip süresi ve hekim vizit sayısına ilişkin tanımlayıcı bilgiler

	Hasta sayısı (n)	Ortalama ($\pm$ S.Sapma)	Ortanca (min-mak)
Yaş, yıl	1316	57,63 ($\pm 12,02$)	58,6 (20-88)
Takip Süresi, ay	1275	20,21 ($\pm 15,54$)	15,6 (0,1-70)
Hekim Vizit Sayısı, adet	1278	5,96 ($\pm 6,53$)	4 (1-60)

Hastalar arasında hiç sigara kullanmamış olanların oranı %32,7 (426) iken, aktif sigara kullanımı olanların oranı %26,8 (349), pasif içicilerin oranı %9,8 (128), sigarayı bırakmış olanların oranı ise %30,6 (399) şeklindeydi. Ortalama sigara tüketimi 34,55 ($\pm 20,9$) paket/yıl iken, yılda minimum paket tüketimi 1 ve maksimum paket tüketimi 200 olarak belirlendi.

Tablo 6. Sigara maruziyeti

	Hasta sayısı (n)	%
Hiç kullanmamış	426	32,7
Pasif maruziyet	128	9,8
Aktif	349	26,8
Bırakmış	399	30,6
Toplam	1302	100

Çalışmamızda, pulmoner nodül hastalarında ek komorbiditesi olanların oranı %67,5 (888) olarak bulundu. Komorbid durumlar incelendiğinde, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve/veya astım hastalıkları ilk sırada yer almaktadır; komorbiditesi olan vakaların %47,4'ünde KOAH ve/veya astım hastalıkları olduğu tespit edildi. Hastalarda ek komorbiditelerin dağılımı şu şekilde izlendi; KOAH-Astım %47,4 (421), hipertansiyon %35,5 (315), diğer %32,3 (287), diabetes mellitus %20,2 (179), koroner arter hastalığı %14,4 (128), konjestif kalp yetmezliği %4,7 (42), tüberküloz ve diğer granülomatöz hastalıklar %4,1 (36), interstisyel akciğer hastalığı %2,7 (24), kronik böbrek yetmezliği %1,5 (13), kronik karaciğer hastalığı %0,8 (7). Ek komorbiditelerin dağılımları tablo 8 ve grafik 1'de gösterildi.

Tablo 7. Komorbiditeye ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Hasta sayısı (n)	%
Komorbidite varlığı		
Yok	428	32,5
Var	888	67,5

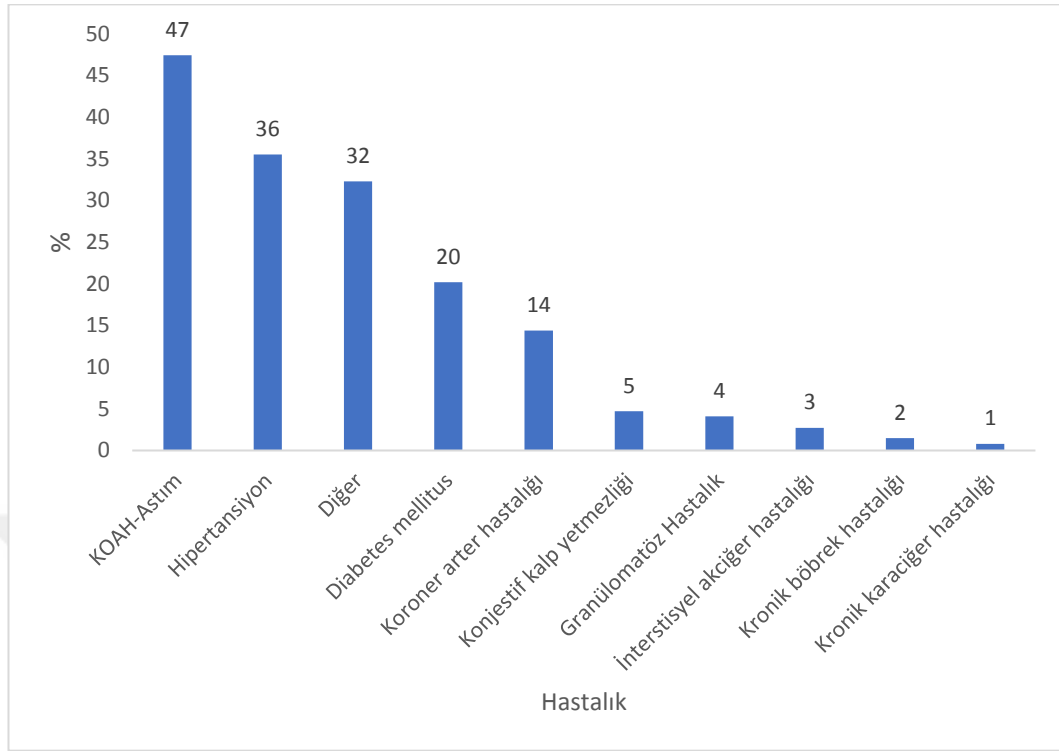
Tablo 8. Komorbidite dağılımlarına ilişkin tanımlayıcı bilgiler

	Hasta sayısı (n)	%(1)	%(2)
KOAH-Astım	421	29,00	47,40
Hipertansiyon	315	21,70	35,50
Diğer	287	19,80	32,30
Diabetes mellitus	179	12,30	20,20
Koroner arter hastalığı	128	8,80	14,40
Konjestif kalp yetmezliği	42	2,90	4,70
Granülomatöz hastalık	36	2,50	4,10
İnterstisyel akciğer hastalığı	24	1,70	2,70
Kronik böbrek hastalığı	13	0,90	1,50
Kronik karaciğer hastalığı	7	0,50	0,80
Toplam	1452	100,00	163,50

1: Komorbiditelerin kendi aralarındaki dağılım

2: Vakalardaki dağılım

Grafik 1. Ek komorbidite dağılımları

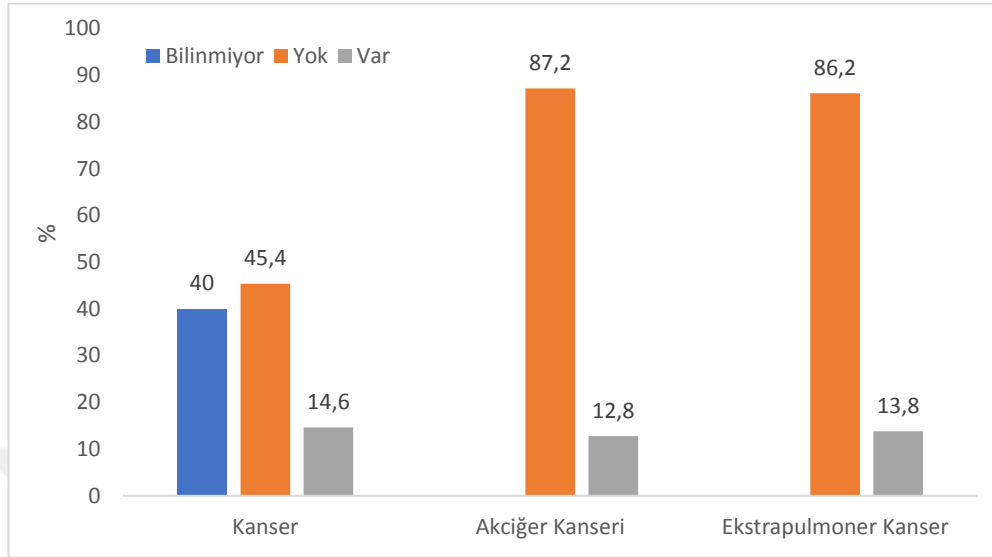


Hastaların anamnez kayıtlarından ulaşılan sonuçlara göre; ailesinde kanser öyküsü olanların oranı %14,6 (192) olarak tespit edildi. Soygeçmişinde akciğer kanseri öyküsü olanların oranı %12,8 (101) ve ekstrapulmoner kanser öyküsü olanların oranı ise %13,8 (109) olarak belirlendi.

Tablo 9. Soygeçmişte kanser, akciğer kanseri ve ekstrapulmoner kanser dağılımları

	Hasta sayısı (n)	%
Ailede Kanser Öyküsü		
Yok	598	45,4
Var	192	14,6
Bilinmeyen	526	40,0
Ailede Akciğer Kanseri		
Yok	689	87,2
Var	101	12,8
Ailede Ekstrapulmoner Kanser		
Yok	681	86,2
Var	109	13,8

Grafik 2. Hastaların soygeçmişindeki kanser durumları



4.2. Genel Klinik ve Radyolojik Bulgular

Hastaların ilk başvuru semptomlarına bakıldığında; herhangi bir semptom tariflemeyenlerin oranı %20,6 (270), solunumsal semptom tarifleyenlerin oranı %69 (906), sistemik semptom tarifleyenlerin oranı %8,5 (112) ve diğer sistemlerle ilgili semptom tarifleyenlerin oranı ise %9,5 (125) olarak bulundu.

Tablo 10. İlk başvuru nedenleri

	Hasta sayısı (n)	%
İlk başvuru nedeni		
Yok (Asemptomatik)	270	20,6
Var	1043	79,4
İlk başvuruda solunumsal semptom		
Yok	407	31,0
Var	906	69,0
İlk başvuruda sistemik semptom		
Yok	1201	91,5
Var	112	8,5
İlk başvuruda diğer sistemlerle ilgili semptom		
Yok	1186	90,5
Var	125	9,5

Hastaların takibinde herhangi bir hastaya en fazla 11 defa BT çekimi yapıldığı görüldü. Takiplerde ilk çekilen BT ile son çekilen BT arasında geçen süre ortalama 606,3 ($\pm 466,1$) gün iken, minimum geçen süre 2 gün ve maksimum geçen süre de 2101 gün olarak belirlendi. Takiplerde BT'ler arasında geçen sürelerin farkları sırasıyla; 290,7 ($\pm 326,6$), 276,1 ($\pm 233,4$), 269,2 ($\pm 195,7$), 309,2 ($\pm 236,8$), 311,2 ($\pm 275,5$), 248,1 ($\pm 125,4$), 158,6 (± 79), 152 ($\pm 72,1$), 173 ($\pm 124,1$), 206 ($\pm 7,1$) gün olarak izlendi. Takip BT'ler arasında geçen süre farkları Tablo 11'de gösterildi.

Pulmoner nodül nedeni ile takip edilen hastalarda ardışık iki BT arası ortalama fark genel olarak incelendiğinde 283,8 ($\pm 276,8$) gün iken ortanca değer 195 gün olarak elde edilmiştir. Ayrıca ardışık iki BT arasındaki süreler 2-2042 gün arasında değişmektedir.

Tablo 11. Ortalama BT takip sürelerine ait tanımlayıcı bilgiler

	Hasta sayısı (n)	Ortalama gün ($\pm$ S.Sapma)	Ortanca gün (min-mak)
1.BT-2.BT	1275	290,7 ($\pm 326,6$)	178 (2 - 2042)
2.BT-3.BT	751	276,1 ($\pm 233,4$)	199 (7 - 1665)
3.BT-4.BT	386	269,2 ($\pm 195,7$)	213,5 (7 - 1254)
4.BT-5.BT	179	309,2 ($\pm 236,8$)	232 (4 - 1410)
5.BT-6.BT	77	311,2 ($\pm 275,5$)	210 (28 - 1526)
6.BT-7.BT	31	248,1 ($\pm 125,4$)	227 (52 - 592)
7.BT-8.BT	13	158,6 (± 79)	168 (23 - 364)
8.BT-9.BT	6	152 ($\pm 72,1$)	127 (92 - 287)
9.BT-10.BT	4	173 ($\pm 124,1$)	162 (41 - 327)
10.BT-11.BT	2	206 ($\pm 7,1$)	206 (201 - 211)
İlk BT-Son BT	1275	606,3 ($\pm 466,1$)	468 (2 - 2101)

Takip edilen hastalarda tek ve multiple tüm nodüllerin lokalizasyonları incelendiğinde; tüm lokalizasyonlar içinde sağ taraflı lokalizasyon oranı %22,3 ve tüm hastalar içinde ise %75 olarak belirlendi. Hastalar ve tüm lokalizasyonlar arasında en fazla görülen lokalizasyon sağ akciğer olup ikinci en fazla görülen ise periferik lokalizasyon idi. Hastalar arasında görülen nodül lokalizasyon sıralaması en fazladan en aza doğru; sağ akciğer %75 (981), periferik %68,9 (901), alt lob %52,9 (692), üst lob %50,7 (663), sol akciğer %50,1 (655), orta lob %24,8 (324), santral %14 (183) şeklinde idi. Lokalizasyon dağılımları tablo 12 ve grafik 3'de verildi.

