

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUBSOLİD PULMONER NODÜLLERİN KLİNİK, RADYOLOJİK,
METABOLİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ulkar ISMAYILOVA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2024**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SUBSOLİD PULMONER NODÜLLERİN KLİNİK, RADYOLOJİK,
METABOLİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ulkar ISMAYILOVA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. Deniz KÖKSAL
Doç. Dr. Ulaş KUMBASAR**

**ANKARA
2024**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana değerli bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, tezimdaki yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, her daim desteğini hissettiren kıymetli hocam Prof. Dr. Deniz Köksal'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Göğüs Hastalıkları eğitimim boyunca bana destek olan, başta Anabilim Dalı Başkanı Z.Toros Selçuk olmakla bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm saygıdeğer hocalarıma da şükranlarımı ve saygılarımı iletmeğ isterim.

Tez sürecinde birlikte çalıştığım Dr. Öğr. Üyesi Olcay Kurtulan, Doç. Dr. Gamze Durhan, Doç. Dr. Ulaş Kumbasar ve Prof. Dr. Ömer Uğur'a zamanlarını ayırıp bilgi ve deneyimlerini benimle paylaştıkları için ayrıca teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve bana destek olan değerli asistan arkadaşlarıma, hayatım boyunca emeğini, sevgisini ve şefkatini esirgemeyen, başta annem Yegane olmak üzere kıymetli aileme, her daim yanımda olan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Rüşad'a ve varlığıyla hayatıma renk katan canım oğlum Murad'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ulkar Ismayilova
Ankara, 2024

ÖZET

Ismayilova U., Subsolid Pulmoner Nodüllerin Klinik, Radyolojik, Metabolik ve Patolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2024. Bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımının yaygınlaşmasıyla son yıllarda insidansında artış gözlenen subsolid nodüllerin takip süreleri ve hangi nodüllere yönelik tanısal veya tedavi yaklaşımlarının uygulanacağı konusunda literatürde net bir fikir birliği yoktur. Bu çalışmanın amacı, subsolid nodüllerin kapsamlı klinik, radyolojik, metabolik ve patolojik özelliklerini ortaya koyarak, aralarındaki ilişkileri incelemektir. Çalışmaya, 2012-2022 yılları arasında toraks BT’te subsolid nodül saptanan, merkezimizde cerrahi yapılan 86 hastaya ait 92 subsolid nodül dahil edilmiştir. Hastaların klinik verileri, hastane veri tabanından retrospektif olarak elde edilirken, BT, pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT görüntüleri ve doku kesitleri, ilgili bölümler tarafından yeniden değerlendirilmiştir. Hastaların (%53,5 kadın) ortalama yaşı 61 ± 10 yıl olup %73,5’inde sigara kullanımı, %47’sinde malignite öyküsü mevcuttu. Nodüllerin tamamı tesadüfi saptanmış, yarısı ilk tespit edildikten hemen sonra, diğer yarısı ise ≥ 3 ay (medyan: 29,6, aralık: 4-134,4 ay) takip sonrası çıkarılmıştı. Rezeksiyon öncesinde 43 nodüle (%46,7) perkütan biyopsi yapılmış, duyarlılık %95,3, majör komplikasyon oranı ise %2,3 bulunmuştur. Preoperatif BT’lerde nodüllerin 27’si saf buzlu cam, 61’i kısmi solid ve 4’ü solid (izlemde solid hale gelmiş) yapıdaydı. Postoperatif patolojik tanıları; 1 atipik adenomatöz hiperplazi (AAH), 2 adenokarsinoma insitu (AİS), 26 minimal invaziv adenokarsinom (MİA), 51 invaziv adenokarsinom (İA), 1 skuamöz hücreli karsinom, 3 metastaz, 8 benign lezyonu. Kısmi solid nodüllerde, saf buzlu cam nodüllere kıyasla nodül içyapısında hava bronkogramı, vasküler ve bronşiyal işaretler ile plevral çekinti daha yaygın olarak gözlenmiş olup daha yüksek oranda IA tanısı konulmuştur (%64’e karşı %37; $p=0,019$). Saf buzlu cam nodüllerde koronal uzun çapın 12 mm’nin üzerinde olması IA’yı %70 duyarlılık ve %81,3 özgüllükle AAH/AİS/MİA/benign patolojilerden ayırt edebilmiştir. Kısmi solid nodüllerde ise solid kısmın uzun çapının 7 mm ve üzerinde olması %71,8 duyarlılık ve %66,7 özgüllükle benzer kararı vermeyi sağlamıştır. BT’de plevral temas ve çekintinin birlikte olması visseral plevra invazyonunu %66,7 duyarlılık, %78,9 özgüllükle tanımıştır. Patolojik incelemede, lepidik patern oranı saf buzlu cam nodüllerde koronal uzun çap ile; kısmi solid nodüllerde ise solid kısım çapı ile negatif korelasyon göstermiştir. Ayrıca, nodülün irregüler şekli, nodül içyapısında hava kabarcığı veya kist varlığı, vasküler işaret, plevral çekinti, yüksek Brock skoru ve PET/BT’de artmış metabolik tutulum değerleri, nodülün invaziv karakteriyle ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak, subsolid nodüllerin preoperatif radyolojik ve metabolik özellikleri postoperatif patolojik özelliklerle korelasyon göstermektedir. Bu bulgular, subsolid nodüllerin uzun dönem takibinde ve tedavi kararı vermede yol göstericidir.

Anahtar kelimeler: Subsolid nodül, saf buzlu cam, kısmi solid.

ABSTRACT

Ismayilova U., Evaluation of Clinical, Radiological, Metabolic and Pathological Features of Subsolid Pulmonary Nodules, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Ankara, 2024. The widespread use of computed tomography (CT) has led to a rise in detected subsolid nodules, yet there is no consensus on follow-up or treatment criteria. This study examines the clinical, radiological, metabolic, and pathological characteristics of these nodules and their interrelationships. The study includes 92 subsolid nodules from 86 patients who underwent surgery at our center, detected on thoracic CT between 2012 and 2022. Patient clinical data were retrospectively obtained from the hospital database, and CT, positron emission tomography (PET)/CT images, and tissue sections were re-evaluated by the respective departments. The patients had a mean age of 61 ± 10 years, with 53.5% female, 73.5% having a smoking history, and 47% a history of malignancy. All nodules were incidentally detected; half were excised immediately, while the others were removed after a follow-up of ≥ 3 months (median: 29.6, range: 4-134.4 months). Percutaneous biopsy was performed on 43 nodules (46.7%), with a sensitivity of 95.3% and a 2.3% major complication rate. Preoperative CT scans showed that 27 nodules were pure ground-glass, 61 were part-solid, and 4 were solid (having become solid during follow-up). Postoperative pathological diagnoses included 1 atypical adenomatous hyperplasia (AAH), 2 adenocarcinoma in situ (AIS), 26 minimally invasive adenocarcinoma (MIA), 51 invasive adenocarcinoma (IA), 1 squamous cell carcinoma, 3 metastases, and 8 benign lesions. Part-solid nodules showed more frequent air bronchograms, vascular and bronchial signs, and pleural retraction within the nodule structure compared to pure ground-glass nodules, and IA was diagnosed more frequently in part-solid nodules (64% versus 37%; $p=0.019$). Among pure ground-glass nodules, a coronal long diameter greater than 12 mm could differentiate IA from AAH/AIS/MIA/benign pathologies with 70% sensitivity and 81.3% specificity. In part-solid nodules, a long diameter of the solid component of 7 mm or greater allowed for a similar distinction with 71.8% sensitivity and 66.7% specificity. The presence of both pleural contact and retraction on CT indicated visceral pleural invasion with 66.7% sensitivity and 78.9% specificity. Pathological analysis showed a negative correlation between the lepidic pattern and the coronal long diameter in pure ground-glass nodules, and with the solid component diameter in part-solid nodules. Furthermore, irregular shape of the nodule, presence of air bubbles or cysts within the nodule, vascular signs, pleural retraction, high Brock score, and increased metabolic uptake values on PET/CT were associated with the invasive nature of the nodule. In conclusion, the preoperative radiological and metabolic characteristics of subsolid nodules correlate with their postoperative pathological features. These findings are valuable in guiding long-term follow-up and treatment decisions for subsolid nodules.

Key words: Subsolid nodule, pure ground glass, partial solid.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pulmoner nodüller	3
2.1.1. Tanım ve sınıflandırma	3
2.2. Solid pulmoner nodüller	3
2.2.1. Epidemiyoloji	3
2.2.2. Etiyoloji ve risk faktörleri	4
2.2.3. Malignite riskinin değerlendirilmesi	4
2.2.4. Pulmoner nodül yönetimi	7
2.3. Subsolid pulmoner nodüller	9
2.3.1. Epidemiyoloji ve genetik	9
2.3.2. Etiyolojik nedenler	9
2.3.3. Görüntüleme özellikleri	12
2.3.4. Histopatolojik tanı	14
2.3.5. Subsolid nodüllerin yönetimi	14
2.3.6. Tedavi seçenekleri	16
3. HASTALAR VE YÖNTEM	17
3.1. Araştırma tipi	17
3.2. Hasta seçimi	17
3.3. Araştırılan veriler	18
3.4. Etik hususlar	19
3.5. İstatistiksel analiz	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKLAR	53

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAH	: Atipik adenomatöz hiperpilazi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AİS	: Adenokarsinoma insitu
BTS	: British Thoracic Society
BT	: Bilgisayarlı tomografi
EAA	: Eğri altı alan
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
FDG	: Florodeoksiglukoz
GA	: Güven aralığı
HU	: Hounsfield ünitesi
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer
I-ELCAP	: International Early Lung Cancer Action Program
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MİA	: Minimal invazif adenokarsinom
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTV	: Metabolic tumor volume
PAAS	: Primer akciğer adenokarsinomu spektrumu
PD-L1	: Programmed death ligand-1
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
ROC	: Receiver operating characteristic
SBRT	: Stereotactic body radiotherapy
SUV	: Standardized uptake value
SS	: Standart sapma
TNM	: Tümör, lenf nodu ve metastaz
TLG	: Total lesion glycolysis
VHA	: Veterans Health Administration
VDT	: Volume doubling time
VPI	: Visseral plevra invazyonu.

ŞEKİLLER

Şekil №		Sayfa
Şekil 2.1.	Solid pulmoner nodüllerin yönetim algoritması.	8
Şekil 2.2.	Subsolid pulmoner nodüllerin yönetim algoritması.	15
Şekil 3.1.	Çalışma akış diagramı.	17
Şekil 4.1.	Çalışma hastalarının cinsiyete göre tanı yaşı dağılım piramidi.	20
Şekil 4.2.	Komorbid hastalıklar.	20
Şekil 4.3.	Nodüllerin cerrahi eksizyon zamanları ve endikasyonları.	22
Şekil 4.4.	Eksize edilen nodüllerin postoperatif histopatolojik tanıları.	25
Şekil 4.5.	Saf buzlu cam ve kısmi solid nodüllerin histolojik patern oranlarına göre karşılaştırılması.	30
Şekil 4.6.	Nodül 1: (A) Sağ akciğer alt lob laterobazalde 12x11 mm, sınırları belirsiz, yuvarlak yapıda kısmi solid nodül, (B) %80 asiner patern (HEx100). Nodül 2: (C) Sol akciğer süperiorda 18x13 mm, sınırları belirsiz, irregüler yapıda, bronşiyal işaret pozitif buzlu cam nodülü, (D) %80 lepidik patern (HEx100).	30
Şekil 4.7.	Nodül 1: (A) Sol akciğer alt lob superiorda 22x16 mm, kompleks morfolojide buzlu cam nodülü, (B) %100 asiner patern (HEx100). Nodül 2: (C) Sağ üst lob anteriorda 13x7 mm, sınırları belirsiz, irregüler yapıda kısmi solid nodül, (D) %100 lepidik patern (HEx100).	31
Şekil 4.8.	Nodül 1: (A) Sağ üst lob posteriorda 15x14 mm, sınırları belirsiz, oval yapıda, hava bronkogramı içeren kısmi solid nodül, (B) %90 papiller patern (HEx100). Nodül 2: (C) Sağ orta lob lateralde 13x8 mm, sınırları belirsiz, irregüler şekilde kısmi solid nodül, (D) %80 kribriform patern (HEx100).	32
Şekil 4.9.	(A) Sol üst lob apikoposteriorda 19x10 mm, düzensiz şekilli, kısmi solid nodül, (B) Plevral invazyon (ok) (HEx40).	33
Şekil 4.10.	Saf buzlu cam nodüllerde lepidik patern oranı ile toraks BT'de koronal uzun çap arasındaki korelasyon analizi.	34

- Şekil 4.11.** Kısmi solid nodüllerde lepidik patern oranı ile toraks BT parankim penceresinde solid kısmın uzun çapı arasındaki korelasyon analizi. 35
- Şekil 4.12.** Subsolid nodüllerde postoperatif patolojik tanılara göre radyolojik nodül çaplarının karşılaştırılması. 37
- Şekil 4.13.** Saf buzlu cam nodüllerde, preoperatif toraks BT'deki nodül çaplarının benign/ preinvaziv/ MİA'ya kıyasla invaziv adenokarsinom tanısını ön gördürücü özellikleri- ROC analizi. 41
- Şekil 4.14.** Kısmi solid nodüllerde, preoperatif toraks BT'deki nodül solid kısım çaplarının benign/ preinvaziv/ MİA'ya kıyasla invaziv adenokarsinom tanısını ön gördürücü özellikleri- ROC analizi. 42
- Şekil 4.15.** Subsolid nodüllerde MTV ve TLG düzeylerinin preinvaziv/MİA'ya göre invaziv adenokarsinom tanısını öngördürücü özelliği- ROC analizi. 46
- Şekil 4.16.** Önceden malignite öyküsü olan ve olmayan hastaların genel sağkalım oranlarının karşılaştırılması- Kaplan Meier eğrisi. 46

TABLOLAR

Tablo №		Sayfa
Tablo 2.1.	Subsolid pulmoner nodüllerin etyolojik nedenleri.	11
Tablo 4.1.	Hastaların demografik ve klinik özellikleri.	21
Tablo 4.2.	Preoperatif toraks BT'lerdeki radyolojik bulgular.	23
Tablo 4.3.	Operasyon öncesi yapılan perkütan biyopsilerin değerlendirilmesi.	24
Tablo 4.4.	Hastalara yapılan operasyonlar ve çıkarılan nodüllerin patolojik özellikleri.	25
Tablo 4.5.	Saf buzlu cam ve kısmi solid nodüllerin radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.	26
Tablo 4.6.	Subsolid pulmoner nodüllerin metabolik özellikleri (^{18}F FDG PET/BT ve Herder skoru karşılaştırması).	28
Tablo 4.7.	Saf buzlu cam ve kısmi solid nodüllerin postoperatif patolojik özelliklerinin karşılaştırılması.	28
Tablo 4.8.	Postoperatif patolojik incelemede visseral plevra invazyonu olan ve olmayan subsolid nodüllerin radyolojik bulgularının karşılaştırılması.	33
Tablo 4.9.	Saf buzlu cam nodüllerde lepidik ve asiner patern oranı ile BT'de nodül boyutları arasında korelasyon analizi.	34
Tablo 4.10.	Kısmi solid nodüllerde lepidik ve asiner patern oranı ile BT'de nodül boyutları arasında korelasyon analizi.	35
Tablo 4.11.	Benign ile primer akciğer adenokarsinomu spektrumunda değerlendirilen subsolid nodüllerin radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.	36
Tablo 4.12.	Postoperatif patolojik incelemede benign, preinvaziv/MİA ve invaziv adenokarsinom olarak değerlendirilen subsolid nodüllerin radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.	39
Tablo 4.13.	Saf buzlu cam ve kısmi solid nodül alt gruplarında preinvaziv/minimal invaziv adenokarsinom ve invaziv adenokarsinom olarak değerlendirilen nodüllerin radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.	43
Tablo 4.14.	İnvaziv ve preinvaziv/minimal invaziv adenokarsinom olarak değerlendirilen subsolid nodüllerin metabolik özelliklerinin (^{18}F FDG PET/BT) ve Herder skorlarının karşılaştırılması.	45

1. GİRİŞ

Pulmoner nodül, çapı 3 cm'den küçük, sınırları keskin veya belirsiz, en az 2/3'ü akciğer parankimi ile çevrili yuvarlak opasite olarak tanımlanır. Pulmoner nodüller bilgisayarlı tomografi (BT) atenüasyonlarına göre solid veya subsolid olarak sınıflandırılmaktadır. Solid nodüller homojen yumuşak doku dansitesinde nodüller iken, subsolid nodüllerin yapısında buzlu cam dansitesi bulunur. Buzlu cam dansitesi, hiçbir alanda akciğerde bronşiyal ve vasküler yapıları örtmeyen atenüasyon artışı olarak tanımlanır. Subsolid nodüller, saf buzlu cam nodülleri veya kısmi solid nodüller şeklinde görülebilir (1).