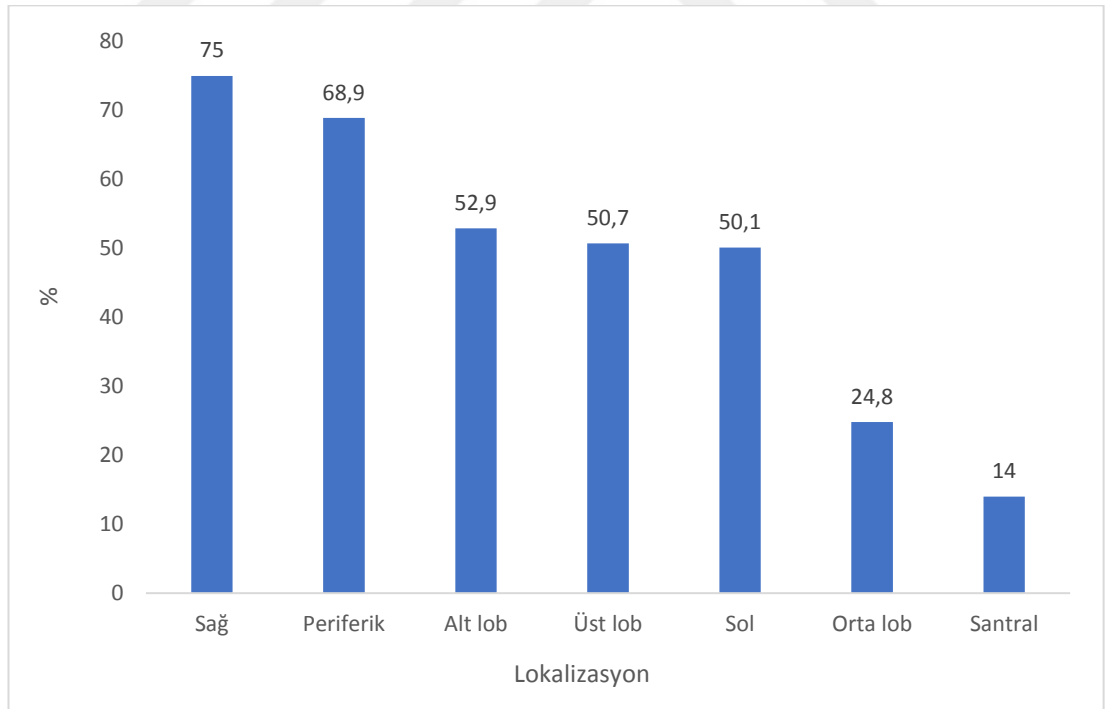
Tablo 12. Lokalizasyon dağılımları

Lokalizasyon	Hasta sayısı(n)	%(1)	%(2)
Sağ	981	22,30	75,00
Periferik	901	20,50	68,90
Alt lob	692	15,70	52,90
Üst lob	663	15,10	50,70
Sol	655	14,90	50,10
Orta lob	324	7,40	24,80
Santral	183	4,20	14,00
Toplam	4399	100,00	336,30

1: Lokalizasyonların kendi içindeki dağılımı

2: Vakalardaki dağılım

Grafik 3. Lokalizasyonların dağılımları



Tek ve multiple tüm nodüllerin özellikleri incelendiğinde nodül özelliklerinin dağılımı şu şekildeydi; solid nodül %77,7 (959), düzgün sınırlı nodül %52 (642), düzensiz sınırlı nodül %19,8 (244), subsolid nodül %14,9 (184) , pür buzlu cam nodül %10,9 (135), kalsifikasyon gösteren nodül %10,6 (131), lobülasyon gösteren nodül %6,3 (78), spikülasyon gösteren nodül %5,8 (71), kavitasyon gösteren nodül %1,9 (24) , diğer özellikler %1,3 (16), halo bulgusu olanlar %0,4 (5), ters halo bulgusu olanlar %0,1 (1). En az görülen özellik ters halo özelliği olup hastalarda ters halo görülme oranı %0,1’dir. Nodül özellikleri tablo 13 ve grafik 4’de gösterildi.

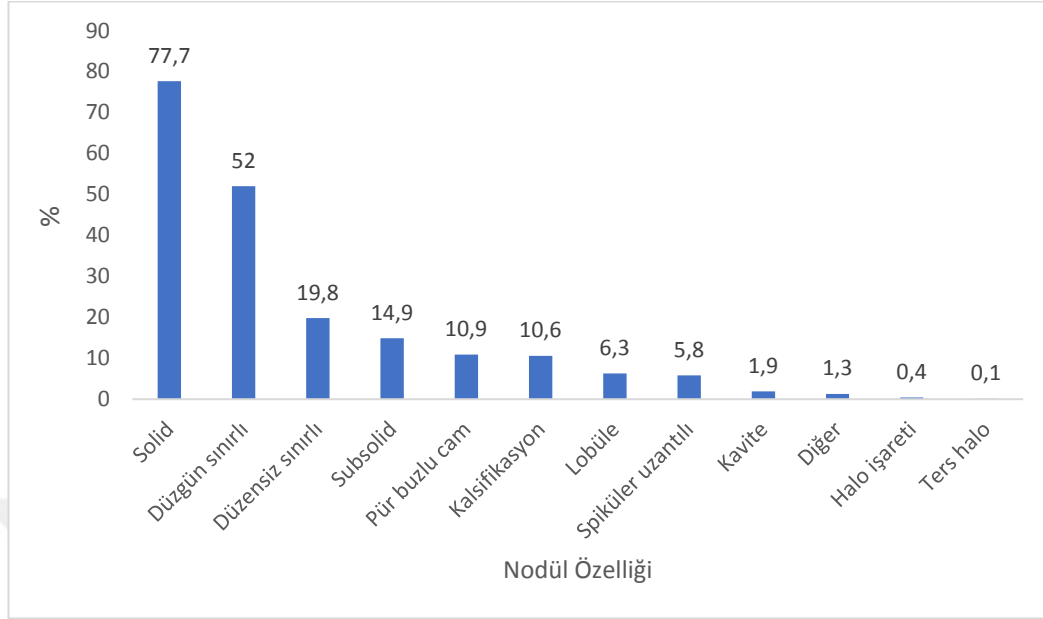
Tablo 13. Nodül özellikleri

	Hasta sayısı (n)	%(1)	%(2)
Solid	959	38,50	77,70
Düzgün sınırlı	642	25,80	52,00
Düzensiz sınırlı	244	9,80	19,80
Subsolid	184	7,40	14,90
Pür buzlu cam	135	5,40	10,90
Kalsifikasyon	131	5,30	10,60
Lobüle	78	3,10	6,30
Spiküler uzantılı	71	2,90	5,80
Kavite	24	1,00	1,90
Diğer	16	0,60	1,30
Halo işareti	5	0,20	0,40
Ters halo	1	0,00	0,10
Toplam	2490	100,00	201,80

1: Nodül özelliklerinin kendi içindeki dağılımı

2: Vakalardaki dağılım

Grafik 4. Nodül özelliklerine ait dağılımlar



İlk çekilen bilgisayarlı tomografi (1.BT) için elde edilen nodül çapı değerleri 1-30 mm arasında değişirken, ikinci çekilen bilgisayarlı tomografi (2.BT) için çap değerleri 1-63 mm arasında değişmektedir. 11 farklı zamanda elde edilen değerler incelendiğinde ortalama çap değeri 8,6 ile 14 mm arasında değişmektedir. Bilgisayarlı tomografilerde ölçülen ortalama çap değerleri ilk BT'den 11.BT'ye doğru sırasıyla; 9,2 ($\pm 6,2$), 8,7 ($\pm 6,2$), 8,6 ($\pm 5,5$), 8,8 ($\pm 5,2$), 9,3 ($\pm 5,8$), 9,6 ($\pm 5,5$), 9,4 ($\pm 4,2$), 8,8 ($\pm 4,8$), 7,4 ($\pm 1,4$), 14 ($\pm 9,4$), 10 ($\pm 5,7$) şeklinde izlendi. Nodül çap tanımlayıcı istatistikleri Tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14. Nodül çaplarına ait tanımlayıcı bilgiler

	Hasta sayısı (n)	Ortalama ($\pm$ S.Sapma),mm	Ortanca (min-mak),mm
1.BT Çap	1316	9,2 ($\pm 6,2$)	7 (1 - 30)
2.BT Çap	1178	8,7 ($\pm 6,2$)	7 (1 - 63)
3.BT Çap	716	8,6 ($\pm 5,5$)	7 (1 - 48)
4.BT Çap	372	8,8 ($\pm 5,2$)	7,2 (1 - 42)
5.BT Çap	171	9,3 ($\pm 5,8$)	8 (1 - 40)
6.BT Çap	75	9,6 ($\pm 5,5$)	9 (2 - 30)
7.BT Çap	30	9,4 ($\pm 4,2$)	9 (3 - 22)
8.BT Çap	13	8,8 ($\pm 4,8$)	9 (3 - 22)
9.BT Çap	6	7,4 ($\pm 1,4$)	7,3 (6 - 9)
10.BT Çap	4	14 ($\pm 9,4$)	13 (6 - 24)
11.BT Çap	2	10 ($\pm 5,7$)	10 (6 - 14)

Toraks BT’de pulmoner nodül dışında plevral efüzyon, patolojik lenf nodu gibi BT bulgusuna sahip vakaların oranı %47,4 (624) olarak elde edildi. Nodül dışı toraks BT bulguları incelendiğinde BT’de lenf nodu saptananların oranı en az bir bulgusu olanlarda %42,8 (267), plevral sıvı %7,1 (44) ve diğer bulgular ise %67,8 (423) olarak belirlendi.

Tablo 15. Nodül dışı toraks BT bulgu dağılımı

	Hasta sayısı (n)	%
Nodül dışı Toraks BT bulgusu		
Yok	692	52,6
Var	624	47,4

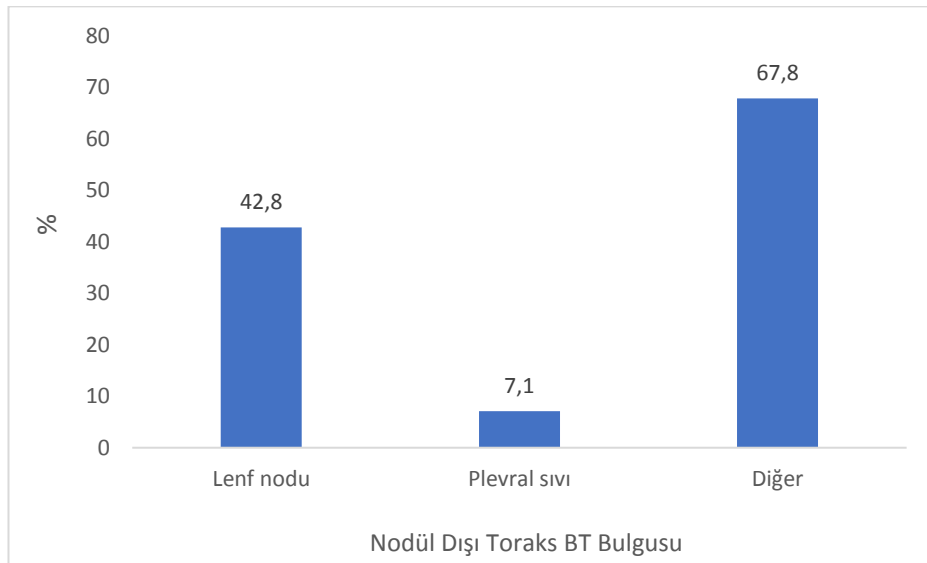
Tablo 16. Nodül dışı toraks BT bulguları

Nodül dışı Toraks BT bulguları	Hasta sayısı (n)	%(1)	%(2)
Lenf nodu	267	36,4	42,8
Plevral sıvı	44	6,0	7,1
Diğer	423	57,6	67,8
Toplam	734	100,0	117,6

1: Bulguların kendi içindeki dağılımı

2: Vakalardaki dağılımı

Grafik 5. Nodül dışı toraks BT bulgu dağılımları



4.3 Takipte İstenen Laboratuvar Tetkikleri ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Nodül takibinde laboratuvar tetkiki istenen vakaların oranı %53,5 (632) olarak belirlendi. Sedimentasyon tetkiki istenenlerin oranı vakalarda %89,7 (567) iken, tümör belirteçleri %23,4 (148), vaskülit belirteçleri %19,8 (125) ve diğer tetkikler de %13,3 (84) olarak bulundu.

Tablo 17. Nodül takibinde laboratuvar tetkiki istenme durumu

	Hasta sayısı (n)	%
Nodül lab. tetkik istenme durumu		
Yok	550	46,5
Var	632	53,5

Tablo 18. Nodül takibinde istenen laboratuvar tetkikleri

	Hasta sayısı (n)	%(1)	%(2)
Sedimentasyon	567	61,4	89,7
Tümör belirteçleri	148	16,0	23,4
Vaskülit belirteçleri	125	13,5	19,8
Diğer	84	9,1	13,3
Toplam	924	100,0	146,2

1: Tetkiklerin kendi içindeki dağılımı

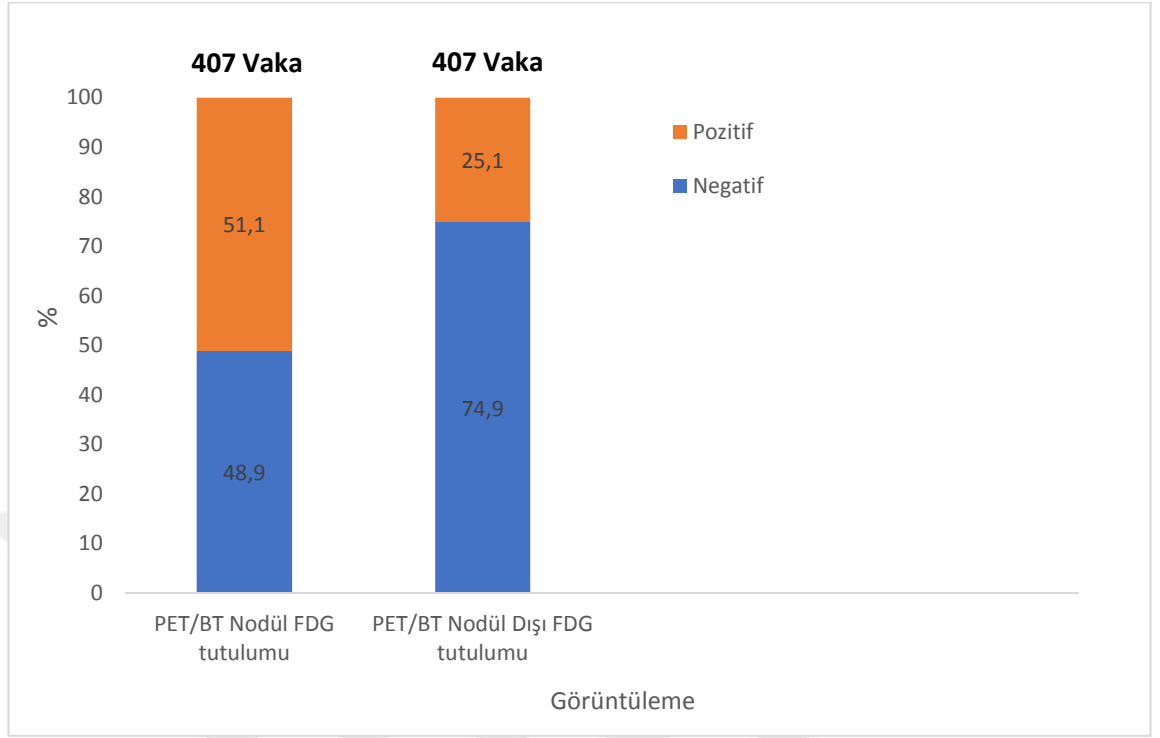
2: Vakalardaki dağılım

Hastaların %30,9'una PET/BT tetkiki istendiği saptandı PET/BT görüntülemesi yapılan 407 hasta tespit edildi ve PET/BT istenen 407 vakada pulmoner nodüllerde patolojik FDG tutulumu görülen vaka oranı %51,1 (208) ve pulmoner nodül dışında patolojik FDG tutulumu görülen vaka oranı da %25,1 (102) olarak belirlendi.

Tablo 19. PET/BT tetkiki yapılanlarda nodül ve nodül dışında patolojik FDG tutulumları

	Hasta sayısı (n)	%
PET/BT Nodül FDG tutulumları		
Nodülde patolojik FDG negatif	199	48,9
Nodülde patolojik FDG pozitif	208	51,1
PET/BT Nodül Dışı FDG tutulumları		
Nodül dışı patolojik FDG negatif	305	74,9
Nodül dışı patolojik FDG pozitif	102	25,1

Grafik 6. Toraks BT dışında yapılan ek görüntüleme sonuçları



4.4. Tanısal Örneklem

Hastalara tanısal örneklem yapılma oranı %24,8 (325) olarak bulundu. Bu işlemler bronkoskopi, endobronşial ultrasonografi (EBUS), transtorasik biyopsi, mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), torakotomi ve lenf nodu biyopsisi gibi işlemleri içermektedir.

Tablo 20. Tanısal örneklem yapılma durumu

	Hasta sayısı (n)	%
Tanısal örneklem		
Yok	986	75,2
Var	325	24,8
Total	1311	100

Tablo 21. Tanısal örnekleme sonuçlarına ait tanımlayıcı bilgiler

	Hasta sayısı (n)	%(1)	%(2)
Bronkoskopi	146	33,0	44,9
EBUS	15	3,4	4,6
Transtorasik Biyopsi	117	26,4	36,0
Mediastinoskopi	9	2,0	2,8
VATS	30	6,8	9,2
Torakotomi	108	24,4	33,2
Lenf Nodu Biyopsisi	6	1,4	1,8
Diğer	12	2,7	3,7

EBUS: Endobronşial Ultrasonografi, VATS: Video Yardımlı Toraks Cerrahisi

1: Tetkiklerin kendi içindeki dağılımı

2: Vakalardaki dağılım

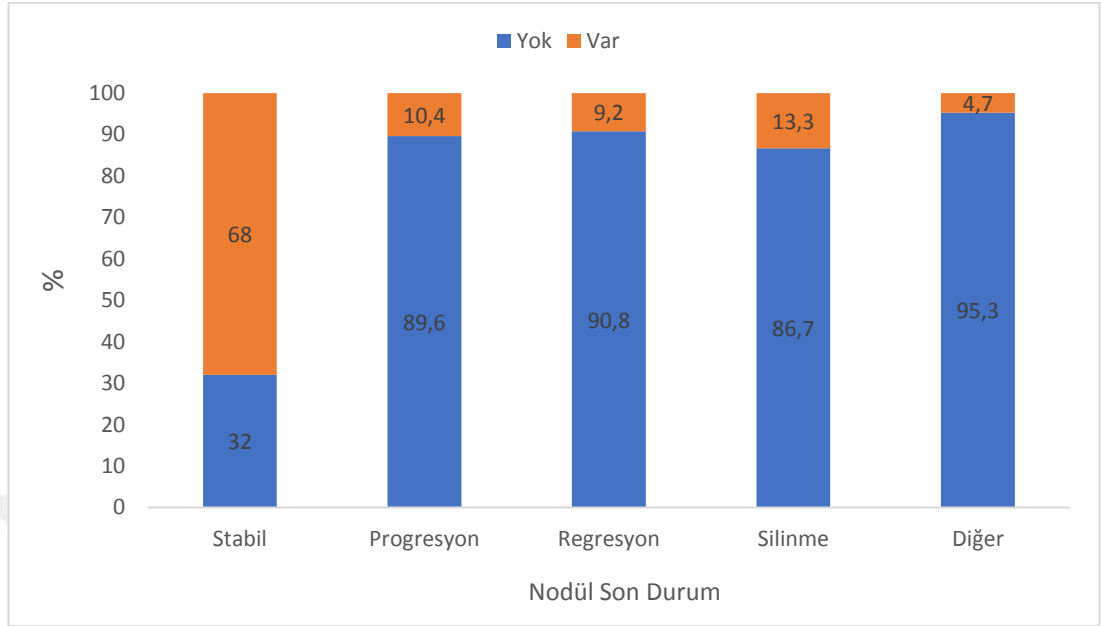
4.5 Pulmoner Nodüllerin ve Hastaların Son Durumları

Tek ve multiple tüm nodüllerin son durumuna bakıldığında; nodüllerin stabil olduğu hastaların oranı %68 (873), progresyon gözlenenlerin oranı %10,4 (131), regresyon izlenenlerin oranı %9,2 (116), nodüllerin silindiği %13,3 (168) ve diğer durumların oranı da %4,7 (59) olarak belirlendi.

Tablo 22. Nodül son durum dağılımları

Nodül son durum	Yok	Var
Stabil	411 (%32)	873 (%68)
Progresyon	1134 (89,6)	131 (10,4)
Regresyon	1150 (90,8)	116 (9,2)
Silinme	1097 (86,7)	168 (13,3)
Diğer	1206 (95,3)	59 (4,7)

Grafik 7. Nodül son durumları

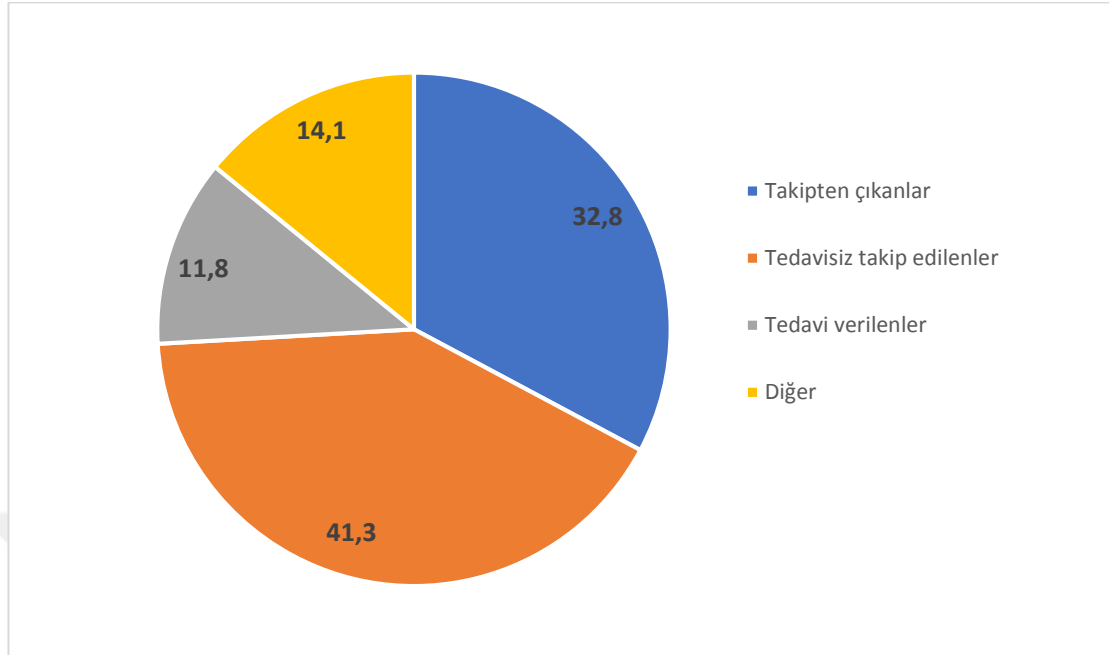


Son durum verisi belirlenen 1310 hasta içerisinde; tedavisiz takip edilenlerin oranı %41,3 (541), takipten çıkartılanların oranı %32,8 (430) ve tedavi verilen hastaların oranı ise %11,8 (154) olarak bulundu.

Tablo 23. Hasta son durumları

Hasta son durumları	Hasta sayısı (n)	%
Takipten çıkanlar	430	32,8
Tedavisiz takip edilenler	541	41,3
Tedavi verilenler	154	11,8
Diğer	185	14,1
Toplam	1310	100

Grafik 8. Hastaların son durum dağılımları



4.6 Cinsiyet ile Takip BT Sayılarının, Takip Sürelerinin ve Hekim Vizit Sayılarının Karşılaştırılması

Kadınlarda ve erkeklerde BT sayısının 1-11 arasında değiştiği görüldü. Kadınlarda ortalama BT sayısı 3 iken erkeklerde de 3 olarak elde edildi. Cinsiyete göre BT ortalama değerleri arasında fark saptanmadı ($p=0,160$).