Subsolid nodüller, solid nodüllerden oldukça farklı özelliklere sahiptirler. Solid nodüllere kıyasla daha az görülürler ancak malign olma riskleri daha fazladır. Saptanmaları halinde çok daha uzun süre takip gerektirirler, büyüme hızları yavaştır, prognozları daha iyidir (2). Bir akciğer BT tarama çalışmasında bazal BT'de görülme oranı %4,2, yıllık takiplerde görülme sıklığı %0,7 olarak bildirilmiştir (3). Subsolid nodüllerin önemli bir kısmı (%38-70) geçicidir, kendiliğinden veya antibiyotik tedavisi ile düzelirler (4). Ancak persistan subsolid nodüllerin malignite olasılıkları yüksektir. Özellikle solid komponent de içeriyor ise malignite riski daha fazla olmaktadır. Bir çalışmada kısmi solid nodüllerin %63, saf buzlu cam nodüllerin %18 oranında malign oldukları saptanmıştır (5). Subsolid nodüllerin benign nedenleri arasında infeksiyon, inflamasyon, fokal kanama, organize pnömoni ve fokal fibrozis yer alır (6, 7).

Sebat eden subsolid nodüllerin büyük kısmı adenokarsinom öncü lezyonlarını [Atipik adenomatöz hiperpilazi (AAH), adenokarsinoma insitu (AİS), minimal invaziv adenokarsinom (MİA)] veya invaziv adenokarsinomları teşkil ederler. Kısmi solid nodül şeklinde prezente olan adenokarsinomlarda, buzlu cam komponenti tümörün lepidik büyüyen kısmını oluştururken, solid komponent tümörün invaziv kısmını teşkil eder (8). Bazen alveoler kollaps, inflamasyon, fibrosis veya nadiren mukusa bağlı küçük solid odaklar oluşabilir (9). Subsolid nodüllerin radyolojik ve patolojik özelliklerini değerlendiren çalışmalarda, nodül boyutunun büyük olması, solid kısmın büyüklüğü, nodül sınırlarının spiküler olması, nodül içi hava kabarcığı varlığı, plevral çekintiye neden olma gibi çeşitli bulgular nodülün malign olma potansiyeli ile ilişkilendirilmiştir (10).

Çok dedektörlü ince kesit BT'lerin yaygın olarak kullanılmaya başlanması, düşük doz BT ile yapılan kontrol amaçlı tetkikler ve pandemi sürecinde çok fazla sayıda çekilen toraks BT'ler nedeniyle subsolid nodüller son yıllarda giderek artan sıklıkta karşımıza çıkmakta ve bu nodüllerin yönetiminde güçlükler yaşanmaktadır. Çalışmamızda, son 10 yılda hastanemizde subsolid nodül nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda saptanan nodüllerin geriye dönük olarak değerlendirilmesi, klinik, radyolojik, metabolik ve patolojik bulgularının detaylı olarak incelenerek birbirleriyle olan korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır. Bu araştırma sonucunda elde edilen veriler konu ile ilgili tanı ve tedavi kılavuzlarına önemli katkılar sağlayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Pulmoner nodüller

2.1.1. Tanım ve sınıflandırma

Pulmoner nodüller, akciğer parankimiyle çevrili, çapı 3 cm'ye kadar olan ve plevraya bitişik olabilen fokal opasiteler olarak tanımlanır. BT'deki görünümüne göre solid ve subsolid olarak sınıflandırılır. Subsolid nodüller de kendi içinde saf buzlu cam ve kısmi solid nodüller olarak ayrılırlar (11). Bunun dışında pulmoner nodüller boyutuna (≤ 8 mm veya > 8 mm), kenar şekline (yuvarlak veya düzensiz kenarlı), büyüme hızına (yavaş veya hızlı büyüyen), kalsifikasyon paternine (diffüz, santral, popkorn benzeri, eksantrik veya noktasal) ve anatomik yerleşim yerlerine göre sınıflandırılmaktadır (12, 13).

2.2.Solid pulmoner nodüller

2.2.1. Epidemiyoloji

Toraks BT kullanımının yaygınlaşması ile birlikte pulmoner nodül insidansında artış görülmektedir. Tarama çalışmaları insidental nodül sıklığını %20 ile %50 arasında bildirmektedir (14). Pulmoner nodül prevalansı yüksek riskli gruplarda değişkenlik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) *Veterans Health Administration* (VHA) akciğer kanseri tarama çalışmasında, pozitif bulgu tanımına herhangi bir boyuttaki pulmoner nodülün dahil edilmesi sonucunda, taranan 2106 kişinin 1257'sinde (%59,7) pulmoner nodül saptanmıştır (15). Yine ABD'de yapılan ulusal akciğer tarama çalışmasında, başlangıç düşük doz akciğer BT taramalarında %27,3 oranında (26.309 kişinin 7.191'inde) 4 mm veya daha büyük nodüller tespit edilmiştir (16). İkinci bir düşük doz akciğer BT taramasına giren 24.604 hastanın 644'ünde (%2,6) başlangıç BT'sinden 12 ay sonra yeni bir nodül tespit edilmiştir (17).

Pulmoner nodül insidansı yaşla birlikte artar; 18-24 yaşlarındaki bireylerde yıllık 1000 kişi başına 0,4 iken, 85-89 yaşlarındaki bireylerde yıllık 1000 kişi başına 20,3'e yükselir. Bu artış kısmen, yaşla birlikte göğüs BT görüntülemesindeki artışla açıklanmaktadır. Pulmoner nodül insidansı kadınlarda (yılılık 1000 kişi başına 5,8), erkeklere göre (yılılık 1000 kişi başına 5,2) genel olarak biraz daha yüksektir; ancak 70 yaşın üzerindeki kişilerde insidans erkeklerde daha fazladır (18).

Pulmoner nodüllerin tespit edilme sıklığı, bilinen bir ekstrapulmoner malignitenin değerlendirilmesi için yapılan görüntülemelerde özellikle yüksektir ve

bir çalışmada hastaların %75'ine ulaşmıştır (19). 26.004 kişilik bir kohortta, sert kaya madenciliği, beyaz ırk, Histoplasma türleri için endemik bir bölge olan Ohio Nehri Vadisi'nde ikamet etme, çiftlik işi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) öyküsü bazal düşük doz akciğer BT'sinde pulmoner nodül riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur (20).

2.2.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Pulmoner nodül nedenleri, malign ve benign olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Malign nedenler arasında bronkojenik karsinom, metastazlar ve karsinoid tümör bulunurken, benign nedenler hamartom, granülom, romatoid nodül, arteriovenöz malformasyon, enfeksiyon, intrapulmoner lenf nodları, amiloidoz ve diğer nadir sebeplerden oluşur (11). Genel olarak, akciğer kanseri riski yaklaşık %1'dir, ancak bu risk nodülün ve hastanın özelliklerine göre önemli ölçüde değişir (21). Bu faktörler, çok değişkenli risk tahmin modelleri geliştirmek için birleştirilebilir; ancak bir nodülün kötü huylu olup olmadığını tahmin etmede en önemli faktörler nodül boyutu ve hastanın yaşıdır. Akciğer kanseri, yaygın olması ve çoğu hastada geç evre hastalık görülmesi nedeniyle kanser kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenidir (22). Buna karşılık, kötü huylu nodüllerin zamanında teşhisi, daha iyi sonuçlar elde etmek için bir fırsat sunar. Ancak kötü huylu olmayan veya yavaş ilerleyen hastalığı olan hastalara zarar vermektan kaçınmak da önemlidir. ABD *Preventive Services Task Force* kuruluşu 20 paket-yıl sigara içme öyküsü olan, halen sigara içen veya son 15 yıl içinde bırakmış 50-80 yaş aralığındaki yetişkinlere, düşük doz BT ile akciğer kanseri için yıllık tarama yapılmasını önermektedir (23).

2.2.3. Malignite riskinin değerlendirilmesi

Çalışmalarda pulmoner nodüllerin malignite riskini tutarlı bir şekilde öngördüren dokuz faktör tanımlanmıştır: yaş, mevcut veya eski sigara içme durumu, sigara paket yılı, nodül çapı, spikulasyon, üst lob konumu, plevra teması, daha önce akciğer dışı kanser öyküsü ve hacmin iki katına çıkma süresinin (*Volume doubling time*, VDT) 400 günden az olması (24). Yakın zamana kadar en yaygın olarak referans alınan modeller, Mayo Clinic modeli (25) ve VHA modeli (26) idi. Ancak, yakın zamanda yayınlanan Brock Üniversitesi modeli (27), tüm tahmin modelleri arasında en büyük veri setine dayanmış olup (yaklaşık 3000 katılımcı) iki Kanada BT tarama

çalışmasındaki katılımcılarda türetilmiş ve doğrulanmıştır [Eğri altı alan (EAA): 0,94]. Bu risk modelleri, çeşitli klinik ve radyolojik parametrelere dayanır. Mayo Clinic modeli, yaş, nodül çapı, sigara öyküsü, ekstratorasik kanser öyküsü ve üst lob yerleşimi gibi parametreleri içerir. VHA modeli, yaş, sigara kullanımı, nodül boyutu, nodülün tipik veya atipik görünümü, cinsiyet ve BT atenüasyonu gibi parametreleri dikkate alır. Brock Üniversitesi modeli ise yaş, cinsiyet, amfizem varlığı, ailede akciğer kanseri öyküsü, nodül boyutu, BT atenüasyonu, üst lob yerleşimi, nodül sayısı ve kenar yapısını içerir. Bugüne kadar bu üç modeli karşılaştıran tek yayınlanmış doğrulama çalışması, Birleşik Krallık'tan yapılan retrospektif bir çalışma olup Brock ve Mayo modellerinin eşdeğer performans gösterdiğini ve her iki modelin de VHA modelinden önemli ölçüde daha iyi performans sergilediğini ortaya koymuştur (28). Brock modeli, muhtemelen tarama popülasyonunda geliştirildiği için santimetreden küçük nodüllerin değerlendirilmesinde yüksek performans göstermektedir. Ancak, malign nodüllerde malignite olasılığını hafife alma eğilimindedir (27). Bu nedenle, bu modelin, düşük riskli nodülleri belirlemede özellikle yararlı olduğu düşünülmektedir, ancak izole olarak kullanıldığında malignite riskini hafife alabilir.

Diffüz, santral, laminer veya patlamış mısır tarzı kalsifikasyonların varlığı, benign durumu işaret eder. Ayrıca, birçok çalışma, perifissural nodüllerin genellikle benign olduğuna dikkat çekmiştir. Perifissural nodüllerin, bazı küçük çalışmaların BT ve histolojik bulguları karşılaştırmasına dayanarak intrapulmoner lenf nodlarını temsil ettiği düşünülmektedir (29).

Nodüllerin malignite riski boyutlarıyla birlikte azalır ve ne kadar küçük nodüller için izlem veya inceleme gerekmediği konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. ABD'de ulusal akciğer taraması çalışmasında, 4-6 mm çapındaki nodüllerde malignite oranları %0,3-0,7 arasında raporlanmıştır (30). Horeweg ve ekibi, NELSON BT tarama çalışmasında 7155 Hollandalı katılımcıdan elde edilen sonuçları raporlamış ve akciğer kanseri olasılıklarını hesaplamıştır (21). BT taramasında 5 mm'den küçük veya 100 mm³'ten küçük nodüllerin varlığı, nodül tespit edilmeyen katılımcılara kıyasla akciğer kanseri gelişme riskini istatistiksel olarak artırmamıştır (takip eden 2 yıl boyunca %0,4). 5-8 mm boyutundaki nodüllerde genel risk %1 iken, ≥ 8 mm nodüllerde bu oran %9,7'ye çıkmıştır. Bu veriler, 5 mm veya 100 mm³ boyutunun, düşük malignite riski nedeniyle izlemeye gerek duyulmayacak bir

eşik olduğunu göstermektedir. Volümetrik yazılımdaki farklılıkları dikkate almak amacıyla, İngiliz Toraks Derneği (*British Thoracic Society*, BTS) kılavuzunda önerilen hacim eşiği 80 mm³'e düşürülmüştür (14).

Beş mm'den veya 80 mm³'ten küçük nodülleri olan hastaların izlemden çıkarılması, nadiren bazı akciğer kanserlerinin gözden kaçmasına neden olabilir, ancak bu durum oldukça nadirdir. Bu kanıtlar, daha önce kanser öyküsü olmayan hastaların dahil olduğu bir BT tarama çalışmasından elde edilmiştir ve tahmin edilen malignite riskleri özellikle akciğer kanseri riskine yöneliktir. Bu nedenle, aktif kanseri olan hastalarda olası akciğer metastazlarına yönelik endişeler nedeniyle daha düşük bir eşik değerlendirilebilir.

Özellikle birden fazla pulmoner nodülle ilgili sınırlı kanıt mevcuttur. Bazı küçük vaka çalışmaları, çoklu nodül varlığını enfeksiyonlar, immünoşüpresyon veya yaygın parankimal akciğer hastalığı ile ilişkilendirmiştir (24). Brock modeli, birden fazla nodüllü hastaları da analizine dahil eden tek model olup, çok sayıda nodül bulunmasının herhangi bir nodülün malignite olasılığını azalttığını göstermiştir (27).

Pulmoner nodüllerin malignite risk değerlendirmesi için çeşitli biyobelirteçler önerilmiştir. Tümör belirteçleri, plazma mikroRNA'ları, dolaşımdaki sitokinler ve nükleer matris proteini üzerine yapılan çalışmalar erken aşamada umut verici sonuçlar vermiş olsa da bu bulgular henüz doğrulanmamıştır (31-33). Bazı çalışmalarda otoantikör panelini değerlendirmiş, ancak yüksek akciğer kanseri riski taşıyan popülasyonda veya pulmoner nodülleri olan hastalarda bu testin prognostik kullanımıyla ilgili yeterli kanıt sunulamamıştır (34, 35).

Pozitron emisyon tomografi (PET)/BT, günümüzde pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Gould ve arkadaşları, florodeoksiglukoz (FDG) PET üzerine yapılan ilk meta-analizde, toplamda 450 pulmoner nodülü içeren 13 çalışmada FDG PET'in %93,9 duyarlılık ve %85,8 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (36). Daha sonra Cronin ve arkadaşları, 1008 nodülü kapsayan 22 çalışmayı içeren bir meta-analizde benzer sonuçlar elde etmişlerdir (duyarlılık %95, özgüllük %82) (37). Çeşitli çalışmalar, entegre PET/BT'nin, PET veya BT'nin tek başına kullanımına kıyasla daha üstün olduğunu kanıtlamıştır (38). Ayrıca PET/BT'nin yararları, birçok akciğer kanseri tarama çalışmasında da doğrulanmıştır (39). Ancak PET/BT'nin sub-santimetrelük nodülleri

değerlendirme yeteneği hâlâ tartışmalı olup, bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır. Veronesi ve arkadaşları tarafından bildirilen en geniş sub-santimetrelilik nodül serisinde, duyarlılık %83, özgüllük ise %100 olarak belirlenmiştir, ancak bu veriler sadece 44 hastadan elde edilmiştir (40) ve diğer çalışmalar çok daha küçük hasta gruplarını içermektedir. Mevcut birçok PET/BT cihazı, sistemin uzaysal çözünürlüğü ve görüntü piksel boyutu nedeniyle 8 mm'den küçük nodülleri değerlendirememektedir, ancak teknoloji ilerledikçe bu eşik düşebilir.