Tablo 24. Cinsiyete göre BT sayılarının karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n)	Ortalama ($\pm$ S.Sapma),adet	Ortanca (min-mak),adet	Test İstatistiği*	P
K	525	3,14 ($\pm$ 1,43)	3 (1-11)	198577	0,160
E	791	3,03 ($\pm$ 1,33)	3 (1-11)		

*Mann Whitney U testi

Ortanca takip süresi kadınlarda 15,7 ay, erkeklerde 15,5 ay olarak elde edildi. Cinsiyete göre ortalama takip sürelerinin farklılık göstermediği görüldü ($p=0,899$).

Tablo 25. Cinsiyete göre takip sürelerinin karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n)	Ortalama ($\pm$S.Sapma), ay	Ortanca (min-mak), ay	Test İstatistiği*	P
K	510	19,9 ($\pm$ 15,1)	15,7 (0,2-66,7)	194261	0,899
E	765	20,4 ($\pm$ 15,9)	15,5 (0,1-70)		

*Mann Whitney U testi

Cinsiyete göre ortanca hekim vizit sayıları incelendiğinde ise; kadınlarda ve erkeklerde ortanca hekim vizit sayısı 4 olarak elde edildi. Cinsiyete göre ortanca hekim vizit sayıları arasında fark saptanmadı (p=0,087).

Tablo 26. Cinsiyete göre hekim vizit sayılarının karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n)	Ortalama ($\pm$S.Sapma),adet	Ortanca (min-mak),adet	Test İstatistiği*	P
K	509	5,37 ($\pm$ 5,18)	4 (1-34)	184814,5	0,087
E	769	6,36 ($\pm$ 7,26)	4 (1-60)		

*Mann Whitney U testi

4.7 Bulguların Malignite ile İlişkisi

Çalışmamızda malign nodül ile benign nodül karşılaştırması 3 şekilde incelendi. Malign nodüllerin hepsi patolojik olarak malign sonucu olan nodüllerden oluşmakta idi. Benign nodül grubu için ise 3 grup oluşturuldu. Birinci grup histopatolojisi benign gelen nodüllerin oluşturduğu patolojik benign grubu idi. İkinci grup ise takibi yapılan nodüllerde hekim kararı ile benign düşünülüp takipten çıkartılan klinik benign adı verilen grup idi. Patolojisi malign sonuçlanıp takipten çıkartılan nodüller ise tespit edildi ve klinik benign gruba dahil edilmedi. Benign patolojik tanısı olup takipten çıkarılan nodüller ise ikinci gruba dahil edilip mükerrer nodüller olarak alınmadılar. Üçüncü grup benign nodüller ise hem patolojik benign hem de klinik benign grubun toplamı alınarak oluşturuldu ve toplam benign grup olarak isimlendirildi. Özetle; patolojik benign, klinik benign ve toplam benign adı altında 3 tane benign nodül grubu oluşturulup malign nodüller ile bazı parametrelerde karşılaştırılmaları yapıldı.

Malignite varlığı cinsiyete bağlı bulundu. Kadınlarda malignite oranı %16 (38) iken erkeklerde %30,1 (123) olarak elde edildi ($p<0,001$). Malign nodüller, 3 benign nodül grubu ile değerlendirildiğinde de malignite durumunun cinsiyete bağlı olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Malign nodül oranı erkeklerde daha yüksek iken, klinik benign nodül oranı kadınlarda daha yüksektir. Her iki cinsiyet arasında patolojik benign nodül oranları arasında ise fark yoktur.

Tablo 27. Cinsiyet ile malignite ilişkisinin incelenmesi

	Kadın	Erkek	Test İstatistiği*	p
Toplam Benign	200 (%84,0)	285 (%69,9)		
Malign	38 (%16,0)	123 (%30,1)	16,155	<0,001

	Kadın	Erkek	Test İstatistiği*	p
Patolojik Benign	27 (%11,3) ^a	33 (%8,1) ^a		
Malign	38 (%16,0) ^a	123 (%30,1) ^b	16,571	<0,001
Klinik Benign	173 (%72,7) ^a	252 (%61,8) ^b		

*Pearson kare testi; ^{a-b} Her bir satır için aynı harfe sahip kategori oranları arasında fark yoktur

Çalışmamızda malignite durumuna göre yaşların farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Patolojik benign grupta ortalanca yaş 57,2 iken, klinik benign grupta 57,6 ve malign grupta 63,8 olarak elde edildi. Malign nodüllere sahip olanların yaşı diğerlerinden daha yüksekti.

Tablo 28. Malignite durumuna göre yaşların karşılaştırılması

	Ortalama ($\pm$ S.Sapma), yıl	Ortanca (min-mak), yıl	Test İst.*	p
Patolojik Benign	57,2 ($\pm$ 12,3)	57,2 (21,9 - 87) ^a		
Malign	63,2 ($\pm$ 9,9)	63,8 (31,5 - 85,2) ^b		
Klinik Benign	56,4 ($\pm$ 12,3)	57,6 (25,1 - 87,9) ^a	40,404	<0,001

*Kruskal Wallis; ^{a-b} Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Malign nodülü olanlarda ortalanca yaş 63,8 iken toplam benign grupta 57,5 olarak elde edildi. Malignite durumuna göre ortalanca yaşlar farklılık gösterdi ($p<0,001$).

Tablo 29. Toplam benign nodül grubu ile malign nodül grup arasında yaşların karşılaştırılması

	Ortalama (± S.Sapma),yıl	Ortanca (min-mak),yıl	Test İst.*	p
Toplam Benign	56,5 (± 12,3)	57,5 (22-88)		
Malign	63,2 (± 9,9)	63,8 (31-85)	52071,5	<0,001

*Mann Whitney U testi; ^{a-b}Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Malignite durumlarına göre ortanca sigara miktarları farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Patolojik benign olanlarda sigara tüketimi 35 paket-yıl iken, klinik benign olanlarda 30 paket-yıl ve malign olanlarda 40 paket-yıl olarak belirlenmiştir. Malign olanların sigara tüketim miktarı diğerlerinden daha yüksektir.

Tablo 30. Sigara kullanımı ile malignite ilişkisi

	Ortalama (±S.Sapma),paket/yıl	Ortanca (min-mak),paket/yıl	Test İst.	p
Patolojik Benign	35,5 (±22,3)	35 (10 - 130) ^a		
Malign	43,6 (±19)	40 (10 - 150) ^b		
Klinik Benign	33,1 (±19,6)	30 (1 - 120) ^a	30,01	<0,001

*Kruskal Wallis; ^{a-b}Aynı harfe sahip malignite durumları arasında fark yoktur

Toplam benign nodül grubu ile malign nodül grup arasındaki sigara kullanımı ile malignite ilişkisi incelendiğinde ise; malignite durumlarına göre ortanca tütün miktarları farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Malign olanlarda ortanca değer 40 paket-yıl iken toplam benign olanlarda 30 paket-yıl olarak belirlenmiştir.

Tablo 31. Toplam benign nodül ve malign nodül arasındaki sigara kullanımı ile malignite ilişkisi

	Ortalama (± S.Sapma),paket/yıl	Ortanca (min-mak),paket/yıl	Test İst.	p
Toplam Benign	33,4 (± 19,9)	30 (1-130)		
Malign	43,6 (± 19,0)	40 (10-150)	10111	<0,001

*Mann Whitney U testi

Malign nodüllerin kenar özelliklerine bakıldığında; düzgün sınırlı kenara sahip olanların oranı %21,9 (16), düzensiz sınırlı kenara sahip olanların oranı %64,4 (47), lobule kenar yapısı olanların oranı %31,5 (23), spiküler uzantıları olanların oranı ise %37 (27) olarak tespit edildi. Benign nodüller ile malign nodüller arasında nodül

özellikleri incelendiğinde; düzensiz , lobüle , spiküler kenar özellikleri ve kaviter özellik malign nodüllerde anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 32. Malign nodüllerin özellikleri

	Malignite Durumu		Test İst.	p
	Toplam Benign	Malign		
Düzgün sınırlı	265 (%75,9)	16 (%21,9)	76,757	<0,001^b
Düzensiz sınırlı	69 (%19,8)	47 (%64,4)	58,066	<0,001^b
Lobüle	22 (%6,3)	23 (%31,5)	37,498	<0,001^b
Spiküler uzantılı	17 (%4,9)	27 (%37)	63,277	<0,001^b
Kavite	5 (%1,1)	9 (%8,3)	---	<0,001^c

^bYates düzeltmesi; ^cFisher's exact test

Malignite durumlarına göre ortalanca takip süreleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Patolojik benign olanlarda ortalanca süre 16,4 ay iken, klinik benign olanlarda 24,7 ve malign olanlarda 5,3 ay olarak belirlenmiştir. Patolojik benign olanlar ile klinik benign olanların takip süreleri arasında fark yok iken, malign olanların takip süreleri diğerlerinden daha düşük olarak farklılık göstermektedir.

Tablo 33. Malignite durumlarına göre takip sürelerinin karşılaştırılması

	Ortalama (± S.Sapma),ay	Ortanca (min-mak),ay	Test İst.*	p
Patolojik Benign	21,4 (±15,1)	16,4(0,7 - 59) ^a	110,562	<0,001
Malign	10,4 (±11,8)	5,3(0,1 - 58) ^b		
Klinik Benign	26,5 (±16,7)	24,7(0,2 – 68,1) ^a		

*Kruskal Wallis; ^{a-b}Aynı harfe sahip malignite durumları arasında fark yoktur

Malignite durumuna göre ortalanca takip süreleri arasında fark vardır ($p<0,001$). Benign olanlarda takip süresi 24 ay iken, malign olanlarda 5,3 ay olarak belirlenmiştir.

Tablo 34. Toplam benign nodül ile malign nodül arasında takip sürelerinin karşılaştırılması

	Ortalama (± S.Sapma),ay	Ortanca (min-mak),ay	Test İst.*	p
Toplam Benign	25,9 (±16,6)	24 (0,2-68,1)	12771,5	<0,001
Malign	10,4 (±11,8)	5,3 (0,1-57,9)		

*Mann Whitney U testi

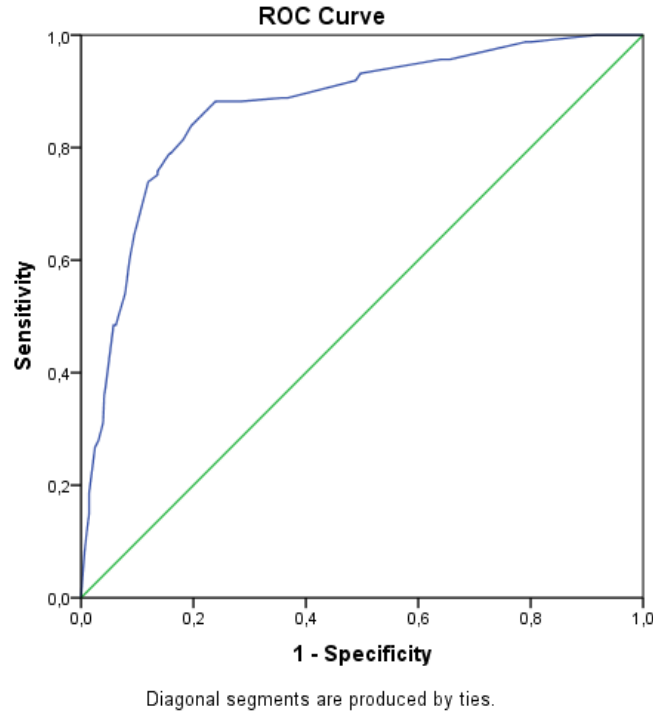
Pulmoner nodül nedeni ile takip edilen hastalarımızda malign nodül tanısı alanlarda ilk BT çapı 18 mm iken, toplam benign nodül grubunda ilk BT çapı 6 mm olarak elde edilmiştir ve bu değerler arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p<0,001$). BT çapı arttıkça malign gelme riski 1,234 kat artmaktadır ve BT çapı malignite için bir risk faktörüdür ($p<0,001$). İlk BT çapı için kesme değeri 10 mm alındığında duyarlılık %88,2, özgüllük %76,08, PPV %55,04 ve NPV değeri de %95,1 olmaktadır. Elde edilen AUC değeri 0,870 (%95 GA: 0,838-0,903) olarak anlamlı elde edilmiştir ($p<0,001$).