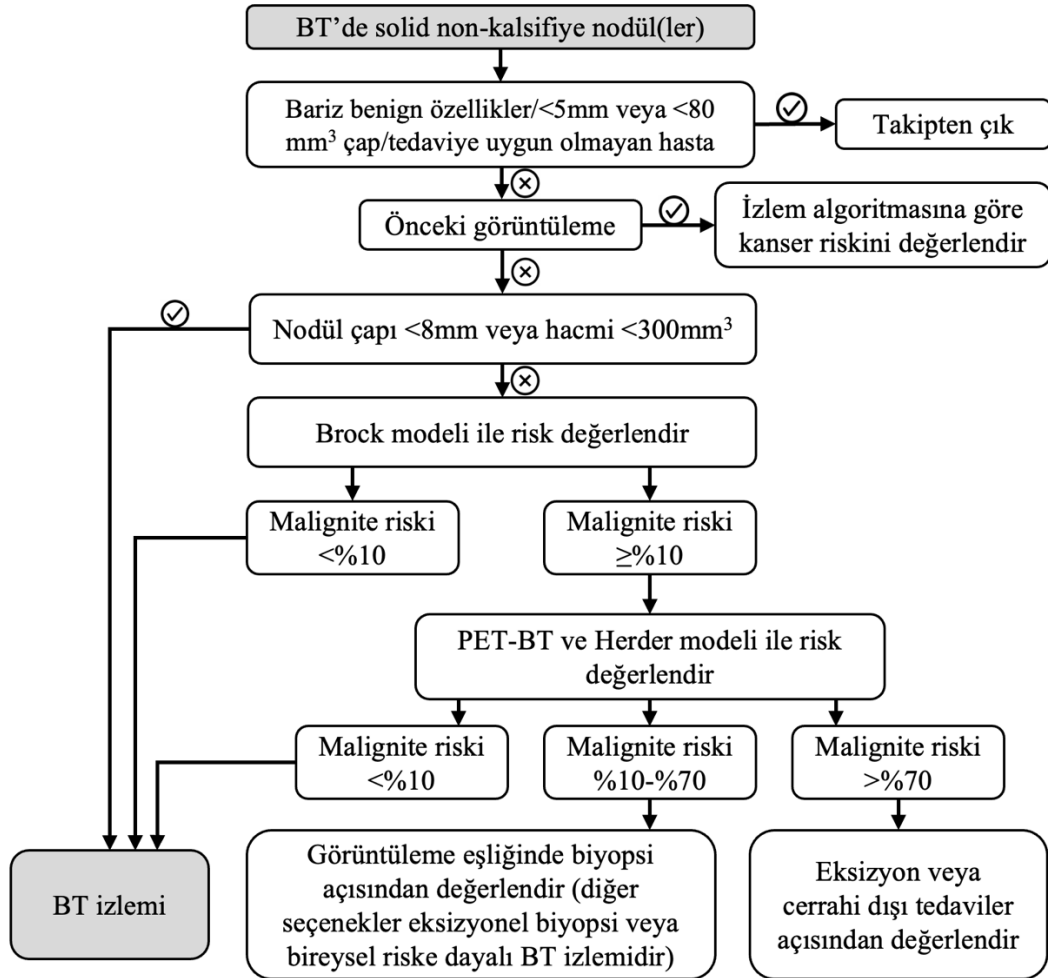
FDG tutulumu ile ilgili niceliksel analizlerin, görsel değerlendirmeye göre ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir (36). Standardize edilmiş tutulum değeri (*Standardized uptake value*, SUV) ile yapılan niceliksel analiz, önemli derecede değişkenlik göstermektedir (41). Başlangıçta malign nodülleri belirlemek için 2.5 SUV eşik değerinin uygun olduğu düşünülse de bu değer altında kalan nodüllerde malignite riski hala yüksek kalmaktadır. PET/BT ile karşılaştırılan diğer görüntüleme teknikleri arasında difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (42), dinamik kontrastlı MRG (43) ve dinamik kontrastlı BT (44) bulunmaktadır, ancak klinik uygulamada PET/BT'nin yerini alacak kadar üstün oldukları gösterilememiştir.

2.2.4. Pulmoner nodül yönetimi

Pulmoner nodüllerin yönetimine yardımcı olmak amacıyla birçok kılavuz ve bildiri yayımlanmıştır. Fleischner Derneği Kılavuzları gibi bazı kılavuzlar yalnızca insidental nodüller için geçerlidir (12). Buna karşılık, Avrupa Pozisyon Bildirisi (45) ve ABD Lung-RADS (46) gibi diğerleri yalnızca tarama ortamında, BTS kılavuzları ise her iki durumda da uygulanabilir (14).

Solid pulmoner nodüllerin yönetimi için BTS algoritması **Şekil 1**'de sunulmuştur. Birden fazla nodül varlığında en büyük nodül değerlendirilmektedir. Çapı 5 mm'den küçük veya hacmi 80 mm³'ten az olan nodüller ya da benign morfolojiye dair net kanıtlar bulunan nodüller için takip önerilmemektedir. Risk ihmal edilebilir düzeyde olsa da (<%0.5), takip yapılmasının faydasının riskleri aşmadığı veya maliyet açısından etkili olup olmadığı belirsizdir. Daha küçük nodüller, malignite öyküsü varsa veya önceki BT ile karşılaştırıldığında (iki yıl içinde) nodüllerin yeni olduğu görülürse takip edilebilir. Bu durumda, daha yüksek riski yansıtmak amacıyla hacim için 30 mm³, çap için ise 4 mm gibi daha düşük eşik değerler uygulanır. Çapı 5 mm'yi veya hacmi 80 mm³'ü aşan nodüller genellikle

büyümenin tespit edilmesi amacıyla gözetim altına alınır. BTS kılavuzu, başlangıç noktasından itibaren üç ve 12 ay aralıklarla tarama yapılmasını önermektedir. Üç ay aralığı, volumetri ile büyümenin tespiti için olanak sağlar ve aynı zamanda inflamatuvar nodüllerin bu süre içinde sıklıkla gerilemesi açısından önemlidir. Genel olarak nodüllerin volumetri ile stabil kabul edilebilmesi için bir yıl gözetim gereklidir, ancak çap ölçümleri kullanıldığında azalan hassasiyeti gidermek amacıyla bu süre iki yıla çıkmaktadır. Fleischner ve Lung-RADS önerileri genel olarak benzerdir. Fleischner, 5.5 mm'den yuvarlanarak elde edilen 6 mm'lik daha yüksek bir eşik değeri önerse de takip isteğe bağlıdır.



Şekil 2.1. Solid pulmoner nodüllerin yönetim algoritması (14) (Yazarlar tarafından türkçeleştirilmiştir).

2.3.Subsolid pulmoner nodüller

2.3.1. Epidemiyoloji ve genetik

Saf buzlu cam ve kısmi solid nodüllerden oluşan subsolid pulmoner nodüller, genellikle tesadüfen ya da akciğer kanseri taraması sırasında tespit edilmektedir. İnce kesitli BT'nin yaygın olarak kullanıma girmesiyle son on yılda subsolid nodül prevalansı önemli ölçüde artmıştır. Subsolid nodüller, radyologlar ve klinisyenler için özel bir ikilem oluşturmaktadır; çünkü bu nodüller, solid nodüllere kıyasla daha yüksek bir malignite oranına sahip olmakla birlikte, malign olduklarında solid akciğer kanserlerine göre daha yavaş seyir göstermektedirler. Subsolid nodüller yaygın olarak karşılaşılan bir durumdur ve Uluslararası Erken Akciğer Kanseri Eylem Programı (*International Early Lung Cancer Action Program, I-ELCAP*) kohortunda tarama ile tespit edilen nodüllerin neredeyse %10'unu oluşturmaktadır (Saf buzlu cam: %4.2; kısmi solid: %5; toplam nodül sayısı n=57.496) (3, 47).

Subsolid adenokarsinomlar geleneksel olarak özellikle Asya popülasyonlarında kadın ve sigara içmeyen kişilerle ilişkilendirilmiştir, ancak son veriler, bu tür nodüllerin büyümesi için erkek cinsiyet ve sigara içme durumunun da risk faktörleri olduğunu göstermektedir (48). Subsolid nodüller sıklıkla birden fazla olup bu durum tedavi kararlarını zorlaştırmaktadır (49). Ayrıca, subsolid nodüllerde sıklıkla epidermal büyüme faktörü reseptörü (*Epidermal growth factor receptor, EGFR*) gen mutasyonları bulunmaktadır; çeşitli çalışmalarda bu tür nodüllerin %64–74'ünde EGFR mutasyonu tespit edilmiştir (50). Buzlu cam nodülü içinde solid bileşenin gelişimi ile EGFR mutasyonunun kazanılması arasında ilişki olabileceği öne sürülmektedir (51). Dikkat çekici bir şekilde, EGFR mutasyonları da kadın cinsiyet, Asya popülasyonları ve sigara içmeyenlerle ilişkilendirilmiş olup, bu demografik faktörler ile subsolid adenokarsinomlar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (52). Bir Japon çalışmasında, rezeksiyon yapılan saf buzlu cam nodüllerde *kirsten rat sarcoma* viral onkogeni, anaplastik lenfoma kinaz ve insan epidermal büyüme faktörü 2 mutasyonları sırasıyla %3–4 oranında bulunmuştur (53). Subsolid nodüllerde mutasyonların kesin rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.3.2. Etyolojik nedenler

Subsolid nodüller neoplastik veya non-neoplastik çeşitli nedenlere bağlı gelişebilirler (**Tablo 1**). En yaygın neoplastik değerlendirme, primer akciğer

adenokarsinom spektrumudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) evreleme sistemine entegre edilen Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (*International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC*) sınıflandırma sistemi, nonmüsinöz akciğer adenokarsinom spektrumu lezyonlarının patolojik sınıflandırılmasında kullanılmaktadır (54). IASLC dört kategori tanımlamaktadır: (1) AAH: çapı ≤ 5 mm olan buzlu cam nodülü; (2) AIS: çapı ≤ 30 mm olan buzlu cam nodülü; (3) MIA: en uzun solid bileşen ≤ 5 mm ve toplam boyut ≤ 30 mm; (4) invaziv adenokarsinom: solid bileşenin çapı > 5 mm. BT'de buzlu cam görünümü, histopatolojide lepidik paterne karşılık gelmektedir. Lezyonun ve solid bileşenin boyutu, patolojik evre ve prognozla ilişkilidir (55). Radyolojik olarak solid bileşen, histopatolojik olarak invaziv bileşene karşılık gelse de belirli bir boyutun üzerinde olan saf buzlu cam nodüllerinin %40'a kadarı invaziv bulunmuştur. Lim ve arkadaşları, 10 mm ve üzeri persistan buzlu cam nodüllerinin %39'unun invaziv olduğunu, boyutun (16,4 mm) ve kitlenin (472 mg) çok değişkenli analizde invazivliği öngördüğünü tespit etmişlerdir (56). Benzer şekilde, Liu ve ekibi, saf buzlu cam nodüllerinin %35,4'ünün invaziv olduğunu ve hacim (1125 mm³) ile kitlenin (386 mg) invazivliği öngören bağımsız faktörler olduğunu göstermiştir (57). İnvaziv saf buzlu cam nodüllerini preinvaziv olanlardan ayırmak için bir seride (58) optimal boyut sınırının 10,5 mm olduğu ve başka bir çalışmada (59) ise 12,5 mm olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, daha kalın kesit BT'lere dayanan çalışmalar, hacim ortalaması nedeniyle solid bileşenin ve nodül boyutunun gerçekte olduğundan daha küçük görünmesine neden olabilir.

Primer akciğer adenokarsinomu spektrumunun ötesinde, başka maligniteler de radyolojik olarak buzlu cam komponentleri veya patolojik lepidik büyüme ile kendini gösterebilir. BT'de görülen buzlu cam opasitesi, lepidik tümör büyümesine ek olarak ödem, kanama ve enflamasyon gibi çeşitli interstisyel süreçleri yansıtabilir. Bronkiolar adenomlar, yani silialı mükonodüler papiller tümörler, nadir görülen yavaş seyirli akciğer lezyonları olup, lepidik büyüme ve/veya müsin komponentlerinin varlığı nedeniyle buzlu cam özellikleri gösterebilir (60). Subsolid olarak kendini gösterebilecek diğer primer akciğer tümörleri arasında mukozaya bağlı lenfoid doku lenfomaları yer alır (61). Ekstrapulmoner malignitelerden kaynaklanan metastazlar, kanama veya lepidik büyüme paternleri nedeniyle buzlu cam komponentleriyle

kendini gösterebilir. Farklı primer etiyolojilere sahip birden fazla malignite bir arada bulunabilir. İzole pulmoner metastazların %13'ünde lepidik bir komponentin varlığı tespit edilmiştir (62). Lepidik büyüme gösteren müsinöz ve müsinöz olmayan metastazlarla ilgili olarak böbrek, safra kesesi, meme ve nörojenik karsinomlarla ilgili çeşitli vaka raporları da bulunmaktadır. Primer ve metastatik akciğer kanserlerinin tedavi yanıtı, solidden subsolide ve buzlu cama kadar bir zayıflama olarak kendini gösterebilir (62).

Tablo 2.15. Subsolid pulmoner nodüllerin etyolojik nedenleri (62).

Neoplastik nedenler
<ul style="list-style-type: none"> • Primer akciğer adenokarsinomu spektrumu <ul style="list-style-type: none"> – Atipik adenomatöz hiperplazi – İn situ adenokarsinom – Minimal invaziv adenokarsinom – İnvaziv adenokarsinom • Müsinöz akciğer adenokarsinomu • Lenfoma/lenfoproliferasyon • Bronşiyol adenomlar/siliyer mukonodüller papiller tümörler • Ekstrapulmoner malignitelerden kaynaklanan metastazlar • Kanamalı metastazlar veya anjiyoproliferatif tümörler
Non-neoplastik nedenler
<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyon (mantar, viral) • İnflamatuvar/interstisyel • Neoplastik olmayan lenfoproliferasyon (foliküler bronşiyolit) • Fokal interstisyel fibrozis • Organize pnömoni • Eozinofilik pnömoni • Alveolar sarkoid • Kanama • Vaskülit • Endometriozis • İlaç reaksiyonu

Taramalarda tesadüfen tespit edilenler ve ekstrapulmoner maligniteli hastaların onkolojik takiplerinde görülenler de dahil olmak üzere, birçok subsolid nodül geçici olabilir. Bu durum, subsolid nodüllerin geniş yelpazedeki inflamatuvar ve enfeksiyon kaynaklı etiyolojilerinden kaynaklanmaktadır. Tarama ortamında, I-ELCAP kohortunda başlangıçta tespit edilen kısmi solid nodüllerin %20'si ve buzlu cam nodüllerinin %26'sı boyut olarak küçülmüş veya kaybolmuştur (3, 47). Benzer bulgular, ABD ulusal akciğer kanseri tarama çalışması (63) ve NELSON çalışması

(64) kohortlarında da gösterilmiş olup takip sırasında subsolid nodüllerin sırasıyla %28'i ve %63'ü kaybolmuştur.

Yaygın buzlu cam nodüllerinin varlığı, interstisyel akciğer hastalığı sürecini düşündürmektedir. Bu süreç, solunum bronşiolitine bağlı interstisyel akciğer hastalığında görülen belirsiz sentrilobüler nodülariteyi; reaktif hiperplazi, foliküler bronşiolit, lenfositik interstisyel pnömoni ve nodüler lenfoid hiperplazi gibi neoplastik olmayan lenfoid lezyonları; pulmoner hipertansiyona bağlı küçük sentrilobüler buzlu cam nodülleri şeklinde ortaya çıkan kolesterol granülomlarını ve menenjetelyal benzeri nodülleri içermektedir (65).

2.3.3. Görüntüleme özellikleri

Subsolid nodüller, en iyi 1,5 mm veya daha ince kesit kalınlığıyla yüksek frekanslı akciğer algoritması rekonstrüksiyonları kullanılarak değerlendirilir (66). Düşük frekanslı rekonstrüksiyonlar daha pürüzsüz görünebilir, ancak bulanıklık oluşturarak nodül boyutu ve solid bileşenlerin ölçümünde hassasiyeti azaltabilir. Bununla birlikte, birçok kantitatif doku ve radyomik analiz, yumuşak doku ve düşük frekanslı algoritma görüntülerine dayanmaktadır. Aksiyel planda başka patolojiler subsolid nodülleri taklit edebileceği veya fokal fibrozis ile karışabileceği için, koronal ve sagittal multiplanar reformasyonlar faydalıdır (62). Görüntülerin tam inspirasyon sırasında alınması idealdir ve solunum derinliği nodül boyutunu etkileyebilir.

Nodül karakterizasyonu, lob, periferik ya da merkezi aksiyel konum, nodülün en uzun boyutu, nodül atenüasyonu, nodül şekli ve nodül kenarlarının raporlanmasını içerir. Plevra veya fissürlerle ilişkisi ve peritümoral çevre de prognozu etkileyebilir. Subsolid nodüllerin raporlanmasında özellikle ele alınan ek özellikler arasında en uzun solid komponent boyutu, psödokavite veya hava kabarcığı varlığı, hava yolu distorsiyonu/bronşiektazi ve perikistik boşluklar bulunur. Kistik nodüller için ise tek odacıklı veya çok odacıklı olup olmadığı, duvar kalınlığı ve mural nodülarite de raporlanır (62). Subsolid nodüller, farklı atenüasyon bileşenlerinden oluşabildiği, zayıf şekilde belirlenmiş ya da amorf kenarlara sahip olduğu, şekil ve iç özellikleri karmaşık olduğu için ölçülmesi zordur. İnterval dönemdeki büyüme, prognostik değeri nedeniyle raporlanması gereken önemli bir özelliktir. Fleischner (12) ve BTS (14) kılavuzları büyümeyi, ≥ 2 mm artış olarak tanımlar. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, subsolid nodüllerde “büyüme” yalnızca çap veya hacimle sınırlı olmayıp, aynı

zamanda dansite, kütle ve solid komponent gelişimi dikkate alınmalıdır. Boyut ve yoğunluk gibi paralel parametreler her zaman aynı hızda ilerlemeyebilir. Nodül boyutunda geçici bir azalma, neoplastik tümör büyümesi sırasında alveoler kollaps, fibrozisin artan fokal alanları ve vasküler birleşme ile birlikte görülebilir (67, 68). Alternatif olarak, antibiyotik veya steroid tedavisi sonrasında neoplastik nodüller, inflamatuvar veya buzlu cam komponentlerinin azalmasıyla geçici olarak küçülebilir.