Tablo 35. Malignite durumuna göre ilk BT çaplarının karşılaştırılması

	Hasta sayısı (n)	Ortalama ($\pm$ S.Sapma),mm	Ortanca (min-mak),mm	Test İst.*	p
Malignite					
Benign	485	8,12 ($\pm$ 5,31)	6 (1-30)	67964	<0,001
Malign	161	18,44 $\pm$ 7,19	18 (4-30)		

*Mann Whitney U testi

Grafik 9. İlk BT çapı için ROC analizi grafiği



Bilgisayarlı tomografilerdeki nodül sayıları incelendiğinde %50'den fazlasının multiple nodül olduğu belirlenmiştir. Bilgisayarlı tomografi çekimlerinden 11. BT'de yapılan incelemelerde vaka sayıları az olmakla birlikte multiple nodül takip edildiği belirlendi. İlk BT'de tek nodülü olanların oranı %40,9, multiple nodülü olanların oranı %59,1 olarak elde edildi.

PET/BT tetkiki yapılanlarda; nodülde FDG tutulumu negatif saptananlarda takip ortanca süresi 18 ay iken, nodülde patolojik FDG tutulumu pozitif saptananlarda takip ortanca süresi 10 ay olarak belirlenmiştir ve ortanca değerler arasında fark vardır ($p<0,001$).

Tablo 36. PET/BT tetkikinde nodül FDG tutulumuna göre takip sürelerinin karşılaştırılması

	Ortalama ($\pm$S.Sapma),ay	Ortanca (min-mak),ay	Test İst.*	p
Nodül FDG -	22,2 ($\pm$ 17,4)	18 (1 - 67)	11648,5	<0,001
Nodül FDG +	14,5 ($\pm$ 14)	10 (1 - 59)		

*Mann Whitney U testi

PET/BT tetkiki yapılanlarda; nodülde patolojik FDG tutulumu saptanmayanlarda nodül ortanca çap 10 mm iken, nodülde patolojik FDG tutulumu saptananlarda nodül ortanca çap 17mm olarak belirlenmiştir ve ortanca değerler arasında fark vardır ($p<0,001$).

Tablo 37. PET/BT Nodül FDG tutulumu sonucuna ile ilk BT’de nodül çap değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama ($\pm$S.Sapma),mm	Ortanca (min-mak),mm	Test İst.	p
Nodül FDG -	11,5 ($\pm$ 5,6)	10 (3 - 30)	11174	<0,001
Nodül FDG +	17,4 ($\pm$ 7,5)	17 (2,5 - 30)		

*Mann Whitney U testi

PET/BT tetkiki yapılanlarda; nodül dışı alanlarda patolojik FDG tutulumu saptanmayanlarda takip ortanca süre 15 ay iken, nodül dışı alanlarda patolojik FDG tutulumu saptananlarda 6 ay olarak belirlenmiştir ve ortanca değerler arasında fark vardır ($p<0,001$).

Tablo 38. PET/BT Nodül dışı FDG tutulumu sonucuna göre takip sürelerinin karşılaştırılması

	Ortalama ($\pm$S.Sapma),mm	Ortanca (min-mak),mm	Test İst.*	p
Nodül dışı FDG -	20,2 ($\pm$ 16,7)	15 (1 - 67)	8067,0	<0,001
Nodül dışı FDG +	12,8 ($\pm$ 13,5)	6 (1 - 59)		

*Mann Whitney U testi

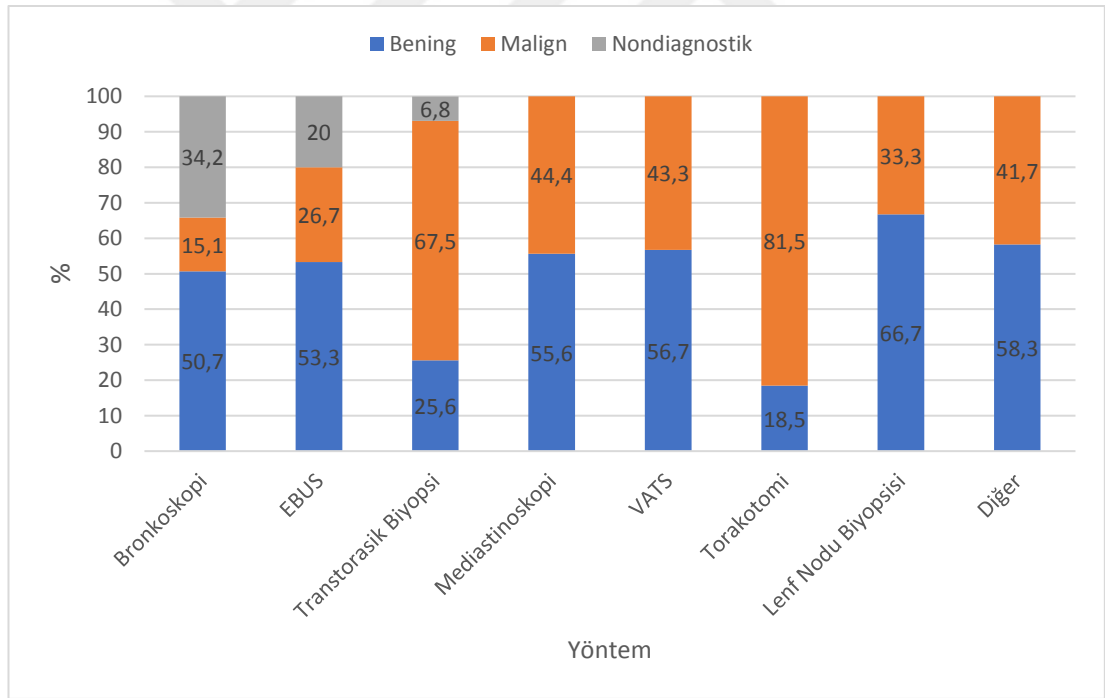
Bronkoskopi işlemi yapılanlardan malignite tanısı alanların oranı %15,1 (22), benign sonuçlananların oranı %50,7 (74), nondiagnostik sonuçlananların oranı %34,2 (50) idi. EBUS için malignite oranı %26,7 (4), benign sonuçlananların oranı %53,3 (8), nondiagnostik sonuçlanma oranı %20 (3) idi. Transtorasik biyopsi için malignite oranı %67,5 (79), benign sonuçlanma oranı %25,6 (30) ve nondiagnostik oranı da %6,8 (8)’dir. Mediastinoskopi, VATS, torakotomi ve lenf nodu biyopsisinde nondiagnostik sonuç gözlemlenmemiş olup malignite oranları sırasıyla %44,4 (4), %43,3 (13), %81,5 (88) ve %33,3 (2) olarak belirlendi.

Tablo 39. Tanısal örnekleme sonuçlarına ait tanımlayıcı bilgiler

	T.Bening	Malign	Nondiagnostik	Toplam
Bronkoscopi	74 (50,7)	22 (15,1)	50 (34,2)	146
EBUS	8 (53,3)	4 (26,7)	3 (20)	15
Transtorasik Biyopsi	30 (25,6)	79 (67,5)	8 (6,8)	117
Mediastinoskopi	5 (55,6)	4 (44,4)	---	9
VATS	17 (56,7)	13 (43,3)	---	30
Torakotomi	20 (18,5)	88 (81,5)	---	108
Lenf Nodu Biyopsisi	4 (66,7)	2 (33,3)	---	6
Diğer	7 (58,3)	5 (41,7)	---	12

EBUS: Endobronşial Ultrasonografi, VATS: Video Yardımlı Toraks Cerrahisi

Grafik 10. Tanısal örnekleme sonuçları



5-TARTIŞMA

Bilgisayarlı tomografilerin kullanımının artması ile çokça karşılaştığımız pulmoner nodüller malignite potansiyelleri nedeni ile önem taşırlar. Akciğer malignitesi gibi mortalitesi yüksek bir kanseri erkenden tespit edebilmek için malign nodüllerin tanısını erken koymak gerekmektedir. Bunun yanında çoğu pulmoner nodülün nedeni ise benignidir. Pulmoner nodül yönetimi ile ilgili kılavuzlar olmasına rağmen, takiplerde fazla sayıda radyolojik tetkik ve takip muayeneleri yapıldığı görülebilmektedir. Hastaların takibinde dikkat edilmesi gereken hususlar fazla takibin ve malign durumlarda da tanıda gecikmenin önlenbilmesidir. Bu nedenle takipte kılavuz önerilerine uyum önem ihtiva eder. Ancak nodül etiyojilerinde popülasyon farklılıkları olabilir ve akciğer kanseri ile ilişkili tanımlanan risk faktörleri toplumların yapısına, coğrafi özelliklerine göre de etki açısından farklılıklar gösterebilir (67). Bu yüzden de bu hastaların yönetiminde ulusal verilere de ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de çalışmamızda, pulmoner nodül hastalarının takibine dair ulusal veri ortaya koymayı, kılavuz uyumunu değerlendirmeyi ve ulusal kılavuz hazırlanmasına ışık tutmayı amaçladık.

Çalışmamıza, Türkiye’de pulmoner nodül nedeni ile takip edilen 1316 hasta dahil edildi. Hastaların yaş dağılımları 20 ila 88 yaş arasında olup ortalama yaş 57,63 ($\pm 12,02$) yıl olarak saptandı. Malign nodül olarak sonuçlananlarda ortalama yaş 63,8 yıl iken patolojisi benign gelenler ile benign düşünülüp takipten çıkartılanların oluşturduğu toplam benign grupta 57,5 yıl idi. Patolojik benign grubunda ortalama yaş 57,2 yıl iken, klinik benign grupta 57,6 yıl olarak elde edildi. Malign nodüllere sahip olanların yaşı diğerlerinden daha yüksekti. Çalışmamızda malignite durumuna göre yaşların farklılık gösterdiği tespit edildi ($p < 0,001$). Bu bulgu literatürde mevcut bulunan yaş ile birlikte malignite olasılığının artışı ile uyumlu bulundu (16).

Çalışmalarda pulmoner nodül hastaları için kadın cinsiyetin malignite açısından bir risk faktörü olduğu görülmüştür (11). Ancak bizim çalışmamızda, erkek cinsiyet ile malignite olasılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü. Malignite varlığı cinsiyete bağlı bulundu ve kadınlarda malignite oranı %16 iken erkeklerde %30,1 olarak elde edildi ($p < 0,001$). Malign nodüller, 3 benign nodül

grubu ile değerlendirildiğinde de malignite durumunun cinsiyete bağlı olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Malign nodül oranı erkeklerde daha yüksek iken, klinik benign nodül oranı kadınlarda daha yüksekti. Her iki cinsiyet arasında patolojik benign nodül oranları arasında ise fark yoktu. Bizim çalışmamızda, erkek cinsiyet ile malignite olasılığı arasındaki ilişkinin nedeni popülasyonlar arası farklılığa bağlı olabilir. 2018 yılında tüm dünyada kadınlar için akciğer kanseri insidansı 14,6/100.000 iken 2017 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri insidansı kadınlarda 11,1/100.000 olarak elde edilmiştir. Erkeklerde ise 2017 yılı T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri insidansı 56,7/100.000 olarak saptanmıştır. Dünyada bölgelere göre akciğer kanseri oranlarında 20 kata varan değişiklikler vardır; bu durum büyük ölçüde sigara içme yoğunluğu ve süresi, sigara türü ve inhalasyon derecesi dahil olmak üzere tütüne maruz kalmanın tarihi modellerindeki farklılıklardan kaynaklanır. Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri gibi sigara içmenin daha önce yaygınlaştığı yüksek gelirli ülkelerde erkekler arasında, sigara içme prevalansında zamanla görülen azalma, akciğer kanseri oranlarında zirve ve sonrasında da düşüş olarak yansımıştır. Kadınlar arasında sigara kullanımı daha yavaş ilerlemiştir ve erkeklerin aksine çoğu ülkede hala artış eğilimi gözlemlenmektedir. Bu yüzden de Amerika Birleşik Devletleri'nde, akciğer kanseri insidans oranları artık genç kadınlar arasında genç erkeklere göre daha yüksektir (68).

Sigara kullanımının akciğer kanseri açısından risk faktörü olduğu tüm otoriteler tarafından kabul görmektedir (69). Bizim çalışmamızda da nodüllerin malignite durumlarına göre ortalama sigara miktarları farklılık gösterdi ($p<0,001$). Patolojik benign grupta sigara tüketimi 35 paket-yıl iken, klinik benign grupta 30 paket-yıl ve malign grupta 40 paket-yıl olarak belirlendi. Malign nodül tespit edilenlerde sigara tüketim miktarı diğerlerinden daha yüksekti. Toplam benign nodül grubu ile malign nodül grup arasındaki sigara kullanımı ile malignite ilişkisi incelendiğinde ise; malignite durumlarına göre ortalama tütün miktarları farklılık gösterdi ($p<0,001$). Malign olanlarda ortalama değer 40 paket-yıl iken toplam benign grupta 30 paket-yıl olarak tespit edildi.

Çalışmamızda, nodül hastalarında ek komorbiditesi olanların oranı %67,5 olarak bulundu. Komorbid durumlar incelendiğinde, solunumsal hastalıklardan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)-astım hastalıklarının ilk sırada yer aldığı görüldü

ve komorbitesi olan vakaların %47,4'ünde KOAH-astım hastalıkları olduğu tespit edildi.

Abdomen BT'lerin %2,5 ila %8,4'ünde, toraks BT anjiyografilerinin %48'inde ve kardiyak BT'lerin %10 ila %20'sinde rastlantısal pulmoner nodüller bildirilmiştir (23). Günlük pratikte rastlantısal olarak karşımıza çıkabilen pulmoner nodüller için, bizim çalışmamızda hastaların %79,4'ünün semptom tariflediği tespit edildi. Bu semptomlar arasında ilk başvuruda solunumsal semptom tarifleyenlerin oranı %69 olarak belirlendi. Hastalara eşlik eden KOAH-astım solunumsal hastalık oranının da yüksek olması ile bu solunumsal şikayetlerin hepsi pulmoner nodül kaynaklı değerlendirilmemelidir. Solunumsal hastalık özgeçmişi olan hastaların solunumsal semptom tariflemesi ve bunun üzerine ileri inceleme ve görüntüleme tekniklerine başvurulduğu düşünülmektedir. Bizim görüşümüze göre hastaneye başvuran hastalara çoğunlukla semptom tariflemeleri üzerine toraks BT tetkiki istendiğinden çalışmamızda semptomatik hasta oranının fazla olduğu düşünüldü. Ayrıca çalışmamız toplumsal tarama çalışması olmayıp, herhangi bir yakınma ile doktora başvuran hasta popülasyonundan oluşmakta idi.

Pulmoner nodüllerin malignite riskini tahmin etmede en önemli faktörlerden biri boyutudur, bu durum birçok çalışmada da gösterilmiştir. Flesichner Derneği kılavuzu gibi nodül yönetimi ile ilgili kılavuzlarda ilk sırada gelen takip parametrelerinden biri nodül boyutudur (37). Çalışmamızda 11 farklı zamanda elde edilen değerler incelendiğinde ortalama çap değerinin 8,6 ile 14 mm arasında değiştiği tespit edildi. 314 pulmoner nodül hastasının dahil edildiği bir kohort çalışmasında ise ortalama nodül boyutu 10,3 mm olarak bulunmuştur (70). Bizim çalışmamızda malign nodüllerde ilk BT çapı 18 mm olarak elde edildi. Toplam benign nodüllerde ise ilk BT çapı 6 mm olarak saptandı. Bu değerler arasında istatistiksel olarak fark elde edildi ($p<0,001$). Çalışmamızda BT çapı 1 mm arttıkça malign gelme riski 1,234 kat artmaktadır ve BT çapı malignite için bir risk faktörü olarak bulunmuştur ($p<0,001$). İlk BT çapı için kesme değeri 10 mm alındığında duyarlılık %88,2, özgüllük %76,08, PPV %55,04 ve NPV değeri de %95,1 olmaktadır. Elde edilen AUC değeri 0,870 (%95 GA: 0,838-0,903) olarak anlamlı elde edilmiştir ($p<0,001$).

Malign nodüllerin ilk BT çaplarına bakıldığında en düşük çap 4 mm olarak tespit edildi. 4 mm veya daha küçük nodüllerin en az %99'u benign olduğundan ve bu tür küçük opasiteler ince kesit BT taramalarında son derece yaygın olduğundan, takip BT önerilmemektedir; morfolojisi şüpheli seçilmiş vakalarda veya yüksek riskli kişilerde 12 ay içinde tek bir takip taraması düşünülebilir. Bu protokolün birkaç sessiz kanserin atlanmasına neden olabileceği kılavuzlar tarafından da kabul edilmektedir, ancak bu tür vakaların sayısının gereksiz takiplerin sayısındaki azalmaya kıyasla son derece küçük olduğu görülmektedir. Küçük boyutlu benign nodüllerin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, bu tür vakaları 2 yıllık bir süre boyunca takip etmek, büyük kaynaklar gerektirmesi, radyasyon yükü, yüksek riskli hastalarda bile hastalığa özgü mortaliteyi azaltabileceğine dair kesin bir kanıt olmaması nedeni ile takip BT önerilmemesine neden olur (37).

Çalışmamızda takipte en fazla 11 defa BT çekiminin yapıldığı tespit edildi. İlk çekilen BT ile son çekilen BT arasındaki ortalama fark 606,3 gün iken, minimum fark 2 gün ve maksimum fark da 2101 gün olarak belirlendi. Pulmoner nodül nedeni ile takip edilen hastalarda ardışık iki BT arası ortalama fark genel olarak incelendiğinde 283,8 ($\pm 276,8$) gün iken ortalama değer 195 gün olarak elde edildi. Ayrıca ardışık iki BT arasındaki süreler 2-2042 gün arasında değişmekte idi. Pulmoner nodüllerde genel yaklaşım olarak 2 yıllık takipte nodül stabilse benign düşünülür, ancak buzlu cam nodüllerde olduğu gibi 5 yıllık takipler de mevcuttur. Kanser erken teşhisinin öneminin fazlaca vurgulanması, doktorları ve halkı nodül takibinde fazla sayıda, uygun olmayan aralıklarla BT takibi yapılmasına itmekte olabilir. Hastalar genellikle bir pulmoner nodülün kanser anlamına geldiğini varsayarlar (71). Hastalara 2 gün gibi çok kısa aralıklarla BT çekilmesi, toraks BT'lerin çekim kalitesi ve teknikleri, önceki radyolojik tetkiklere sistem üzerinden ulaşılabilmesi, çekilen toraks BT'lerin kontrastsız olması halinde nodül ayırıcı tanısı için pulmoner emboli gibi hastalıklar açısından tekrar kontrastlı BT çekilmesi, doktor ve hastaların olası enfekte durumlarda hızlı radyolojik progresyonu veya regresyonu doğrulamak için fazla kanıta ulaşma isteği gibi nedenlere bağlanabilir. Bu aşırı kısa BT çekim aralıklarının varlığı bize kılavuz uyumunun zayıf olabileceğini de işaret ediyor olabilir. Ardışık BT tarihleri arasında uzun süreler, yıllar olması ise hastaların takiplerine gelmemesi, başka

nedenlerle çekilen BT'lerde rastlantısal saptanan nodüllerin farkında olunmayıp daha sonraki başvurularda farkedilmesi gibi nedenlerle ilişkili olabilir.

Hastalarımızın ortalama takip süresi 20,21 ay, maksimum takip süresi de 70 ay olarak bulundu. Hekim vizit sayısı da 1 ile 60 arasında değişmekte olup ortalama hekim vizit sayısı 4 olarak belirlendi. Ortanca BT sayısı 3 olarak elde edildi. Amerika Birleşik Devletlerinde çapı 8 ila 20 mm arasında olan pulmoner nodüllerin takip edildiği çok merkezli, retrospektif bir çalışmada ise hastaların medyan takip görüntüleme sayısı 3 olarak bulunmuştur (1-7 arasında). Çoğunluğun (%62) 3 ila 5 takip görüntülemesine sahip olmasına rağmen, %4'üne yedi kez takip taraması yapılmıştır (72). Bizim çalışmamızda 10 takip BT sayısına sahip 4, 11 takip BT sayısına sahip 2 hasta bulunmaktadır. Takip BT sayısı arttıkça hastaların sayılarında azalma olduğu görülmüştür. 10 defa BT takibi alınan hastaların 2 tanesi 4 yıl üzerinde takibi olan hastalar olup nodüllerde stabil durum gözlenmesi nedeni ile takipten çıkartılmışlardır. Bu nodüller solid ve düzgün kenarlı nodüller olup Fleischner kılavuzuna göre uzun süre takip edildiği izlenmiştir. 11 defa BT takibi yapılan 2 hastada ise 1 tanesi pür buzlu cam nodül diğeri de spiküler kenar özelliği gösteren nodül olup 2 hastanın da çap artışına uğradığı ve progrese olduğu görülmüştür. Pulmoner nodül takip yönetiminde şüpheli morfolojik özelliklere dikkat edilmesi gerektiği görülmektedir. Bir kohort çalışmasında ise Ocak 2012 – Aralık 2014 arasında, yeni tespit edilmiş tesadüfi pulmoner nodüllerin takibi kanıta dayalı bir yaklaşıma uyumlu veya uyumsuz olarak kategorize edilmiştir. Kanıta dayalı bir değerlendirmeye uyumsuzluğun en yaygın nedeni, uygun takip BT görüntülemesinin olmaması olarak bulunmuştur (70). Kılavuza uygun takip aralığında ortaya çıkabilecek malign durumlar ile hekimlerin yüzleşmek istememesi, hukuki sorunların oluşturduğu baskı ve hasta talepleri gibi nedenler kılavuza uyumu zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda malign nodüllerin ortalama takip süresi 5,3 ay iken, toplam benign grubunda ortalama takip süresi 24 ay olarak belirlendi ve aralarında istatistiksel olarak fark tespit edildi ($p<0,001$). Patolojik benign olanlarda ortalama süre 16,4 ay iken, klinik benign olanlarda 24,7 ay olarak belirlendi. Patolojik benign olanlar ile klinik benign olanların takip süreleri arasında fark yok iken, malign olanların takip süreleri diğerlerinden daha düşük olarak farklılık gösterdi. Malignite durumlarına göre ortalama takip süreleri farklılık gösterdi ($p<0,001$). Nodülleri değerlendirmede en

yararlı tekniklerden biri, BT ile nodül büyümesinin gözlemlenmesidir. Kanser olasılığı yüksekse kısa sürede tanısıl işlemler yapılması planlanır, ancak bu olasılık düşük veya orta düzeydeyse BT ile bir gözlem süresi daha uygundur. Çalışmamızdan elde edilen bu sonuç, malign ve benign nodüllerin doubling sürelerinin farklılığı ile de açıklanabilmektedir. Genel yaklaşım olarak nodüllerin doubling süreleri 20-30 günden daha kısa veya 400-450 günden daha uzun ise benign olarak düşünülür. Malign nodüllerin doubling sürelerinin genelde 400-450 günden daha kısa olması nedeni ile benign nodüllere göre daha kısa süre takip edildiği düşünülmektedir. Nodülün çapının artması, klinik ve radyolojik malignite düşündürecek bulguların olması (spikülasyon, düzensiz kenar vs) durumunda hastalar hemen biyopsiye yönlendirilmektedir, bu durumda da malign nodüllerin takip süreleri daha kısa tutulmaktadır (73). Benzer şekilde; PET/BT tetkiki yapılanlarda; nodülde FDG tutulumu negatif saptananlarda takip ortanca süresi 18 ay iken, nodülde patolojik FDG tutulumu pozitif saptananlarda takip ortanca süresi 10 ay olarak belirlendi ve ortanca değerler arasında fark tespit edildi ($p<0,001$). Bu durum da FDG tutulumu saptanan nodüllerde invaziv işlemlere, daha çok başvurulması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda cinsiyet faktörünün nodül takibini etkileyip etkilemediğine bakıldı. Cinsiyete göre BT ortanca değerleri arasında fark yoktu ($p=0,160$). Kadınlarda ve erkeklerde ortanca BT sayısı 3 olarak elde edildi. Cinsiyete göre ortanca takip süreleri de farklılık göstermedi ($p=0,899$). Kadınlarda ortanca takip süresi 15,7 ay iken, erkeklerde 15,5 ay olarak belirlendi. Cinsiyete göre ortanca hekim vizit sayıları incelendiğinde ise kadınlarda vizit sayısı ortanca olarak 4 iken, erkeklerde de 4 olarak elde edildi ve aralarında fark yoktu ($p=0,087$). Yani cinsiyet faktörü pulmoner nodül takibinde istenen BT sayısını, takip süresini ve hekim vizit sayısını etkilemedi.

Çalışmamızda malign nodüller arasında düzensiz, lobüle, spiküler kenar ve kaviter özellik anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu durum diğer çalışmalarda mevcut olan malign nodüllerin özellikleri ile uyumlu bulundu (74).