Birçok morfolojik görüntüleme özelliği, subsolid nodüllerin prognozuyla ilişkilidir. IASLC patolojik evreleme kriterleri lezyon boyutu ve atenüasyona dayanırken, nodül kütlesi hem boyut hem de atenüasyonu dikkate alan bir özelliktir. Nodül kütlesi, subsolid nodüllerde büyümenin çap veya hacimden daha hassas bir ölçütü olup, intraobserver ve interobserver anlamında daha tekrarlanabilir bulunmuştur (69). Kütlenin ötesinde, nodül şekli, kenarları, hava kabarcığı bulgusu, vasküler değişiklikler ve plevral temas gibi morfolojik özellikler tümör invazivliği ve prognoz açısından incelenmiştir. On mm veya daha küçük çaplı 250 buzlu cam nodülü arasında, spikülasyon, lobülasyon, hava bronkogramları, vasküler ve plevral işaret gibi morfolojik özellikler, invaziv nodüllerde preinvaziv olanlara göre daha yaygın bulunmuştur (70). Yüz beş buzlu cam nodülü üzerinde yapılan bir çalışmada, spikülasyon ve damar genişlemesi invazivlikle ilişkilendirilmiş (59), 141 subsolid nodül üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise hava bronkogramları invazivlikle bağlantılı bulunmuştur (71). Lee ve arkadaşları, hava kabarcıklarının buzlu cam nodüllerinde sonraki büyüme için önemli bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (2), ancak bir başka çok merkezli çalışmada 297 subsolid nodül üzerinde hava kabarcıklarının invazivlik öngörüsünde etkili olmadığı görülmüştür (72). Radyomik özellikler de invazivlik öngörüsü olarak incelenmiş, radyomik özelliklerin prediktif performansının, hastaların klinik ve subsolid nodül morfolojik özelliklerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (73). Radyomik değerler ve modeller, tekrarlanabilirlik ve görüntüleme parametrelerinden etkilenbilir. Radyomiklerin kullanımı açısından ilk dikkate alınması gereken nokta, özellikle subsolid nodüller, solid nodüllere göre segmentasyonu ve ölçümü daha zor olduğu için, okuyucular arası tekrarlanabilirliktir (74). Subsolid nodül morfolojisi ve atenüasyonu, radyomik özelliklerin okuyucular arası değişkenliğini etkileyebilir (75). Kontrast madde kullanımı, subsolid nodüllerin segmentasyonunun tekrarlanabilirliğini etkilemez, ancak hacim, atenüasyon ve kütle

gibi radyomik özelliklerin ham değerlerini etkileyebilir (76). Atenüasyonu, boyutu ve/veya şekli yansıtan birinci derece radyomik özellikler, subsolid nodül ilerlemesi ve invazivliği açısından öngörücüler olarak araştırılmıştır (77, 78). Radyolog tarafından görsel olarak değerlendirilemeyen daha yüksek düzeyde doku özellikleri, örneğin kurtosis, entropi ve heterojenlik, subsolid nodüllerin kalıcılığı ve invazivliği açısından önemli öngörücüler olarak tanımlanmıştır (79, 80). Radyomik analizler şu anda araştırma ortamı ile sınırlıdır. Makine öğrenmesi, subsolid nodüllerin patolojik sınıflandırması için gelişmekte olan bir diğer araçtır (81).

2.3.4. Histopatolojik tanı

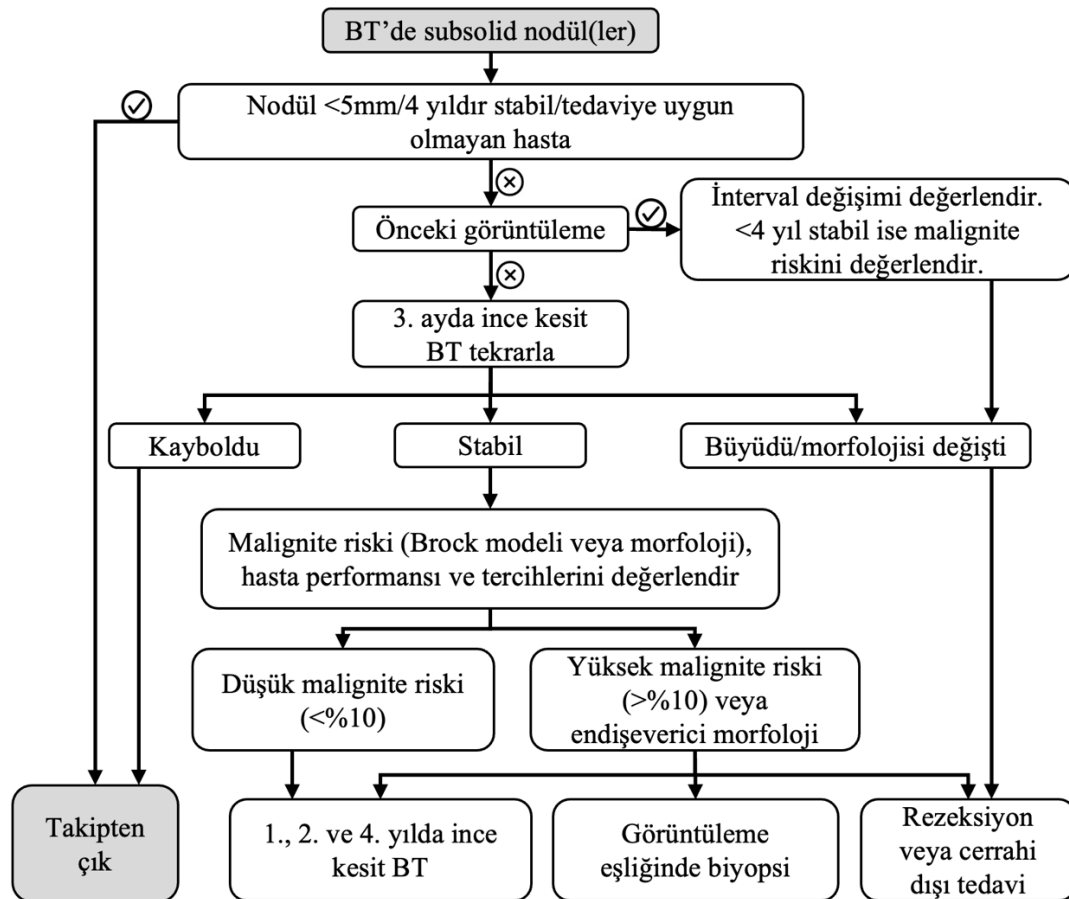
Perkütan akciğer biyopsisinin başarısı, nodülün yapısı, boyutu ve histopatolojisi tarafından etkilenebilir (82). Son çalışmalar, küçük (%88,6) ve büyük (%95,6) subsolid nodüllerde ince iğne aspirasyon biyopsisi'nin (İİAB) maligniteyi teşhis etmede yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ve genel doğruluğun %93 olduğunu göstermiştir (83). Yedi yüz kırk dört subsolid nodül biyopsisini içeren bir meta-analizde, transtorasik biyopsi için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %90 ve %99 olarak bulunmuş, kesici iğne biyopsisinin duyarlılığı (%93) ise İİAB'ye (%83) kıyasla daha yüksek saptanmıştır (84).

2.3.5. Subsolid nodüllerin yönetimi

Subsolid nodüller, *Fleischner Society* (12), *American College of Chest Physicians* (13), BTS (14) ve Asya için CHEST klinik uygulama konsensüs kılavuzları (85) gibi çeşitli yönetim algoritmalarıyla ele alınabilir. İnsidental subsolid nodüllerin takibi için öneriler, boyut ve atenüasyonu dikkate alarak kılavuzlar arasında hafif farklılıklar gösterir. Asya için CHEST klinik uygulama konsensüs kılavuzları, popülasyon bazlı risk faktörleri ve akciğer kanseri prevalansındaki farklar nedeniyle, 5 mm'nin altındaki buzlu cam nodülleri de dahil olmak üzere, tüm buzlu cam nodüller için kısa aralıklarla takip önerme konusunda daha konservatif yaklaşım sergiler (85). Benzer şekilde, takip görüntüleme aralıkları, yönetim eskalasyonu ve izleme sonlanım noktaları algoritmaya göre değişebilir; buna rağmen, hepsi klinik karar ve hasta tercihine öncelik verir (10). Lee ve çalışma arkadaşları, %95'i başlangıçta 6 mm'den küçük olan buzlu cam nodüllerin %13'ünün (208'den 27'si), sonradan büyüme gösterdiğini bildirmiştir (2). 2898 subsolid nodülü içeren bir meta-analizde, buzlu cam

nodüller için büyüme insidansı %26, kısmi solid nodüller için ise %22 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, 2 yıl stabiliteden sonra büyüme oranı %5 saptanmıştır (86). Altı mm veya daha büyük 235 subsolid nodülde yapılan başka bir çalışmada, 5 yıl stabilite gösteren subsolid nodüllerde büyüme insidansı daha düşük olup sadece %2 olarak bulunmuştur (87).

BTS kılavuzu <5 mm veya 4 yıldır stabil kalan subsolid nodüllerin takipten çıkarılabileceğini önermektedir (14). Bunun haricinde ise üçüncü ayda ince kesit BT ile tekrar değerlendirme önerilmektedir. Üç aylık takipte kaybolan nodüller takipten çıkarılırken, büyüyen veya morfolojik değişim gösterenlerin cerrahi veya cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edilmesi tavsiye edilir. Üç aylık izlemde stabil kalan nodüller için ise Brock modeli ile malignite riski değerlendirilmesi, hasta performans durumunun ve hasta tercihlerinin dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2.2. Subsolid pulmoner nodüllerin yönetim algoritması (14) (Yazarlar tarafından türkçeleştirilmiştir).

2.3.6. Tedavi seçenekleri

Pulmoner nodül tedavisinde cerrahi tedavi, özellikle lobektomi, altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak, ABD`de yakın zamanda yapılan çok merkezli faz 3 non-inferiority çalışmasında (n=5697 hasta), periferik evre IA küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında, tümör boyutu ≤ 2 cm olan ve lenf nodu negatif hastalıkta lobektomi ile sublobar rezeksiyon arasında 5 yıllık hastaliksız ve genel sağkalım açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir (88). Japonya'da yapılan çok merkezli bir faz 3 çalışma (n=51106), tümör boyutu ≤ 2 cm ve %50'den fazla solid atenüasyon gösteren evre IA KHDAK hastalarında segmentektominin değerini göstermiştir: 5 yıllık hastaliksız sağkalım segmentektomi için %88, lobektomi için %87,9 iken, 5 yıllık genel sağkalım segmentektomi için %94,3 ve lobektomi için %91,1 olarak bulunmuştur (89). On milyon akciğer kanseri tarama hastası üzerinde yapılan bir simülasyon modelinde, başlangıçta buzlu cam nodülleri olan hastalarda cerrahi tedavi, kaliteye uyarlanmış yaşam yılları açısından maliyet etkin bulunmamış ve solid komponent boyutu 4 mm olmasının subsolid nodüller için cerrahi tedavi eşiği olabileceği öne sürülmüştür (90).

Tedavi seçenekleri arasında stereotaktik vücut radyoterapisi (*Stereotactic body radiotherapy*, SBRT) ve perkütan veya transbronşiyal termal ve elektroportasyon tedavileri bulunmaktadır. Evre I KHDAK'ta perkütan termal ablasyon tedavileri, lobektomi ile karşılaştırıldığında genel veya progresyonsuz sağkalımda önemli bir fark göstermemiş ve maliyet ve hastanede kalış süresi açısından avantaj sağlamıştır (91). Özellikle buzlu cam nodüllerini inceleyen yakın tarihli serilerde, ablasyon tedavisinin cerrahi tedaviye göre daha düşük maliyet ve daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkilendirildiği ve ablasyon tedavisinin cerrahi tedaviye eşdeğer olduğu bulunmuştur (92, 93). Erken evre akciğer kanserlerinde SBRT ile cerrahi tedavi karşılaştırıldığında, 40 SBRT (n=54850) ve 23 cerrahi (n=57071) çalışmasının meta-analizinde yaş ve operabiliteye göre ayarlandıktan sonra hastaliksız veya genel sağkalım açısından önemli bir fark bulunmamıştır (94). Ek çalışmalar, erken evre KHDAK için perkütan ablasyon tedavisi ve SBRT'yi karşılaştırmış ve meta-analiz, tümör boyutu ≤ 2 cm olan hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalımın benzer olduğunu göstermiştir (95).

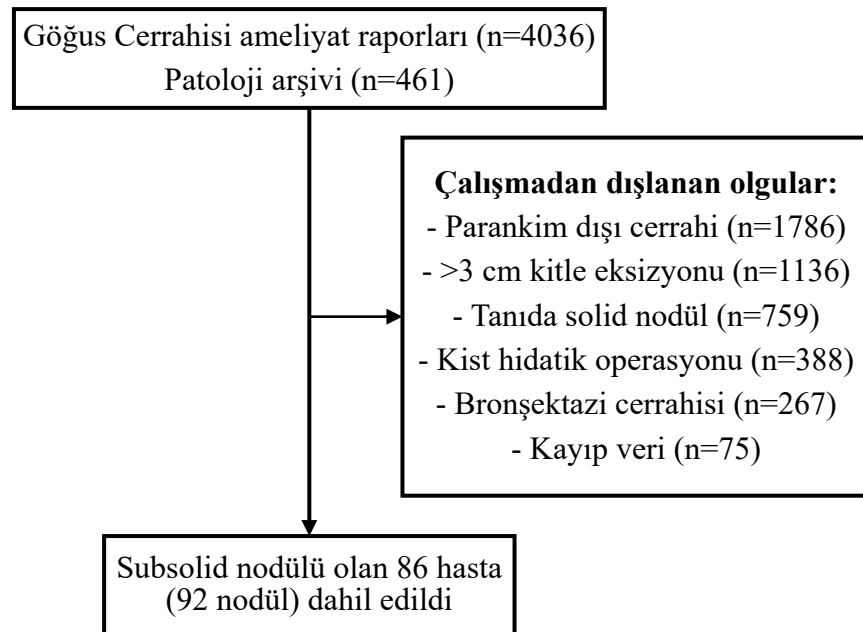
3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.Araştırma tipi

Araştırma retrospektif kohort çalışması şeklinde tasarlanmıştır.

3.2.Hasta seçimi

Araştırmaya Ocak 2012 – Ocak 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi bölümlerine başvuran ve pulmoner subsolid nodül nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapılan ≥ 18 yaş kadın ve erkek hastalar dahil edildi. Olgulara ulaşmak için Göğüs Cerrahisi bölümündeki ameliyat raporları ve Patoloji bölümündeki arşivler tarandı. Ara dönemde hastane bilgi yönetim sistemindeki değişiklikten dolayı ameliyat raporuna ulaşılabayan ancak patoloji arşivinde bulunan 461 kayıt ta incelendi. Parankim dışı cerrahi, 3 cm üzeri nodüller veya infiltratif kitle cerrahisi, kist hidatik operasyonu, bronşektazi nedenli lobektomi uygulanan vakalar dışlandı. Pulmoner nodül eksizyonu yapılan olguların ince kesit BT'lerine hastane PACS sisteminden ulaşıldı. Tanı esnasında solid nodülü olan olgular dışlanırken, buzlu cam veya kısmi solid nodülü olan olgular çalışmaya dahil edildi. Preoperatif BT görüntüleri olmayan veya ulaşılamayan hastalar çalışmadan dışlandı (Şekil 3). Aynı hastadan birden çok nodül eksize edildi ise her nodül ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildi.



Şekil 3.1. Çalışma akış diyagramı.

3.3.Araştırılan veriler

Her hasta/nodül için oluşturulan çalışma formu 4 bölümden oluştu. İlk bölümü klinik verileri, 2'ci bölümü radyolojik verileri, 3'cü bölümü patolojik verileri ve 4'cü bölüm ¹⁸F-FDG PET/BT verilerini içerdi. Hastalara ait klinik verilere (yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, komorbid hastalıklar, malignite aile öyküsü) hastane bilgi yönetim sistemindeki anamnez, muayene notları ve epikrizler incelenerek ulaşıldı. Rezeksiyon öncesi her nodül için Brock skoru hesaplandı (14). Hastaya operasyon öncesinde biyopsi yapıldı ise bunların sonucu, biyopsi sonrası komplikasyon olup olmadığı ve yapılan operasyon kayıt altına alındı.

Hastaların radyolojik görüntüleri patolojik bulgulardan haberi olmayan toraks radyoloğu tarafından yeniden değerlendirildi. Cerrahi öncesi son çekilen BT'nin yanı sıra, hastaya ait önceden elde edilmiş ve ulaşılabilen tüm radyolojik görüntüler değerlendirildi. Nodülün yerleşim yeri kayıt altına alındı. Nodülün boyut ölçümleri toraks BT'nin hem parankim (1500/500 HU) hem mediasten (350/50 HU) penceresinde yapılarak, nodülün toplam çapı ve solid kısmının çapı ayrı ayrı ölçüldü. Ayrıca nodülün çevre bronş, damar yapıları ve plevra ile olan ilişkisine bakıldı. Nodülün şekli, sınırları, iç yapısı ile ilgili özellikler kayıt altına alındı. Takip BT'lerde büyüyen nodülün büyüme paterni değerlendirildi ve büyüyen nodüller için VDT hesaplandı.