Hastaların %30,9'una PET/BT tetkiki istendiği saptandı. PET/BT istenen 407 vakada pulmoner nodüllerde patolojik FDG tutulumu görülen vaka oranı %51,1 (208) ve pulmoner nodül dışında patolojik FDG tutulumu görülen vaka oranı ise %25,1 (102) olarak belirlendi. PET/BT tetkiki yapılanlarda; nodülde patolojik FDG tutulumu

saptanmayanlarda nodül ortanca çap 10 mm iken, nodülde patolojik FDG tutulumu saptananlarda nodül ortanca çap 17 mm olarak belirlendi ve ortanca değerler arasında fark saptandı ($p<0,001$). Kılavuzlarda çapı 8 mm'den veya 10 mm'den küçük pulmoner nodüller için PET/BT endike olmadığı belirtilir. 8-10 mm'lik bu eşik değer, küçük lezyonlar için yanlış negatif bulgular hesaba katılarak ayarlanmıştır (75). Bizim çalışmamızda da FDG tutulumu olan malign nodüllerin ortanca çapları daha yüksek tespit edildi. Başka bir çalışmada ise, 3 cm'nin altındaki 136 nodülden, 1 cm'nin altında olan 20'sinde PET tetkikinde FDG tutulum izlenmemiş olup bu nodüllerin 8'inde malignite tespit etmişlerdir(76). Bu yüzden pulmoner nodül tanısı amacıyla yapılan PET tetkiki değerlendirilirken yanlış pozitif ve yanlış negatif bulgular dikkate alınmalıdır.

Bronkoskopi yapılanlardan malignite tanısı alanların oranı %15,1 iken, nondiagnostik sonuçlananların oranı %34,2'dir. EBUS için malignite oranı %26,7 iken nondiagnostik sonuçlanma oranı %20, transtorasik biyopsi için malignite oranı %67,5 ve nondiagnostik oranı da %6,8'dir. Mediastinoskopi, VATS, torakotomi ve lenf nodu biyopsisinde nondiagnostik sonuç gözlemlenmemiş olup malignite oranları sırasıyla %44,4, %43,3, %81,5 ve %33,3 olarak belirlendi. Çalışmamızda multiple nodülü olan hastalar da olduğundan sarkoidoz, tüberküloz gibi hastalıkların tanısı için bronkoskopi, EBUS işlemleri yapılmış olabilir. Ancak malign pulmoner nodüllerde bronş işareti mevcutsa bronkoskopik biyopsi işlemi tanıda yardımcı olabilir. BT bronş işareti (BS), doğrudan periferik pulmoner lezyona giden bir bronşu belirtir. Akciğer kanserinden şüphelenilen soliter nodüllerin tanısında bronş işareti kılavuzluğunda bronkoskopik çoklu tanısal prosedürlerin katkısını belirlemek için yapılan bir çalışmada üçüncü ila beşinci bronşiyal dallanma seviyesinde 2-5 cm SPN'si ve kitlesi olan, endobronşiyal tümörü olmayan 92 hastada fiberoptik bronkoskopi (FB) ile sırasıyla bronş yıkama (BW), fırçalama (BR), transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBNA) ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBB) yapılmış ve kombine tanısal başarı %68'e ulaşmıştır (77).

Endobronşial lezyonu olmayan akciğer lezyonlarının teşhisi için bronkoskopik örnekleme teknikleri doğrudan lezyonun boyutu ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada 2 cm'den küçük lezyonlar için %54, 3 cm'den küçük lezyonlar için %57 ve 3 cm'den büyük lezyonlar için %80 başarı elde edilmiştir. Alt lob bazal

segmentlerinde veya üst lobların apikal segmentinde yer alan lezyonlarda (%58), akciğerin diğer bölgelerindeki lezyonlardan (%83) daha düşük başarı elde edilmiştir (p=0,05) (78).

Başka bir çalışmada, doktorların vakaların %61'inde bir sonraki adımı seçerken belirtilen yönergeleri izlemediği görülmüştür. Düşük riskli hastalarda seri BT görüntülemesi önerilerine rağmen, %52'sinde PET görüntüleme veya biyopsi ile daha agresif bir yönetim uygulanmıştır. %12'sine benign olmasına rağmen biyopsi yapılmıştır. Ancak, yüksek risk kategorisinde çoğunlukla daha ihtiyatlı bir şekilde nodül yönetimi sağlanmıştır (79).

Kılavuz tarafından önerilen değerlendirme algoritmaları, malignite olasılığı arttıkça invaziv müdahalelerle ilişkili risklerin giderek daha fazla kabul edilebilir hale geldiği önermesine dayanmaktadır. Kılavuzlar, farklı stratejilerin en makul olduğu eşikler önermektedir, ancak bu ayrımlar, yüksek kaliteli kanıtların yokluğunda biraz keyfidir. Bu nedenle, farklı hekimler ve hastalar, invaziv bir stratejinin garanti altına alındığı kesin eşik hakkında farklı sonuçlara varabilir. Aslında, aynı (düşük kaliteli) kanıtların analizine dayanan kılavuzlar, ne zaman cerrahi rezeksiyon yapılması gerektiği konusunda farklı sonuçlara varmaktadır. Doktorun karar vermesinde sağlık sistemi seviyesindeki, doktor seviyesindeki ve hasta seviyesindeki faktörlerin hepsi etkilidir. Nodül değerlendirmesiyle ilgili deneyimler de önemlidir. Örneğin, invaziv seçenekler kendi kurumlarında görece daha yüksek komplikasyon oranlarına sahipse, doktorlar daha konservatif bir yaklaşımı tercih edebilirler. Hasta özellikleri de karar vermeyi etkileyebilir. Örneğin, %70 malignite riski ile cerrahi önerilen yaklaşım olsa da, şiddetli KOAH'ı veya diğer komorbid durumları olan bir hasta için daha konservatif bir yaklaşım tercih edilebilir. Alternatif olarak, bir sonraki BT için 3 ay beklemeyecek kadar endişeli olan başka bir hasta için daha erken biyopsi yapılabilir (80).

Pulmoner nodül takiplerini iyileştirmeye yönelik çabalar, nodül değerlendirmesine rehberlik edecek kanıt tabanını güçlendirmeyi amaçlamalıdır. Bu yüzden de farklı yaklaşımları karşılaştıran randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalarla daha net kılavuz tavsiyeleri oluşması amaçlanmalıdır.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çok merkezli, retrospektif dizayn edilen çalışmamıza, 01.01.2014 ve 31.12.2019 tarihleri arasında pulmoner nodül nedeni ile takip edilen 1316 pulmoner nodül hastası dahil edildi.
- Çalışmamızda takipte en fazla 11 defa BT çekiminin yapıldığı tespit edildi. İlk çekilen BT ile son çekilen BT arasındaki ortalama fark 606,3 gün iken, minimum fark 2 gün ve maksimum fark da 2101 gün olarak belirlendi.
- Pulmoner nodül nedeni ile takip edilen hastalarda ardışık iki BT arası ortalama fark genel olarak incelendiğinde 283,8 ($\pm 276,8$) gün iken ortalama değer 195 gün olarak elde edildi. Ayrıca ardışık iki BT arasındaki süreler 2-2042 gün arasında değişmekte idi.
- Hastalarımızın ortalama takip süresi 20,21 ay, maksimum takip süresi de 70 ay olarak bulundu. Hekim vizit sayısı da 1 ile 60 arasında değişmekte olup ortalama hekim vizit sayısı 4 olarak belirlendi.
- Kadınlarda ve erkeklerde ortalama BT sayısı 3 olarak elde edildi. Kadınlarda ortalama takip süresi 15,7 ay iken, erkeklerde 15,5 ay olarak belirlendi.
- Cinsiyet faktörünün pulmoner nodül takibinde istenen BT sayısını, takip süresini ve hekim vizit sayısını etkilemediği görüldü.
- Çalışmamızda malign nodüllerin ortalama takip süresi 5,3 ay iken, toplam benign grubunda ortalama takip süresi 24 ay olarak belirlendi ve aralarında istatistiksel olarak fark tespit edildi ($p < 0,001$).
- Patolojik benign nodüllerde ortalama takip süresi 16,4 ay iken, klinik benign olanlarda 24,7 ay olarak bulundu. Patolojik benign olanlar ile klinik benign olan nodüllerin takip süreleri arasında fark yok iken, malign nodüllerin takip süreleri diğerlerinden daha düşük olarak farklılık gösterdi. Malign nodüllerin daha erken dönemde biyopsiye yönlendirilmeleri nedeni ile takip sürelerinin daha kısa bulunduğu düşünülmektedir.

- İleri yaş ile malign pulmoner nodül görülme olasılığı artmaktadır. Malign nodül olarak sonuçlanan hastaların ortalama yaşı 63,8 olarak tespit edildi.
- Bizim çalışmamızda erkek cinsiyet ile malignite olasılığı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü.
- Bir nodülün malign olma olasılığı, nodül çapı arttıkça artar. BT çapı 1 mm arttıkça malign gelme riski 1,234 kat artmaktadır ve BT çapı malignite için bir risk faktörü olarak bulundu ($p<0,001$). İlk BT çapı için kesme değeri 10 mm alındığında duyarlılık %88,2, özgüllük %76,08, PPV %55,04 ve NPV değeri de %95,1 olmaktadır. Elde edilen AUC değeri 0,870 (%95 GA: 0,838-0,903) olarak anlamlı elde edilmiştir ($p<0,001$).
- Sigara içenlerde malign nodüller daha fazla görülür ve malignite, sigara maruziyeti ile ilişkili bir durumdur. Malign nodül tespit edilen hastalarda sigara tüketimi 40 paket-yıl olarak bulunmuştur.
- Nodüllerin belirli özellikleri, malignite ile ilişkilidir. Düzensiz, lobüle, spiküle kenar ve kavite malign nodüllerin özelliklerindendir.
- Çalışmamızda hastaların %30,9'una PET/BT tetkiki istendiği saptandı. PET/BT istenen 407 vakada pulmoner nodüllerde patolojik FDG tutulumu görülen vaka oranı %51,1 olarak bulundu. Nodülde patolojik FDG tutulumu saptanmayanlarda nodül ortalama çap 10 mm iken, nodülde patolojik FDG tutulumu saptananlarda nodül ortalama çap 17 mm olarak belirlendi ve ortalama değerler arasında fark saptandı ($p<0,001$).
- Bronkoscopi yapılanlardan malignite tanısı alanların oranı %15,1 iken, EBUS için malignite oranı %26,7, transtorasik biyopsi için malignite oranı %67,5, mediastinoskopi için %44,4, VATS için %43,3 torakotomi için %81,5, lenf nodu biyopsisi için %33,3 olarak belirlendi. Sarkoidoz gibi multiple nodüle neden olan hastalıklarda tanı nedenli bronkoscopi kullanımı olduğundan, bronkoscopi yapılan hastaların çoğunlukta olduğu görüldü. En yüksek malignite oranı ise torakotomi işleminde bulundu.

KAYNAKLAR

1. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. C. 239, Radiology. 2006. s. 34-49.
2. Features S. A Practical Algorithmic Approach to the. 2013;(March):825-39.
3. 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(1):43-58.
4. Stephen J. Swensen, MD; Marc D. Silverstein, MD; Duane M. Ilstrup, MS; Cathy D. Schleck; Eric S. Edell M, Background: The Probability of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules Application. Lung. 2009;
5. Poschenrieder F, Beyer L, Rehbock B, Diederich S, Wormanns D, Stroszczyński C, vd. Management solider pulmonaler Rundherde. Radiologe. 2014;54(5):436-48.
6. Eisenberg RL, Bankier AA, Boiselle PM. Compliance with Fleischner Society guidelines for management of small lung nodules: A survey of 834 radiologists. Radiology. 2010;255(1):218-24.
7. Hansell DM, Bankier AA, Mcloud TC, Mu NL, Remy J. Fleischner Society : Glossary of. 2008;246(3):697-722.
8. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest [Internet]. 1997;111(6):1710-7. Erişim adresi: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.111.6.1710>
9. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The Solitary Pulmonary Nodule. Chest. 01 Ocak 2003;123(1):89S-96S.
10. Harzheim D, Eberhardt R, Hoffmann H, Herth FJF. The solitary pulmonary nodule. Respiration. 2015;90(2):160-72.
11. McWilliams A, Tammemagi MC, Ph D, Mayo JR, Roberts H, Liu G, vd. Probability of Cancer in Pulmonary Nodules Detected on First Screening CT. 2013;
12. Blagev DP, Lloyd JF, Conner K, Dickerson J, Adams D, Stevens SM, vd. Follow-up of Incidental Pulmonary Nodules and the Radiology Report. Journal of the American College of Radiology [Internet]. 2014;11(4):378-83. Erişim adresi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2013.08.003>
13. Alper F, Karaman A. Tek Akciğer Nodülü: Güncel Yaklaşım. Türk Radyoloji Seminerleri. 2015;2(3):399-411.