Patolojik değerlendirmeler, yapılan detaylı radyolojik değerlendirme bulgularından habersiz iki uzman akciğer patoloğu tarafından gerçekleştirildi. Hastalara ait doku kesit örnekleri arşivden çıkarılarak yeniden değerlendirildi. Doku örneğine ulaşılamayan veya preparatı hasar görmüş hastalarda değerlendirilen parametreler kayıp veri olarak kaydedildi. Patolojik değerlendirmeler yapılırken malignite tanısı konuldu ise 2015 DSÖ akciğer tümörleri sınıflaması kullanıldı (8).

¹⁸F-FDG PET/BT ile subsolid nodüllerin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan SUVmax dışındaki nicel değerler, operasyon öncesi PET/BT (*GE Discovery ST* ve *GE Discovery IQ*) çekilen hastaların görüntülerinde yeniden değerlendirildi. SUVmax, SUVmean, metabolik tümör hacmi (*Metabolic tumor volume*, MTV) ve toplam lezyon glikolizi (*Total lesion glycolysis*, TLG) değerleri kaydedildi. PET/BT çekilen hastalar için Herder skoru hesaplandı. Subsolid nodül alt tipleri ve patolojik tanı grupları PET/BT parametrelerine göre karşılaştırıldı.

3.4.Etik hususlar

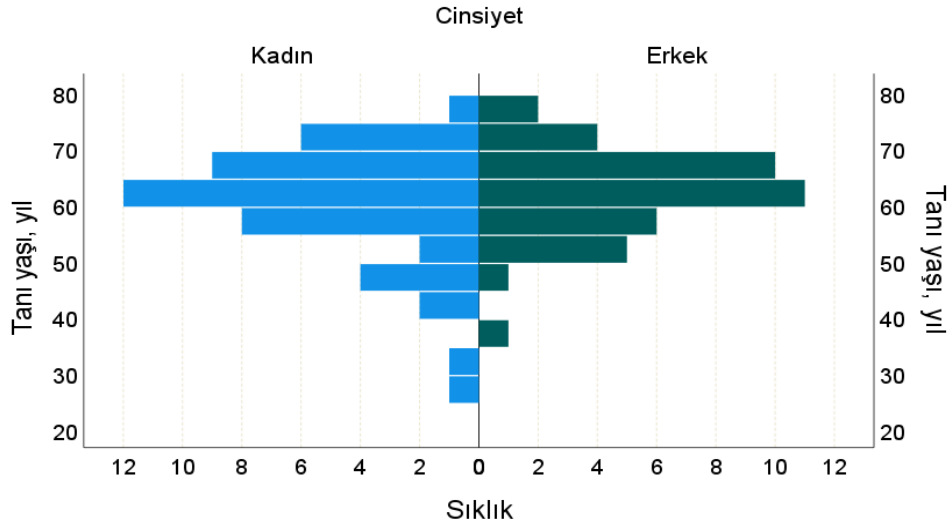
Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı (Tarih: 21.02.2023; Karar no: 2023/03-01). Araştırma Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak hayata geçirildi. Çalışmaya, alınan etik kurul onayı sonrasında başlanmış olup, retrospektif çalışma olması nedeniyle hastalardan aydınlatılmış onam alınmadı. Toplanan veriler her hastaya/nodüle ayrı birer kod verilerek anonim olarak toplandı.

3.5.İstatistiksel analiz

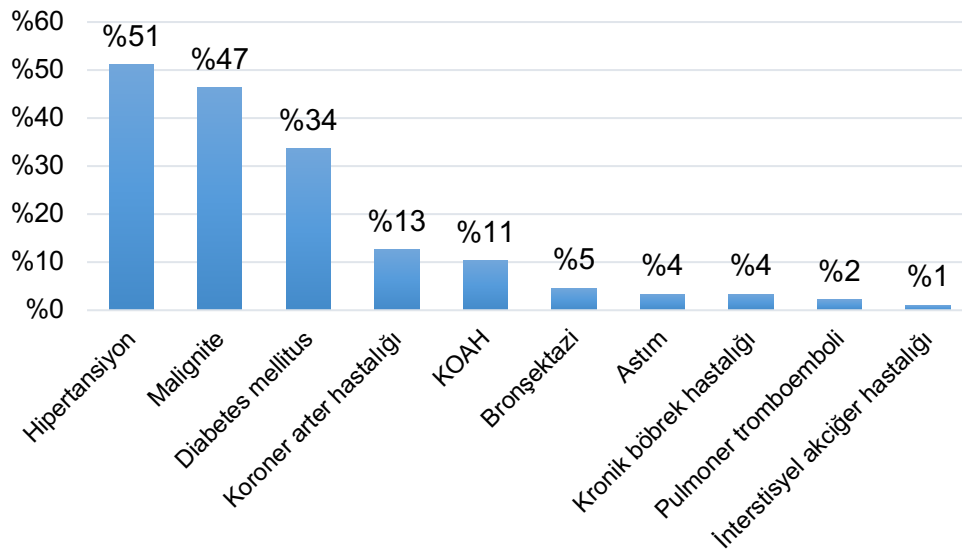
İstatistiksel veriler IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 27 programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler için ise ortalama \pm standart sapma (SS) veya medyan (minimum-maksimum) değerleri ile belirtildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle analiz edildi. Kategorik değişkenler *Ki-kare* veya *Fisher exact* testleri ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerde iki bağımsız grup karşılaştırmasında *Mann-Whitney U* testinden yararlanıldı. En az biri normal dağılmayan iki sürekli değişken arasındaki ilişki *Spearman* korelasyon analizi ile incelendi. BT'de nodül boyutları ve PET/BT parametrelerinin invaziv adenokarsinom tanısı için karar verdirici özellikleri *Receiver-operating characteristic* (ROC) eğrisi analizi ile araştırıldı. Tanısal öngördürücülüğü gösterilen değişkenlerin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Parametrelerin genel sağ kalım ile ilişkisi *log rank* testi kullanılarak incelendi. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 40 erkek ve 46 kadın olmak üzere toplam 86 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 4.1.**'de gösterilmektedir. Yaş ortalaması $60,9 \pm 9,5$ (aralık: 27-78) yıl olup, cinsiyete göre tanı yaşı dağılımı **Şekil 4.1.**'de gösterilmiştir. Hastaların %73,5'inin sigara içme öyküsü bulunurken, %15,1'inde ailede akciğer kanseri öyküsü mevcuttu. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon iken (%51,2), bunu %46,5 ile maligniteler takip etmekteydi (**Şekil 4.2.**). Maligniteler arasında en sık görülenler ise sırasıyla meme kanseri (%12,8) ve akciğer kanseri (%9,3) olmuştur.



Şekil 4.1. Çalışma hastalarının cinsiyete göre tanı yaşı dağılım piramidi.



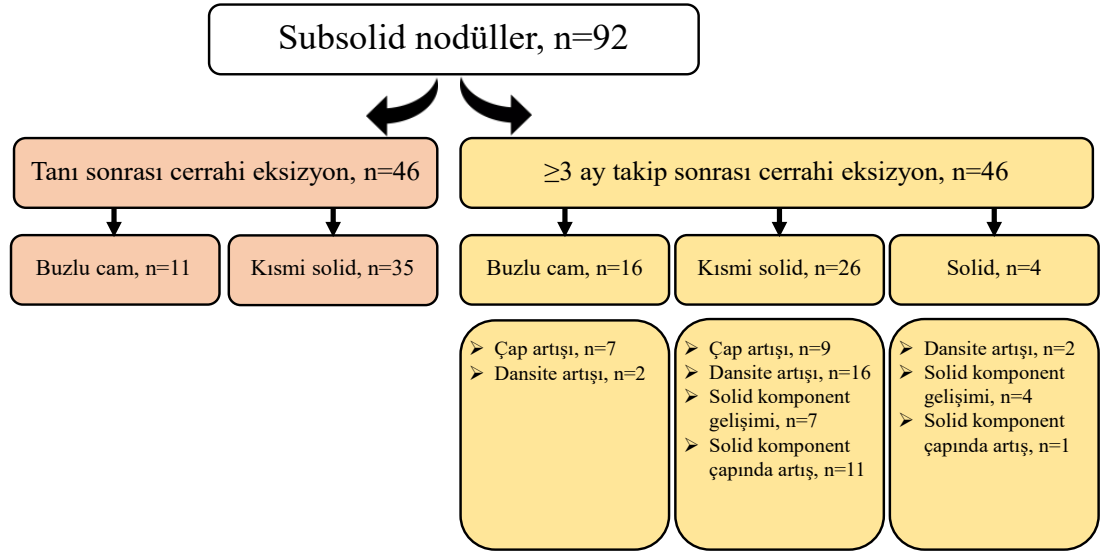
Şekil 4.2. Komorbid hastalıklar (n=86).

Tablo 4.16. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Özellikler	N (%)
Hasta sayısı	86
Cinsiyet	
Erkek	40 (46,5)
Kadın	46 (53,5)
Tanı yaşı (yıl)	
Medyan	62,5
Ortalama±SS	60,9±9,5
Min-maks	27-78
Sigara kullanımı	
Aktif içici	17/83 (20,5)
Kullanıp bırakmış	44/83 (53,0)
Hiç kullanmamış	22/83 (25,5)
Sigara kullanım miktarı (paket-yıl) (n=51)	
Medyan	30
Ortalama±SS	32,5±20,7
Min-maks	1-100
Ailede akciğer kanseri öyküsü	13 (15,1)
Ailede akciğer dışı kanser öyküsü	15 (17,4)
Komorbiditeler	
Hipertansiyon	44 (51,2)
Malignite	40 (46,5)
Diabetes mellitus	29 (33,7)
Koroner arter hastalığı	11 (12,8)
KOAHA	9 (10,5)
Bronşektazi	4 (4,7)
Astım	3 (3,5)
Kronik böbrek hastalığı	3 (3,5)
Pulmoner tromboemboli	2 (2,3)
İnterstisyel akciğer hastalığı	1 (1,2)
Diğer hastalıklar	54 (62,8)
Eşlik eden maligniteler	40 (46,5)
Meme	11 (12,8)
Akciğer	8 (9,3)
Kolonorektal	5 (5,8)
Renal hücreli	4 (4,7)
Tiroid	3 (3,5)
Nazofarenks	3 (3,5)
Larinks	2 (2,3)
Mide	2 (2,3)
Diğer	8 (9,3)

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SS: Standart sapma.

Çalışmamıza dahil edilen 86 hastaya ait toplam 92 subsolid nodül değerlendirildi. Bir hastada 3, dört hastada 2, geri kalan hastalarda ise birer nodül incelendi. Nodüllerin yarısı saptandıktan hemen sonra, diğer yarısı ise 3 ay veya daha uzun bir süre takip edildikten sonra çap artışı, dansite artışı, solid komponent gelişimi, solid komponent çapında artış gibi nedenlerle opere edilmişti (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Nodüllerin cerrahi eksizyon zamanları ve endikasyonları.

Preoperatif çekilen toraks BT'lerde izlenen radyolojik bulgular **Tablo 4.2.**'de görülmektedir. Takibe alınan nodüllerden 4'ü operasyondan önce solid hale geldiği için preoperatif toraks BT'lerde 27 nodül (%29,3) saf buzlu cam, 61 nodül (%66,3) kısmi solid ve 4 nodül (%4,3) solid olarak izlendi. Bu 4 nodülün postoperatif tanıları, 2 hastada invaziv adenokarsinom, 1 hasta skuamöz hücreli karsinom ve 1 hastada fibrosarkom metastazıydı. Takibe alınan nodüller için medyan izlem süresi 29,6 ay (aralık: 4-134,4) idi. Multifokal tutulum %12 oranında görülürken, en sık eşlik eden radyolojik bulgu %38 oranında amfizemdi. Cerrahi öncesi 3 ay ve üzerinde takibi yapılan ve boyut artışı nedeniyle opere edilen 36 nodülün medyan hacim ikiye katlanma zamanı 493 gün (aralık: 34-5918) saptandı. İnvaziv adenokarsinom tanısı alan 18 nodül için medyan hacim ikiye katlanma süresi 752 gün (aralık: 66-5918) saptandı.

Tablo 4.17. Preoperatif toraks BT'lerdeki radyolojik bulgular.

Özellikler	N (%)
Nodül sayısı	92
Nodül tipi	
Saf buzlu cam	27 (29,3)
Kısmi solid	61 (66,3)
Solid*	4 (4,3)
Operasyon zamanı	
Saptandıktan hemen sonra	46 (50,0)
Saf buzlu cam	11 (23,9)
Kısmi solid	35 (76,1)
≥3 ay takip sonrası	46 (50,0)
Saf buzlu cam	16 (34,8)
Kısmi solid	26 (56,5)
Solid*	4 (8,7)
Yerleştiği akciğer	
Sağ	51 (55,4)
Sol	41 (44,6)
Yerleştiği lob	
Üst lob	51 (55,4)
Alt lob	30 (32,6)
Orta lob/ Lingula	11 (11,9)
Multifokal tutulum	11 (12,0)
Eşlik eden radyolojik bulgular	
Amfizem	35 (38,0)
Bronşiektazi	4 (4,3)
İnterstisyel patern	2 (2,2)
Asbest ilişkili plevral kalınlaşma/ kalsifikasyon	2 (2,2)
Takip süresi, medyan (min-maks) (ay) (n=46)	29,6 (4-134,4)
VDT, medyan (min-maks) (gün) (n=36)	493 (34-5918)
VDT, medyan (min-maks) (gün) (İnvaziv adenokarsinom, n=18)	752 (66-5918)

*İlk saptandığında kısmi solid olan 4 adet nodül, takip sürecinde solid hale gelince opere edilmişti. Bu 4 nodülün postoperatif tanıları 2 hastada invaziv adenokarsinom ve birer hastada skuamöz hücreli karsinom ve fibrosarkom metastazıydı.

VDT: Hacim ikiye katlanma zamanı.

Cerrahi rezeksiyon öncesinde 43 nodüle (%46,7) perkütan biyopsi yapılmıştı. Biyopsi yapılan nodül tipleri ve biyopsi sonuçları **Tablo 4.3.**'de görülmektedir. Postoperatif malignite tanısını öngörmede perkütan biyopsinin duyarlılığı %95,3; pozitif prediktif değeri %100 saptandı (postoperatif patolojisi benign gelen nodüllere perkütan biyopsi yapılmadığı için özgüllük ve negatif prediktif değer

sunulamamaktadır). Biyopsiye bağlı bir hastada (%2,3) işlem sırasında kanama gelişmiş ve hasta kaybedilmiştir.

Tablo 4.18. Operasyon öncesi yapılan perkütan biyopsilerin değerlendirilmesi.

Özellikler	N (%)
Perkütan biyopsi yapılan nodül sayısı	43
Nodül tipi	
Saf buzlu cam	14 (32,6)
Kısmi solid	28 (65,1)
Solid	1 (2,3)
Perkütan biyopsi sonucu	
Adenokarsinom	36 (83,7)
Skvamoz hücreli karsinom	1 (2,3)
Malign sitoloji	4 (9,3) ^α
Benign sitoloji	1 (2,3) ^β
Tanısal değil	1 (2,3) ^γ
Duyarlılık	41/43 (95,3)
Pozitif prediktif değer	41/41 (100)
Komplikasyon	1 (2,3) ^δ

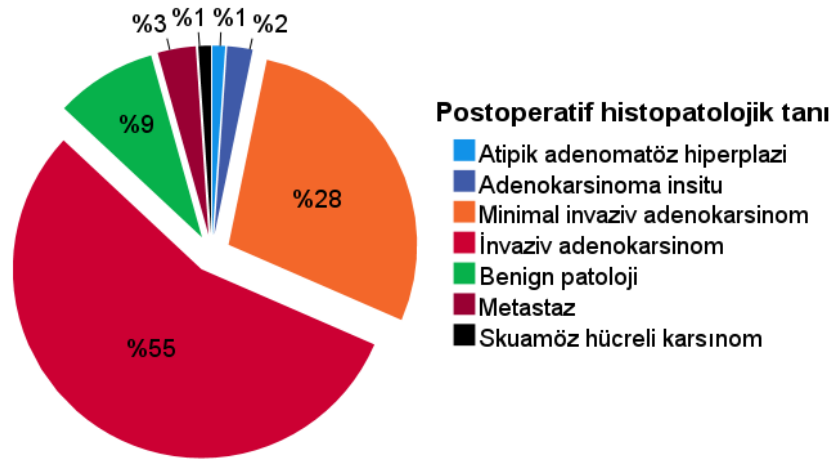
^α Postoperatif tanı: 3 adenokarsinom, 1 meme karsinomu metastazı.

^β Kısmi solid nodül; postoperatif tanı: Adenokarsinom.

^γ Kısmi solid nodül; postoperatif tanı: Atipik adenomatöz hiperplazi.

^δ Multipl myelom, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tanıları olan 52 yaşında erkek hasta kanama nedeniyle kaybedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara yapılan operasyonlar ve çıkarılan nodüllerin histopatolojik özellikleri **Şekil 4.4.** ve **Tablo 4.4.**'de gösterilmiştir. Nodüllerin tamamı insidental olarak saptanmıştı. Sekiz nodülde (%8,7) postoperatif benign patoloji saptanmıştı. Bu nodüllerin 4'ü saptandıktan hemen sonra, diğer 4 tanesi 3 ay ve üzerinde takip edildikten sonra sebat etmeleri nedeniyle opere edilmişti. En sık uygulanan operasyon %75 oranında lobektomiydi.



Şekil 4.4. Eksize edilen nodüllerin postoperatif histopatolojik tanıları (n=92).

Tablo 4.19. Hastalara yapılan operasyonlar ve çıkarılan nodüllerin patolojik özellikleri.

Özellikler	N (%)
Opere edilen toplam nodül sayısı	92
Bir adet nodülü çıkarılan hasta sayısı	81
İki adet senkron nodülü çıkarılan hasta sayısı	2
İki adet metakron nodülü çıkarılan hasta sayısı	2
Üç adet senkron nodülü çıkarılan hasta sayısı	1
Yapılan operasyonlar	
Lobektomi	69 (75,0)
Segmentektomi	2 (2,2)
Wedge rezeksiyon	18 (19,6)
Pnöminektomi*	3 (3,3)
Postoperatif histopatolojik tanı	
Atipik adenomatöz hiperplazi	1 (1,1)
Adenokarsinoma insitu	2 (2,2)
Minimal invaziv adenokarsinom	26 (28,3)
İnvaziv adenokarsinom	51 (55,4)
Skuamöz hücreli karsinom	1 (1,1)
Metastaz**	3 (3,3)
EGFR pozitifliği	8/22 (36,4)
PD-L1 (>%1)	5/8 (62,5)
Benign lezyon	8 (8,7)
Saptandıktan hemen sonra çıkarılan	4/8 (50,0)
≥3 ay takip sonrası çıkarılan	4/8 (50,0)
Benign lezyonlarda histopatolojik tanı, n (%)	
Hemoraji	2 (22,2)
Fibrozis	2 (22,2)

Fibroinflamatuvar deęişiklik	1 (11,1)
Reaktif nodül	1 (11,1)
Fokal amfizem	1 (11,1)
Organize pnömoni	1 (11,1)

*Pnöminektomi üç adet senkron nodülü (sol üst lobda 2, alt lobda 1 adet) çıkarılan bir hastaya uygulanmıştır. Her 3 nodülün histopatolojik tanısı minimal invaziv adenokarsinom olarak değerlendirilmiştir.

**Fibrosarkom, pankreas ve meme karsinomu metastazı.

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü, PD-L1: Programlanmış hücre ölümü ligandı 1.

Çalışmaya dahil edilen saf buzlu cam nodüllerle (n=27) kısmi solid nodüllerin (n=61) radyolojik özellikleri **Tablo 4.5.**'de karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında nodül yerleşim yeri, multifokal tutulum varlığı, medyan nodül çapları, nodül şekli ve sınır yapısı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Nodül iç yapıları karşılaştırıldığında ise, kısmi solid nodüllerde hava bronkogramı görülme sıklığı, vasküler işaret ve bronşiyal işaret saf buzlu cam nodüllere göre daha sıktı.

Tablo 4.20. Saf buzlu cam ve kısmi solid nodüllerin radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellikler	Saf buzlu cam nodül	Kısmi solid nodül	P
Nodül sayısı, n	27	61	-
Yerleştiği akciğer, n (%)			
Sağ	15 (55,6)	34 (55,7)	0,987
Sol	12 (44,4)	27 (44,3)	
Yerleştiği lob, n (%)			
Üst lob	16 (59,3)	32 (52,5)	0,840
Alt lob	8 (29,6)	21 (34,4)	
Orta lob/ lingula	3 (11,1)	8 (13,1)	
Multifokal tutulum, n (%)	4 (14,8)	7 (11,5)	0,731
Nodül çapı^{&} (mm)			
Aksiyel uzun çap	15 (6,5-27)	16 (6,5-30)	0,119
Aksiyel kısa çap	10 (5,5-25)	12 (5-30)	0,667
Koronal uzun çap	12 (6-27)	13 (4,5-30)	0,161
En uzun çap	15 (7-27)	17 (7-30)	0,122
Solid kısmın çapı^{&} (mm)			
Uzun çap			
Parankim penceresi	-	8 (2-24)	-
Mediyasten penceresi	-	6 (1,5-24)	-
Kısa çap			
Parankim penceresi	-	5 (1,5-23)	-
Mediyasten penceresi	-	4 (1-23)	-

Konsolidasyon/ tümör oranı^{&}	-	0,48 (0,13-1)	-
Sınır yapısı, n (%)			
Belirsiz	27 (100,0)	54 (88,5)	0,095
Spiküler	0 (0,0)	7 (11,5)	
Şekil, n (%)			
İrregüler	15 (55,6)	40 (65,6)	0,506
Oval	6 (22,2)	11 (18,0)	
Yuvarlak	6 (22,2)	8 (13,1)	
Lobüle	0 (0,0)	2 (3,3)	
Nodül içyapısı, n (%)			
Hava bronkogramı	4 (14,8)	29 (47,5)	0,003
Hava kabarcığı veya kist	5 (18,5)	9 (14,8)	0,754
Kavitasyon	0 (0,0)	1 (1,6)	1,000
Vasküler işaret, n (%)	9 (33,3)	45 (73,8)	<0,001
Bronşiyal işaret, n (%)	2 (7,4)	20 (32,8)	0,011
Plevral temas, n (%)	6 (22,2)	24 (39,3)	0,118
Plevral çekinti, n (%)	8 (29,6)	34 (55,7)	0,024
Brock skoru^{&}	14,9 (2-45,2)	31,6 (1,1-76,4)	<0,001
Klinik T evresi, n (%)			
Tis	27 (100,0)	0 (0,0)	
T1mi	0 (0,0)	14 (23,0)	
T1a	0 (0,0)	24 (39,3)	
T1b	0 (0,0)	15 (24,6)	<0,001
T1c	0 (0,0)	2 (3,3)	
T2a	0 (0,0)	6 (9,8)	
Takip süresi^{&}, (ay)	15,1 (5-100,6)	40,1 (4-109,4)	0,097
VDT^{&}, (gün)	348 (34-5918)	548 (66-1578)	0,123

[&]Medyan (min-maks) ile sunulmuştur.

Plevral temas her iki grupta benzer oranda görülürken, plevral çekinti sıklığı kısmi solid nodüllerde daha fazlaydı. Medyan Brock skoru kısmi solid nodüllerde anlamlı olarak daha yüksekti. Saf buzlu cam nodüllerin tamamı Tis klinik evresinde iken, kısmi solid nodüllerin %23'ü T1mi, %39,3'ü T1a, %24,6'sı T1b, %3,3'ü T1c, %9,8'i T2a olarak değerlendirildi (p<0,001).

Çalışmaya alınan subsolid nodüllerden 58'ine yönelik ¹⁸F FDG PET/BT çekimi yapılmıştı. Nodüllerin metabolik özellikleri ve Herder skoru **Tablo 4.6.**'da gösterilmiştir. Kısmi solid nodüllerin medyan SUVmax ve SUVmean düzeyleri, saf buzlu cam nodüllere göre yüksek bulundu (sırası ile; p=0,013 ve p=0,022). Gruplar arasında medyan MTV, TLG değerleri ve Herder skoru açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.21. Subsolid pulmoner nodüllerin metabolik özellikleri (18^F FDG PET/BT ve Herder skoru karşılaştırması).

Özellik ^{&}	Subsolid nodül (N=58) ^a	Saf buzlu cam (N=16)	Kısmi solid (N=42)	P*
SUV _{max}	0,99 (0,44-9,08)	0,81 (0,44-1,83)	1,14 (0,54-9,08)	0,013
SUV _{mean}	0,76 (0,37-5,92)	0,61 (0,37-1,11)	0,82 (0,42-5,92)	0,022
MTV	1,34 (0,20-212)	1,25 (0,20-12,22)	1,47 (0,45-212)	0,375
TLG	1,01 (0,09-22,84)	0,68 (0,09-13,08)	1,21 (0,23-22,84)	0,093
Herder skoru	30,1 (1,1-97)	18,9 (1,2-94,3)	35,8 (1,1-97)	0,104

^aHistopatolojik tanıları: 1 AAH, 20 MİA, 32 invaziv adenokarsinom, 3 benign patoloji, 2 metastaz.

[&]Medyan (min-maks) ile sunulmuştur.

*Buzlu cam ve kısmi solid nodüller karşılaştırılmıştır.

MTV: Metabolik tümör hacmi, SUV: Standardize edilmiş tutulum değeri, TLG: Toplam lezyon glikolizi.

Saf buzlu cam ve kısmi solid nodüllerin postoperatif patolojik özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 4.7.**'de gösterilmiştir. Saf buzlu cam nodüller ile kısmi solid nodüllerin postoperatif patolojik özellikleri karşılaştırıldığında, kısmi solid nodüllerde malignite oranının (%95,1'e karşı %81,5), primer akciğer adenokarsinomu sıklığının (%93,4'e karşı %77,8) ve invaziv adenokarsinom oranının (%63,9'a karşı %37) saf buzlu cam nodüllere göre yüksek olduğu dikkat çekmiştir. Malignite ve primer akciğer adenokarsinomu açısından yapılan karşılaştırmalarda testler istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da (sırasıyla, p=0,055 ve p=0,062), invaziv adenokarsinom sıklığının kısmi solid nodüllerde anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,019). Her iki nodül tipinde de yapılan lenf nodu diseksiyonu neticesinde lenf nodu metastazı olmadığı görülmüştür.

Tablo 4.22. Saf buzlu cam ve kısmi solid nodüllerin postoperatif patolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellikler	Saf buzlu cam nodül	Kısmi solid nodül	P
Nodül sayısı	27	61	-
Patolojik tanı, n (%)			
AAH	0 (0,0)	1 (1,6)	0,150
AİS	1 (3,7)	1 (1,6)	
MİA	10 (37,0)	16 (26,2)	
İnvaziv adenokarsinom	10 (37,0)	39 (63,9)	
Metastaz	1 (3,7)	1 (1,6)	
Benign patoloji	5 (18,5)	3 (4,9)	
Malign nodül, n (%)	22 (81,5)	58 (95,1)	0,055

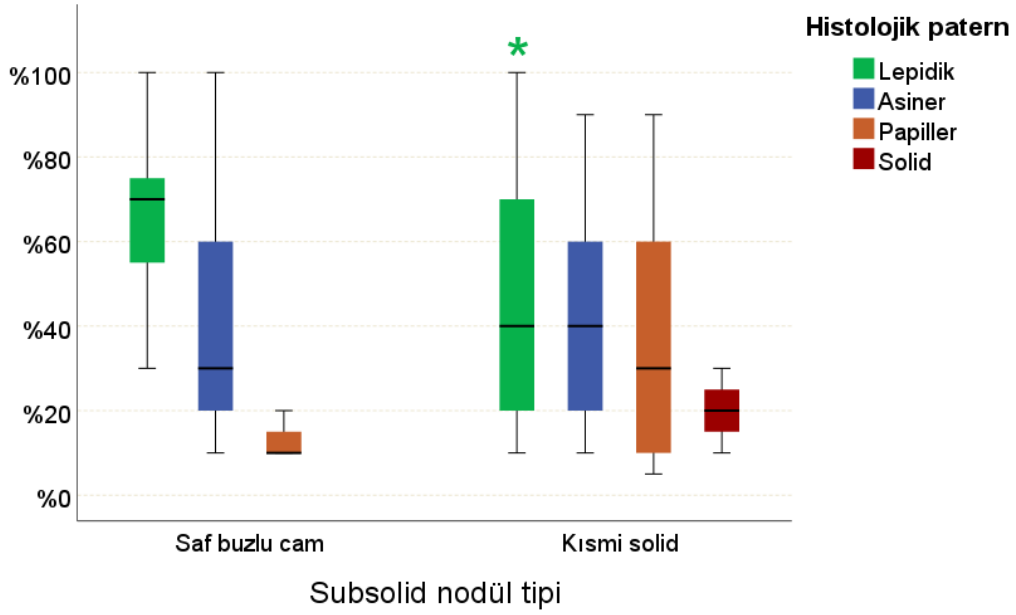
Primer akciğer adenokarsinomu*, n (%)	21 (77,8)	57 (93,4)	0,062
İnvaziv adenokarsinom, n (%)	10 (37,0)	39 (63,9)	0,019
Histolojik patern, n (%)			
Lepidik	15/17 (88,2)	50/51 (98,0)	0,152
Asiner	16/17 (94,1)	45/51 (88,2)	0,670
Papiller	3/17 (17,6)	22/51 (43,1)	0,059
Solid	0/17 (0,0)	3/51 (5,9)	0,568
Histolojik patern oranı^{&}			
Lepidik	70 (30-100)	40 (10-100)	0,009
Asiner	30 (10-100)	40 (10-90)	0,567
Papiller	10 (10-20)	30 (5-90)	0,151
Solid	-	20 (10-30)	-
Histolojik grade, n (%)			
I	13/19 (68,4)	24/55 (43,6)	0,141
II	6/19 (31,6)	28/55 (50,9)	
III	0/19 (0,0)	3/55 (5,5)	
Toplam tümör çapı^{&} (mm)	13,5 (6-25)	15 (1-45)	0,157
İnvazif komponent çapı^{&} (mm)	6 (1-15)	8 (0-21)	0,094
Kistik lezyon, n (%)	1/20 (5,0)	2/56 (3,6)	1,000
Lenfovasküler invazyon, n (%)	0/20 (0,0)	0/57 (0,0)	-
Visseral plevra invazyonu, n (%)	0/20 (0,0)	6/57 (10,5)	0,330
Havayolu ile yayılım, n (%)	0/20 (0,0)	2/57 (3,5)	1,000
R₀ rezeksiyon, n (%)	20/20 (100,0)	54/57 (94,7)	0,564
Lenf nodu pozitifliği, n (%)	0/20 (0,0)	0/57 (0,0)	-
Patolojik T evresi			
Tis	1/20 (5,0)	1/56 (1,8)	0,256
T1mi	8/20 (40,0)	18/56 (32,1)	
T1a	9/20 (45,0)	17/56 (30,4)	
T1b	2/20 (10,0)	18/56 (32,1)	
T1c	0/20 (0,0)	2/56 (3,6)	

[&]Medyan (min-maks) ile sunulmuştur.

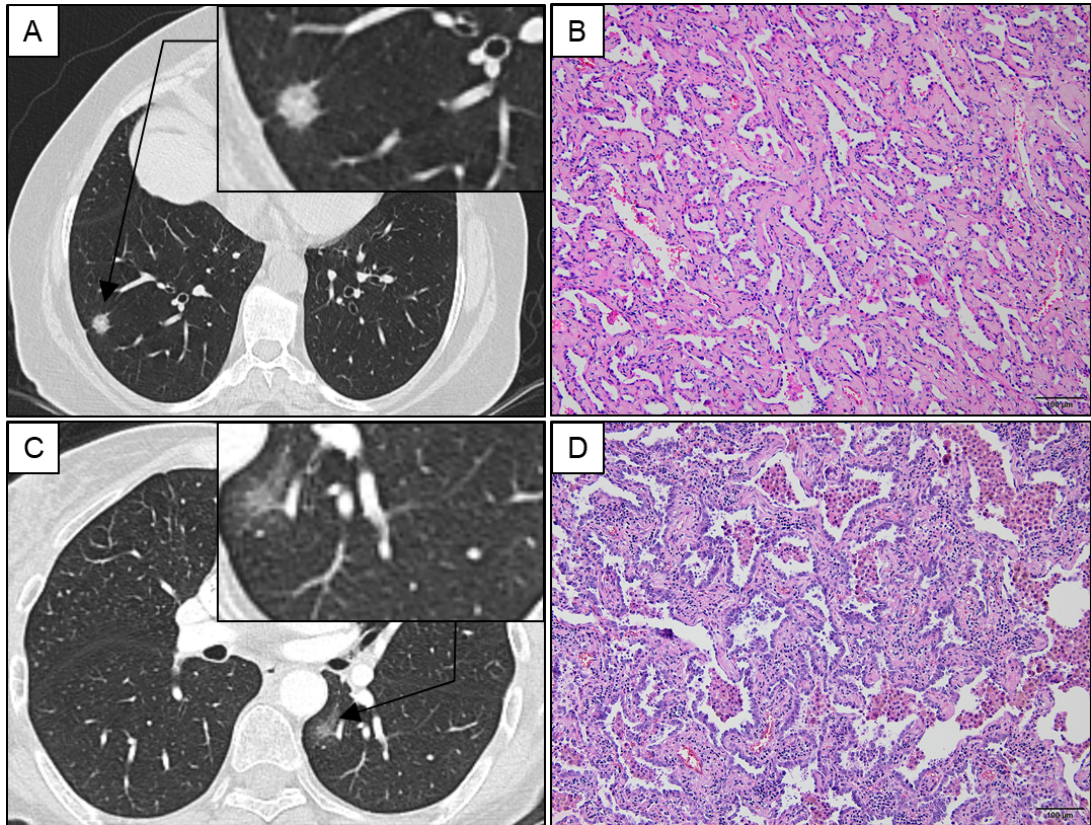
*AAH, AİS, MİA ve invaziv adenokarsinom.