14. Viggiano RW, Swensen SJ, Rosenow EC. EVALUATION AND MANAGEMENT OF SOLITARY AND MULTIPLE PULMONARY NODULES. Clin Chest Med [Internet]. 01 Mart 1992 [a.yer 14 Kasım 2022];13(1):83-95. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027252312100839X>
15. Trunk G, Gracey DR, Byrd RB. The management and evaluation of the solitary pulmonary nodule. Chest. 1974;66(3):236-9.
16. O'rourke MA, Feussner JR, Feigl P, Laszlo J. Age Trends of Lung Cancer Stage at Diagnosis: Implications for Lung Cancer Screening in the Elderly. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1987;258(7):921-6.
17. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, vd. Results of the Two Incidence Screenings in the National Lung Screening Trial. New England Journal of Medicine. 2013;369(10):920-31.
18. Lee KS, Mayo JR, Mehta AC, Powell CA, Rubin GD, Prokop CMS, vd. Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images : From the. 2017;284(1).
19. Atabey E. Türkiye asbest haritası (Çevresel asbest maruziyeti akciğer kanseri-mezotelyoma). Tuberk Toraks. 2015;63(3):199-219.
20. Limas C, Japaze H, Garcia-Bunuel R. "Scar" carcinoma of the lung. Chest. 1971;59(2):219-22.
21. Kim J, Dabiri B, Hammer MM. Micronodular lung disease on high-resolution CT: patterns and differential diagnosis. Clin Radiol [Internet]. 2021;76(6):399-406. Erişim adresi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2020.12.025>
22. Tissue AL, Wendt CH, Bitterman PB, Larsson O, Limper AH. Correlation of Regional Emphysema and Lung Cancer. 2014;XX(Xx):1-7.
23. Gerpen R Van. Creating an Incidental Pulmonary Nodule Safety-Net Program. Chest. 2021;1-6.
24. Quint LE, Park CH, Lannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. Radiology. 2000;217(1):257-61.
25. Mery CM, Pappas AN, Jaklitsch MT. Relationship Between a History of Antecedent Cancer and the Probability of Malignancy for a Solitary Pulmonary Nodule *. Chest. 2004;125(6):2175-81.
26. Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Cote ML, Christiani DC, vd. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease : A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. 2012;1957-68.

27. Wu AH, Yu MC, Thomas DC, Pike MC, Henderson BE. Personal and Family History of Lung Disease as Risk Factors for Adenocarcinoma of the Lung. *Cancer Res.* 1988;48(May):7279-84.
28. Bartholmai BJ, Koo CW, Johnson GB, White DB, Raghunath SM, Rajagopalan S, vd. Pulmonary nodule characterization, including computer analysis and quantitative features. *J Thorac Imaging.* 2015;30(2):139-56.
29. Brandman S, Ko JP. Pulmonary Nodule Detection , Characterization , and Management With Multidetector Computed Tomography. 2011;26(2):90-105.
30. Hanley KS, Rubins JB. Classifying solitary pulmonary nodules: New imaging methods to distinguish malignant, benign lesions. *Postgrad Med.* 2003;114(2):29-35.
31. Karaman CZ. Bilgisayarlı Tomografide Saptanan Rastlantısal Nodüllere Yaklaşım. 2019;(February 2015).
32. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, Miettinen S. CT Screening for Lung Cancer : 2002;(May):1053-7.
33. Lee YR, Choi YW, Lee KJ, Jeon SC, Park CK, Heo J n. Pictorial review CT halo sign : the spectrum of pulmonary diseases. 2005;78(September):862-5.
34. Solitary and Multiple Nodules, Masses, Cavities, and Cysts | Radiology Key [Internet]. [a.yer 08 Aralık 2022]. Erişim adresi: <https://radiologykey.com/solitary-and-multiple-nodules-masses-cavities-and-cysts/>
35. Zhang H, Cai W, Wang Y, Liao M, Tian S. CT and clinical characteristics that predict risk of EGFR mutation in non-small cell lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2019;0(0):0.
36. Hartman TE. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;14(3):261-7.
37. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, vd. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: A statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2005;237(2):395-400.
38. Yilmaz A, Damadoğlu E, Aybatlı A. Soliter pulmoner nodüle tanısal yaklaşım. 2008;53(3):307-18.
39. Hu H, Wang Q, Tang H, Xiong L, Lin Q. Multi-slice computed tomography characteristics of solitary pulmonary ground-glass nodules : Differences between. 2016;7:80-7.
40. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, vd. Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules : When Is It Lung Cancer ?

Diagnosis and Management of Lung Cancer , 3rd ed : American College of Chest Physicians. Chest. 2013;143(5):e93S-e120S.

41. Cruickshank A. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. 2019;49:306-15.
42. Nagatani Y, Takahashi M, Murata K, Ikeda M. Lung nodule detection performance in five observers on computed tomography (CT) with adaptive iterative dose reduction using three-dimensional processing (AIDR 3D) in a Japanese multicenter study : Comparison between ultra-low-dose CT and low-dose CT by receiver-operating characteristic analysis. Eur J Radiol. 2015;84(7):1401-12.
43. Rosado de Christenson ML. Solitary Pulmonary Nodule: Characterization With Combined Wash-in and Washout Features at Dynamic Multi-Detector Row CT. Yearbook of Diagnostic Radiology [Internet]. Ocak 2006 [a.yer 09 Aralık 2022];2006:35-6. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/244851837_Solitary_Pulmonary_Nodule_Characterization_With_Combined_Wash-in_and_Washout_Features_at_Dynamic_Multi-Detector_Row_CTJeong_YJ_Lee_KS_Jeong_SY_et_al_Sungkyunkwan_Univ_Seoul_Korea_Radiology_237675-683_
44. Bova D, Dillehay GL, Hospital NM, Halama JR, Wagner R. Nuclear Medicine. 2007;(April 2017).
45. Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and Consequences of Increased Glucose Metabolism of Cancers. 2008;49(6):24-42.
46. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M. Accuracy of PET for Diagnosis of Solid Pulmonary Lesions with 18 F-FDG Uptake Below the Standardized Uptake Value of 2 . 5. 2006;47(3):426-31.
47. Yilmaz F, Tastekin G. Sensitivity of (18)F-FDG PET in evaluation of solitary pulmonary nodules. Int J Clin Exp Med [Internet]. 30 Ocak 2015 [a.yer 09 Aralık 2022];8(1):45-51. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25784973/>
48. Modalities C sectional I, Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary Pulmonary Nodules : Methods : Results : Conclusion : 2008;246(3).
49. Park CM, Lee SM. Volume and Mass Doubling Times of Persistent Pulmonary Subsolid Nodules Detected in Patients without Known. 2014;273(1).
50. Horeweg N, Rosmalen J van, Heuvelmans MA, Aalst CM van der, Vliegenthart R, Scholten ET. 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 Oncology* [Internet]. 2014;2045(14):1-10. Erişim adresi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70389-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70389-4)

51. Clinical AE based, Guidelines P. Evaluation of Patients With Pulmonary Nodules : When Is It Lung Cancer ?*. *Chest*. 2007;132(3):108S-130S.
52. Herold CJ, Bankicr AA, Fleischmann D. Review article Lung metastases. 1996;606:596-606.
53. Kakinuma R, Muramatsu Y, Kusumoto M, Tsuchida T, Tsuta K, Maeshima AM, vd. Solitary Pure Ground-Glass Nodules 5 mm or Smaller : 2015;276(3):873-82.
54. Kobayashi Y, Fukui T, Ito S, Usami N, Hatooka S, Yatabe Y, vd. How long should small lung lesions of ground-glass opacity be followed? *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(3):309-14.
55. Lim HJ, Ahn S, Lee KS, Han J, Shim YM, Woo S, vd. Persistent pure ground-glass opacity lung nodules ≥ 10 mm in diameter at CT scan: Histopathologic comparisons and prognostic implications. *Chest*. 2013;144(4):1291-9.
56. Rounds AR, Yip R, Smith JP, Xu DM, Salvatore MM, Wolf AS, vd. CT Screening for Lung Cancer : Nonsolid Nodules in Baseline and. *Radiology*. 2015;000(0):1-10.
57. Xiang W, Xing Y, Jiang S, Chen G, Mao H, Labh K, vd. Morphological factors differentiating between early lung adenocarcinomas appearing as pure ground-glass nodules measuring ≤ 10 mm on thin-section computed tomography. 2014;1-8.
58. Cohen JG, Reymond E, Lederlin M, Medici M, Lantuejoul S, Laurent F, vd. Differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients. *Eur J Radiol*. 2015;84(4):738-44.
59. Hwang EJ, Park CM, Ryu Y, Lee SM, Kim YT, Kim YW, vd. Pulmonary adenocarcinomas appearing as part-solid ground-glass nodules: Is measuring solid component size a better prognostic indicator? *Eur Radiol*. 2015;25(2):558-67.
60. Saji H, Matsubayashi J, Akata S, Shimada Y, Kato Y, Kudo Y, vd. Correlation between whole tumor size and solid component size on high-resolution computed tomography in the prediction of the degree of pathologic malignancy and the prognostic outcome in primary lung adenocarcinoma. *Acta radiol*. 2015;56(10):1187-95.
61. Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkaneh A, Manian P. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2000;117(4):1049-54.

62. Ahn JH. Initial Experience in CT-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy of Lung Lesions Performed by a Pulmonologist. 2019;6-15.
63. Dibardino DM, Yarmus LB, Semaan RW. Transthoracic needle biopsy of the lung. 2015;7:304-16.
64. Murasugi M, Onuki T, Ikeda T, Kanzaki M, Nitta S. The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis of the small peripheral pulmonary nodule. 2001;0:734-6.
65. Jime MF. Prospective study on video-assisted thoracoscopic surgery in the resection of pulmonary nodules : 209 cases from the Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group Â nez *, The Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. 2001;19:562-5.
66. Chow SCY, Ng CSH. Recent developments in video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary nodule management. J Thorac Dis. 2016;8(Suppl 6):S509-16.
67. Yang B, Jhun BW, Shin SH, Jeong B ho, Um S won, Zo J Il, vd. Comparison of four models predicting the malignancy of pulmonary nodules : A single- center study of Korean adults. 2018;1-10.
68. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018;394-424.
69. Compr JN, Netw C, April PMC. HHS Public Access Author manuscript. 2019;16(4):412-41.
70. Id MTW, Prescott HC, Arenberg DA. Prevalence and consequences of non- adherence to an evidence-based approach for incidental pulmonary nodules. 2022;1-12. Erişim adresi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0274107>
71. Schwartz LM, Clark JA. What Do You Mean , a Spot ? LUNG CANCER A Qualitative Analysis of Patients ' Reactions to Discussions. Chest. 2013;143(3):672-7.
72. Tanner NT, Aggarwal J, Gould MK, Kearney P. Management of Pulmonary Nodules by Community Pulmonologists A Multicenter Observational Study. 2015;1405-14.
73. Libby DM, Smith JP. opinions / hypotheses Managing the Small Pulmonary Nodule Discovered by CT *. Chest. 2003;125(4):1522-9.
74. Choromańska A, Macura KJ, Russell T, Johns T. Evaluation of solitary pulmonary nodule detected during computed tomography examination. 2012;77(2):22-34.
75. Groheux D, Quere G, Blanc E, Margerie-mellon C De, Merlet P, Querellou S. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer : Literature review. Diagn Interv Imaging. 2016;97(10):1003-17.

76. 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. 2004;19-27.
77. Investigation C. CT Bronchus Sign-Guided Bronchoscopic Multiple Diagnostic Procedures in Carcinomatous Solitary. 1998;49-55.
78. Chechani V. Bronchoscopic Diagnosis of Solitary Pulmonary Nodules and Lung Masses in the Absence of Endobronchial Abnormality *. Chest. 1994;109(3):620-5.
79. Tanner NT, Porter A, Gould MK, Li X jun, Vachani A, Silvestri GA. Physician Assessment of Pretest Probability of Malignancy and Adherence With Guidelines for Pulmonary Nodule Evaluation. Chest. 2017;152(2):263-70.
80. Evidence H quality, Iaccarino JM. Pulmonary Nodule Guidelines What Physicians Do When Evidence-Based Guidelines Lack. Chest. 2017;152(2):232-4.