AAH: Atipik adenomatöz hiperplazi, AİS: Adenokarsinoma insitu, MİA: Minimal invaziv adenokarsinom.

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kısmi solid nodüllerde papiller patern varlığı, saf buzlu cam nodüllere kıyasla daha fazla izlenmiştir (%43,1'e karşı %17,6; p=0,059). Bununla birlikte, medyan lepidik patern oranının saf buzlu cam nodüllerde, kısmi solid nodüllere göre yüksek olduğu görülmüştür (%70'e karşı [aralık: 30-100], %40 [aralık: 10-100]; p=0,009) (**Şekil 4.5.-4.8.**). Her iki nodül tipi arasında medyan tümör çapı, invaziv komponent çapı, kistik lezyon sıklığı, visseral plevra invazyonu (VPI) sıklığı, havayolu ile yayılım sıklığı veya patolojik T evresi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

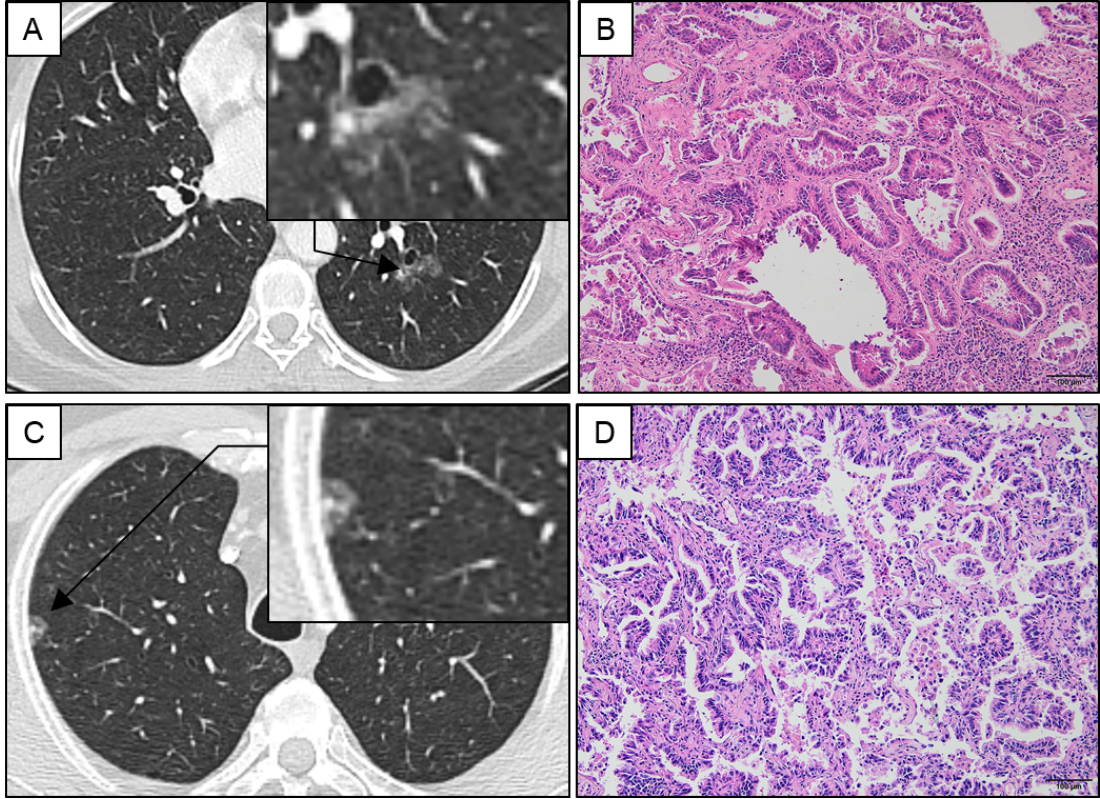


Şekil 4.5. Saf buzlu cam ve kısmi solid nodüllerin histolojik patern oranlarına göre karşılaştırılması (*Fark istatistiksel olarak anlamlıdır).

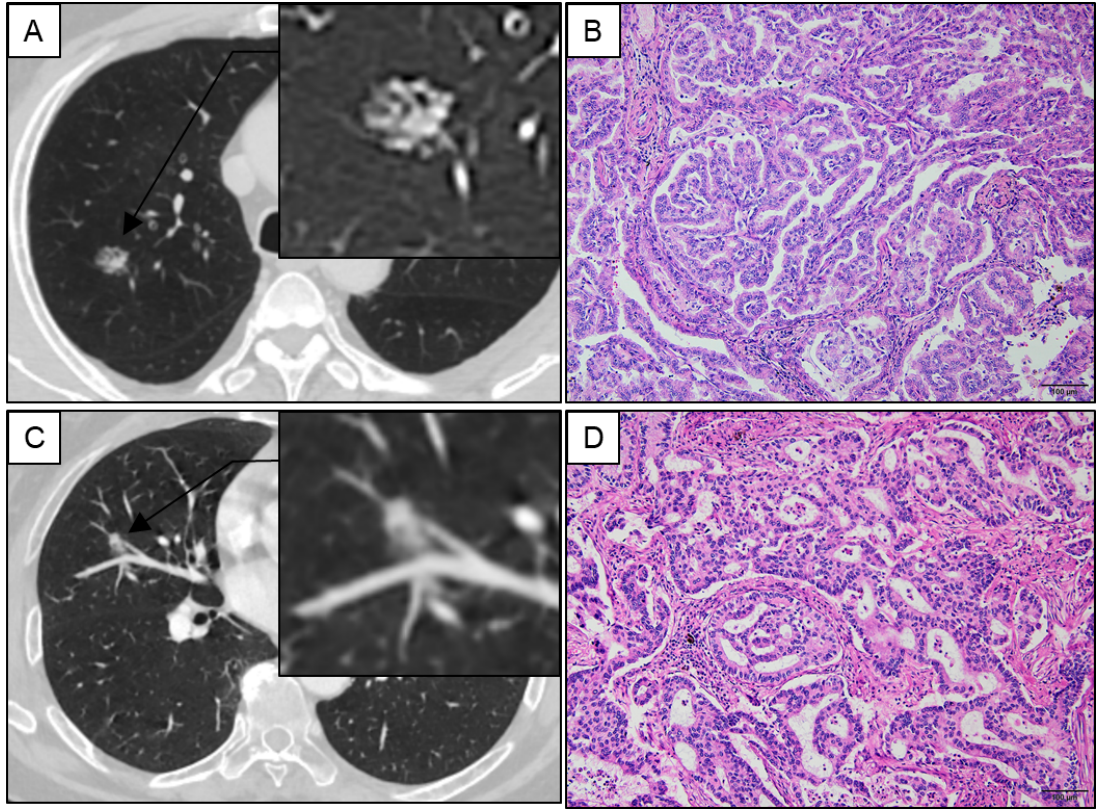


Şekil 4.6. Nodül 1: (A) Sağ akciğer alt lob laterobazalde 12x11 mm, sınırları belirsiz, yuvarlak yapıda kısmi solid nodül, (B) %80 asiner patern (HEx100). **Nodül 2:** (C) Sol

akciğer süperiorda 18x13 mm, sınırları belirsiz, irregüler yapıda, bronşiyal işaret pozitif buzlu cam nodülü, (D) %80 lepidik patern (HEx100).



Şekil 4.7. Nodül 1: (A) Sol akciğer alt lob süperiorda 22x16 mm, kompleks morfolojide buzlu cam nodülü, (B) %100 asiner patern (HEx100). **Nodül 2:** (C) Sağ üst lob anteriorda 13x7 mm, sınırları belirsiz, irregüler yapıda kısmı solid nodül, (D) %100 lepidik patern (HEx100).



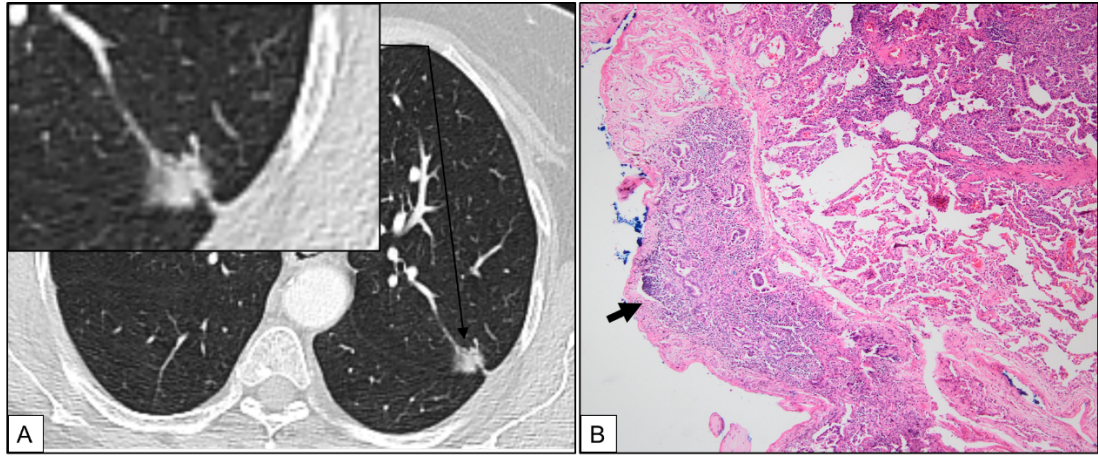
Şekil 4.8. Nodül 1: (A) Sağ üst lob posteriorda 15x14 mm, sınırları belirsiz, oval yapıda, hava bronkogramı içeren kısmı solid nodül, (B) %90 papiller patern (HEx100). **Nodül 2:** (C) Sağ orta lob lateralde 13x8 mm, sınırları belirsiz, irregüler şekilde kısmı solid nodül, (D) %80 kribriform patern (HEx100).

Postoperatif patolojik incelemede VPİ olan ve olmayan subsolid nodüllerin radyolojik bulgularının karşılaştırılması **Tablo 4.8.**'de gösterilmiştir. Radyolojik olarak plevral temas ve/veya plevral çekinti olan 47 nodülün 5 tanesinde VPİ saptanırken (%10,6); radyolojik olarak plevral temas veya çekinti düşünülmeyen 30 nodülün 1 tanesinde (%3,3) VPİ saptanmıştır. Toraks BT'de plevral temas olduğu belirtilen nodüllerin %14,8'inde (4/27), plevral çekinti olduğu belirtilen nodüllerin %12,8'sinde (5/39 nodül), plevral temas ve çekintinin birlikte olduğu nodüllerin %21'inde (4/19) patolojik olarak VPİ saptanmıştır (**Şekil 4.9.**). Plevral temas ve çekinti birlikte olduğunda patolojik olarak VPİ göstermede duyarlılığı %66,7; özgüllüğü %78,9, pozitif prediktif değeri %21,1; negatif prediktif değeri %96,6 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.23. Postoperatif patolojik incelemede visseral plevra invazyonu olan ve olmayan subsolid nodüllerin radyolojik bulgularının karşılaştırılması.

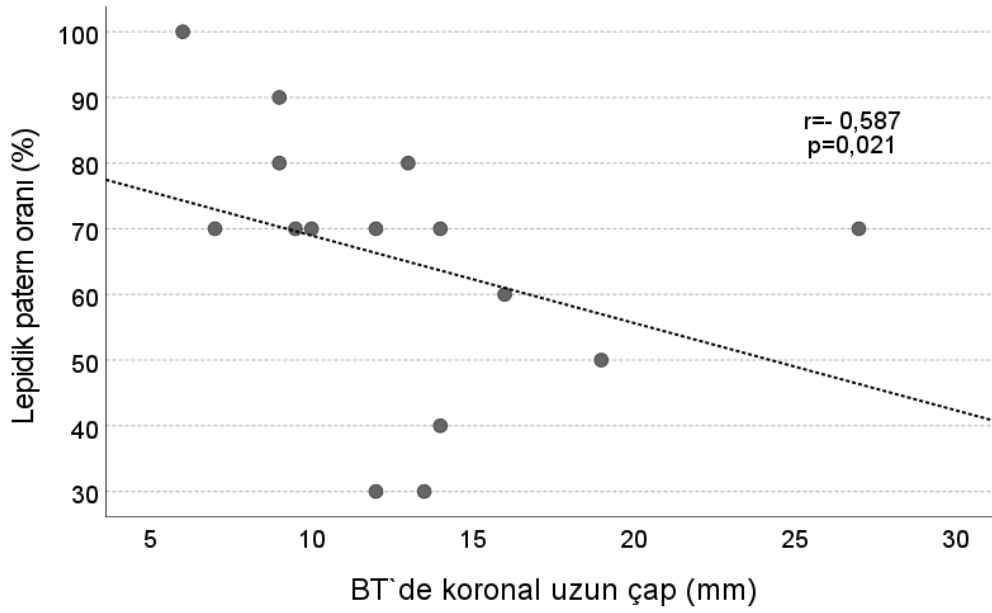
Özellikler	Patolojik olarak VPI		P
	Var (n=6)	Yok (n=71)	
Plevra ilişkisi, n			
Plevral temas ve çekinti yok	1	29	0,095
Plevral temas var, çekinti yok	0	8	
Plevral temas ve çekinti var	4	15	
Plevral temas yok, çekinti var	1	19	
Plevral temas, n (%)	4 (66,7)	23 (32,4)	0,176
Plevral çekinti, n (%)	5 (83,3)	34 (47,9)	0,200
Plevral çekinti ve temas, n (%)	4 (66,7)	15 (21,1)	0,030

VPI: Visseral plevra invazyonu.



Şekil 4.9. (A) Sol üst lob apikoposteriorda 19x10 mm, düzensiz şekilli, kısmı solid nodül, (B) Plevral invazyon (ok) (HEx40).

Saf buzlu cam nodüllerin histopatolojisinde gözlemlenen lepidik ve asiner patern oranları ile toraks BT’de saptanan nodül boyutları arasındaki korelasyon analizi **Tablo 4.9.**’da görülmektedir. Lepidik patern oranı ile koronal uzun çap arasında negatif bir korelasyon izlenirken ($r=-0,587$; $p=0,021$; **Şekil 4.10.**); istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, asiner patern ile koronal uzun çap arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir ($r=0,479$; $p=0,061$).



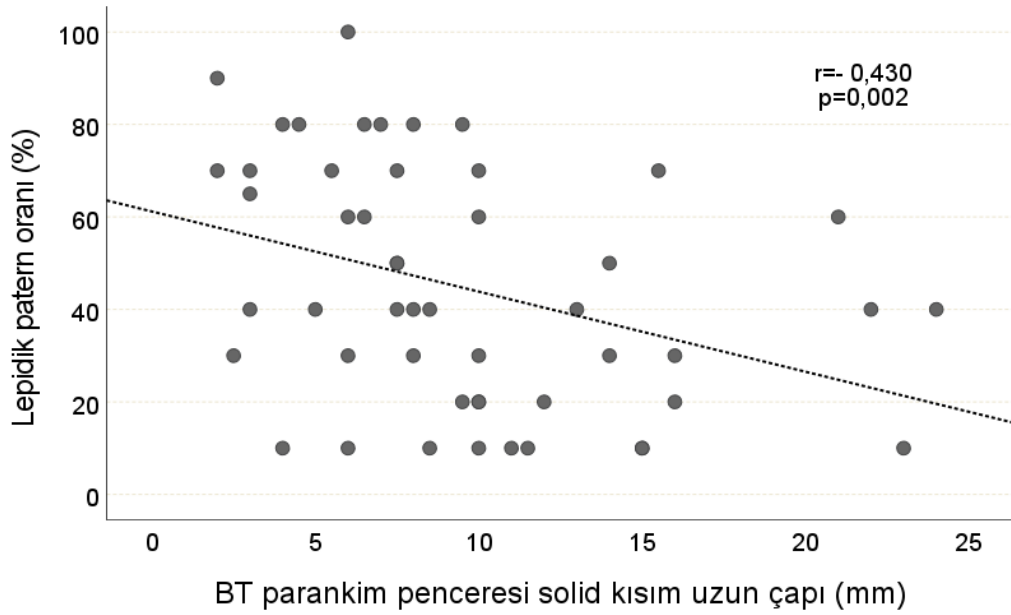
Şekil 4.10. Saf buzlu cam nodüllerde lepidik patern oranı ile toraks BT'de koronal uzun çap arasındaki korelasyon analizi.

Tablo 4.24. Saf buzlu cam nodüllerde lepidik ve asiner patern oranı ile BT'de nodül boyutları arasında korelasyon analizi.

Özellikler	Lepidik patern oranı		Asiner patern oranı	
	R	P	R	P
Nodül çapı				
Aksiyel uzun çap	- 0,263	0,344	0,159	0,557
Aksiyel kısa çap	- 0,071	0,801	0,092	0,735
Koronal uzun çap	- 0,587	0,021	0,479	0,061
En uzun çap	- 0,353	0,196	0,225	0,401

P: Spearman testinin iki yönlü anlamlılık değeri, R: korelasyon katsayısı.

Kısmi solid nodüllerin histopatolojisinde gözlemlenen lepidik veya asiner patern oranları ile toraks BT'de saptanan nodül boyutları arasındaki korelasyon analizi **Tablo 4.10.**'da görülmektedir. Nodül çapı ile lepidik ve asiner patern oranları arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Buna karşın, nodülün solid kısmının çapı ile lepidik patern oranı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (**Şekil 4.11.**). Toraks BT parankim penceresinde, solid kısmın uzun çapı ile asiner patern oranı arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,309$; $p=0,039$). Konsolidasyon/ tümör oranı ile asiner patern oranı arasında pozitif ($r=0,363$; $p=0,014$), lepidik patern oranı arasında ise negatif ($r=-0,285$; $p=0,045$) korelasyon saptanmıştır.



Şekil 4.11. Kısmi solid nodüllerde lepidik patern oranı ile toraks BT parankim penceresinde solid kısmın uzun çapı arasındaki korelasyon analizi.

Tablo 4.25. Kısmi solid nodüllerde lepidik ve asiner patern oranı ile BT'de nodül boyutları arasında korelasyon analizi.

Özellikler	Lepidik patern oranı		Asiner patern oranı	
	R	P	R	P
Nodül çapı				
Aksiyel uzun çap	- 0,179	0,214	- 0,061	0,691
Aksiyel kısa çap	- 0,133	0,359	0,004	0,977
Koronal uzun çap	- 0,129	0,372	- 0,102	0,506
En uzun çap	- 0,144	0,318	- 0,100	0,512
Solid kısmın çapı				
Uzun çap				
Parankim penceresi	- 0,430	0,002	0,309	0,039
Mediyasten penceresi	- 0,417	0,003	0,291	0,052
Kısa çap				
Parankim penceresi	- 0,354	0,012	0,231	0,127
Mediyasten penceresi	- 0,347	0,014	0,219	0,147
Konsolidasyon/ tümör oranı	- 0,285	0,045	0,363	0,014

P: Spearman testinin iki yönlü anlamlılık değeri, R: korelasyon katsayısı.

Postoperatif patolojik inceleme sonucu benign (n=8) veya primer akciğer adenokarsinomu spektrumunda (AAH, AIS, MIA ve invaziv adenokarsinom; n=78) değerlendirilen subsolid nodüllerin radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 11**'de gösterilmiştir. Gruplar arasında anatomik yerleşim yeri, multifokal tutulum,

medyan solid kısım çapı, medyan konsolidasyon/ tümör oranı, sınır yapısı, nodül şekli, nodül iç yapısı, bronşiyal işaret, plevral temas veya klinik T evresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak, primer akciğer adenokarsinomu spektrumunda yer alan nodüllerin preoperatif toraks BT`deki medyan aksiyel uzun çapı, aksiyel kısa çapı, koronal uzun çapı ve en uzun çapları, benign nodüllere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla; p=0,016; p=0,030; p=0,022 ve p=0,020). Ayrıca, primer akciğer adenokarsinomu spektrumundaki nodüllerde vasküler işaret (%65,4`e karşı %12,5; p=0,006) ve plevral çekinti (%51,3`e karşı %0; p=0,006) benign nodüllere göre daha sık izlenmiştir. Medyan Brock skoru benign nodüllerde 8,6 (aralık: 3-40) iken, primer akciğer adenokarsinomu spektrumunda 26,7 (aralık: 1,1-76,4) olarak saptanmıştır (p=0,007).

Tablo 4.26. Benign ile primer akciğer adenokarsinomu spektrumunda değerlendirilen subsolid nodüllerin radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellikler	Benign (n=8)	PAAS (n=78)	P
Orta/alt lob yerleşimi, n (%)	5 (62,5)	29 (37,2)	0,255
Multifokal tutulum, n (%)	0 (0,0)	10 (12,8)	0,588
Nodül çapı^{a&} (mm)			
Aksiyel uzun çap	12 (6,5-18)	16 (6,5-30)	0,016
Aksiyel kısa çap	9 (5-14)	11,3 (5-30)	0,030
Koronal uzun çap	9,5 (5,5-17)	13 (4,5-30)	0,022
En uzun çap	12 (9-18)	17 (7-30)	0,020
Solid kısmın çapı^{a&} (mm)			
Uzun çap			
Parankim penceresi	6,5 (3,5-11)	8 (2-24)	0,629
Mediyasten penceresi	6 (3,5-10)	6 (1,5-24)	0,873
Kısa çap			
Parankim penceresi	5 (2,5-5)	5,5 (1,5-23)	0,584
Mediyasten penceresi	4 (2-4,5)	4,5 (1-23)	0,606
Konsolidasyon/ tümör oranı^{a&}	0,49 (0,37-0,61)	0,47 (0,13-1,0)	0,983
Spiküler sınır yapısı, n (%)	-	6 (7,7)	1,000
Şekil, n (%)			
İrregüler	4 (50,0)	50 (64,1)	0,612
Oval	3 (37,5)	14 (17,9)	
Yuvarlak	1 (12,5)	13 (16,7)	
Lobüle	0 (0,0)	1 (1,3)	
Nodül iç yapısı, n (%)			
Hava bronkogramı	1 (12,5)	32 (41,0)	0,146
Hava kabarcığı veya kist	1 (12,5)	13 (16,7)	1,000
Kavitasyon	0 (0,0)	1 (1,3)	1,000
Vasküler işaret, n (%)	1 (12,5)	51 (65,4)	0,006

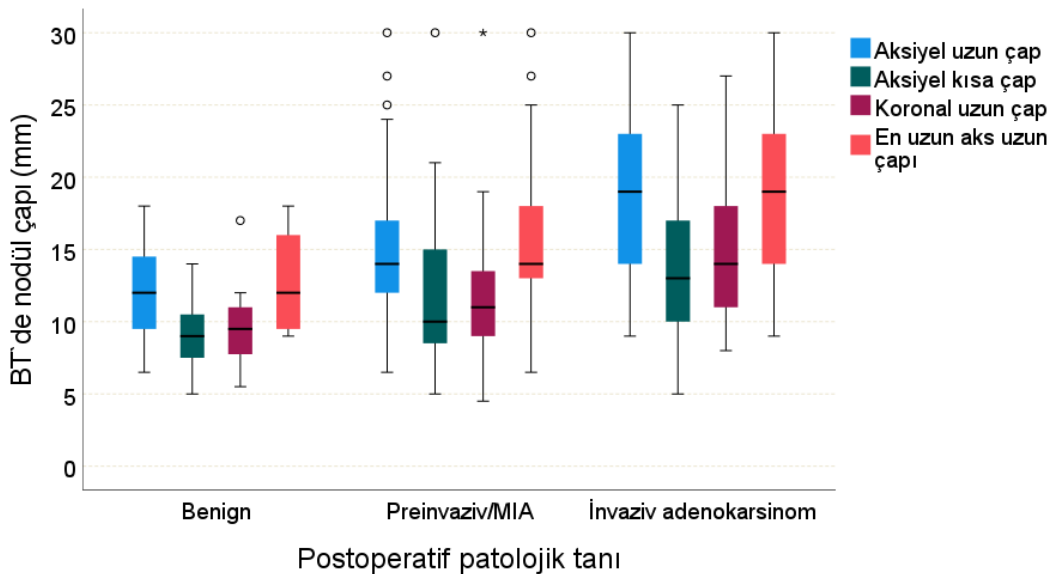
Bronşiyal işaret, n (%)	1 (12,5)	20 (25,6)	0,673
Plevral temas, n (%)	2 (25,0)	27 (34,6)	0,712
Plevral çekinti, n (%)	0 (0,0)	40 (51,3)	0,006
Brock skoru^{&}	8,6 (3-40)	26,7 (1,1-76,4)	0,007
Klinik T evresi, n (%)			
Tis	5 (62,5)	21 (26,9)	0,445
T1mi	1 (12,5)	13 (16,7)	
T1a	1 (12,5)	23 (29,5)	
T1b	1 (12,5)	13 (16,7)	
T1c	0 (0,0)	2 (2,6)	
T2a	0 (0,0)	6 (7,7)	

^aKısmi solid nodüller için karşılaştırma yapılmıştır.

[&]Medyan (min-maks) ile sunulmuştur.

PAAS: Primer akciğer adenokarsinomu spektrumu (atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinoma insitu, minimal invaziv adenokarsinom ve invaziv adenokarsinom).

Postoperatif patolojik incelemede benign, preinvaziv/MİA veya invaziv adenokarsinom olarak değerlendirilen subsolid nodüllerin radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 4.12.**'de gösterilmiştir. Medyan nodül çapları açısından benign ve preinvaziv/MİA nodüller arasında anlamlı farklılık görülmezken, invaziv adenokarsinom tanısı konulan nodüllerin hem benign hem de preinvaziv/MİA nodüllere göre daha uzun çapa sahip olduğu görüldü (**Şekil 4.12.**). Radyolojik olarak solid kısım çapı, invaziv adenokarsinom tanılı nodüllerde, preinvaziv/MİA nodüllere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.



Şekil 4.12. Subsolid nodüllerde postoperatif patolojik tanılarına göre radyolojik nodül çaplarının karşılaştırılması.

İnvaziv adenokarsinom tanısı alan nodüllerin %77,6'sı irregüler şekle sahipken, preinvaziv/MİA nodüllerde bu oran %41,4 bulunmuştur ($p=0,003$). Nodül içyapısında hava kabarcığı veya kist oluşumu, invaziv adenokarsinom tanılı nodüllerde preinvaziv/MİA tanısı alan nodüllere göre daha yaygındı (%24,5'e karşı %3,4; $p=0,025$). Vasküler işaret, benign nodüllerde %12,5, preinvaziv/MİA tanılı nodüllerde %51,7, invaziv adenokarsinom tanılı nodüllerde ise %73,5 oranında görüldü. Benign nodüllerin hiçbirinde plevral çekinti saptanmazken, preinvaziv/MİA tanılı nodüllerin %55,2'sinde, invaziv adenokarsinom tanılı nodüllerin %49'unda plevral çekinti görüldü. Medyan Brock skoru benign nodüllerde 8,6 (aralık: 3-40), preinvaziv/MİA tanılı nodüllerde 16,4 (aralık: 1,1-63,9), invaziv adenokarsinom tanılı nodüllerde ise 32,2 (aralık: 2,2-76,4) saptandı.

Tablo 4.27. Postoperatif patolojik incelemede benign, preinvaziv/MİA ve invaziv adenokarsinom olarak değerlendirilen subsolid nodüllerin radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellikler	Benign (n=8)	Preinvaziv/MİA (n=29)	İnvaziv (n=49)	P*	P**	P***
Orta/alt lob yerleşimi, n (%)	5 (62,5)	11 (37,9)	18 (36,7)	0,254	0,247	1,000
Multifokal nodül, n (%)	0 (0,0)	5 (17,2)	5 (10,2)	0,564	1,000	0,487
Nodül çapı^{&} (mm)						
Aksiyel uzun çap	12 (6,5-18)	14 (6,5-30)	19 (9-30)	0,221	0,002	0,013
Aksiyel kısa çap	9 (5-14)	10 (5-30)	13 (5-25)	0,266	0,007	0,033
Koronal uzun çap	9,5 (5,5-17)	11 (4,5-30)	14 (8-27)	0,317	0,003	0,002
En uzun çap	12 (9-18)	14 (7-30)	19 (9-30)	0,236	0,003	0,013
Solid kısmın çapı^{&} (mm)						
Uzun çap						
Parankim penceresi	6,5 (3,5-11)	5,8 (2-14,5)	10 (2,5-24)	0,669	0,371	0,003
Mediyasten penceresi	6 (3,5-10)	5 (2-11)	8 (1,5-24)	0,412	0,514	0,004
Kısa çap						
Parankim penceresi	5 (2,5-5)	4 (2-7,5)	5,5 (1,5-23)	0,600	0,298	0,011
Mediyasten penceresi	4 (2-4,5)	3,5 (1,5-6,5)	5 (1-23)	0,740	0,345	0,021
Konsolidasyon/ tümör oranı^{&u}	0,49 (0,37-0,61)	0,43 (0,13-0,92)	0,50 (0,14-1,0)	0,516	0,746	0,080
Spiküler sınır yapısı, n (%)	0 (0,0)	2 (6,9)	4 (8,2)	1,000	1,000	1,000
Şekil, n (%)						
İrregüler	4 (50,0)	12 (41,4)	38 (77,6)			
Oval	3 (37,5)	7 (24,1)	7 (14,3)	0,463	0,336	0,003
Yuvarlak	1 (12,5)	10 (34,5)	3 (6,1)			
Lobüle	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)			
Nodül içyapısı, n (%)						
Hava bronkogramı	1 (12,5)	11 (37,9)	21 (42,9)	0,232	0,134	0,669
Hava kabarcığı veya kist	1 (12,5)	1 (3,4)	12 (24,5)	0,390	0,667	0,025
Kavitasyon	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	-	1,000	1,000
Vasküler işaret, n (%)	1 (12,5)	15 (51,7)	36 (73,5)	0,104	0,002	0,051
Bronşiyal işaret, n (%)	1 (12,5)	6 (20,7)	14 (28,6)	1,000	0,667	0,441
Plevral temas, n (%)	2 (25,0)	8 (27,6)	19 (38,8)	1,000	0,697	0,315

Plevral çekinti, n (%)	0 (0,0)	16 (55,2)	24 (49,0)	0,006	0,016	0,597
Brock skoru^{&}	8,6 (3-40)	16,4 (1,1-63,9)	32,2 (2,2-76,4)	0,073	0,001	0,007
Klinik T evresi, n (%)						
Tis	5 (62,5)	11 (37,9)	10 (20,4)			
T1mi	1 (12,5)	6 (20,7)	7 (14,3)			
T1a	1 (12,5)	8 (27,6)	15 (30,6)	0,648	0,240	0,265
T1b	1 (12,5)	2 (6,9)	11 (22,4)			
T1c	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,1)			
T2a	0 (0,0)	2 (6,9)	4 (8,2)			

*Benign ile preinvaziv/MİA grupları karşılaştırılmıştır.

**Benign ile invaziv adenokarsinom grupları karşılaştırılmıştır.

***Preinvaziv/MİA ile invaziv adenokarsinom grupları karşılaştırılmıştır.

^aKısmi solid nodüller için karşılaştırma yapılmıştır.

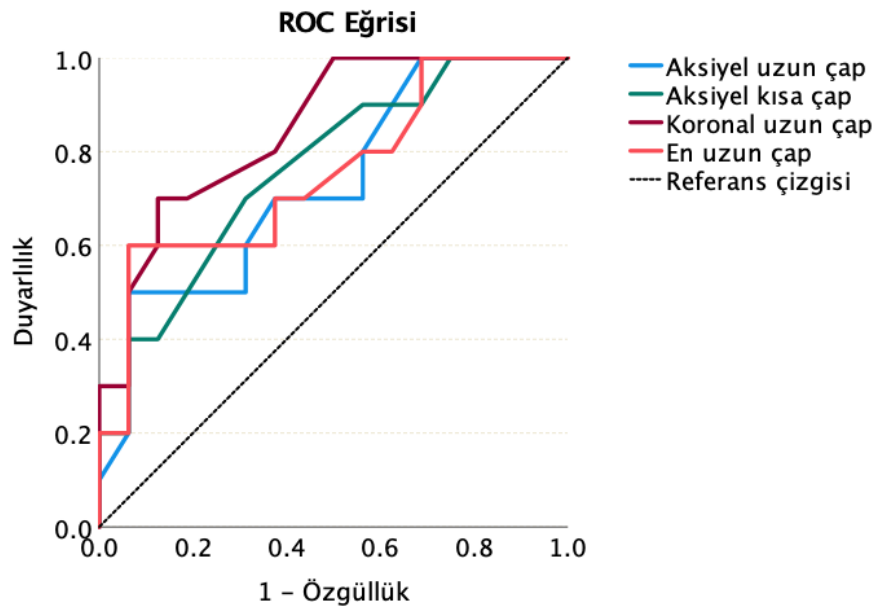
[&]Medyan (min-maks) ile sunulmuştur.

MİA: Minimal invaziv adenokarsinom.

Saf buzlu cam ve kısmi solid nodül alt gruplarında preinvaziv/minimal invaziv adenokarsinom ve invaziv adenokarsinom olarak değerlendirilen nodüllerin radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 4.13.**'de gösterilmiştir.

Saf buzlu cam nodüllerde, invaziv adenokarsinom tanısı alan nodüllerin toraks BT`de medyan koronal uzun çapı, preinvaziv/MİA tanısı alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (14,5 mm`ye karşı [aralık: 10-27] 9,5 mm [aralık: 6-14]; $p=0,002$). Nodül içyapısında hava kabarcığı veya kist görülme oranı invaziv adenokarsinom tanısı alan nodüllerde, preinvaziv/MİA tanısı alan nodüllere kıyasla daha yüksek saptanmıştır (%50`ye karşı %0; $p=0,012$).

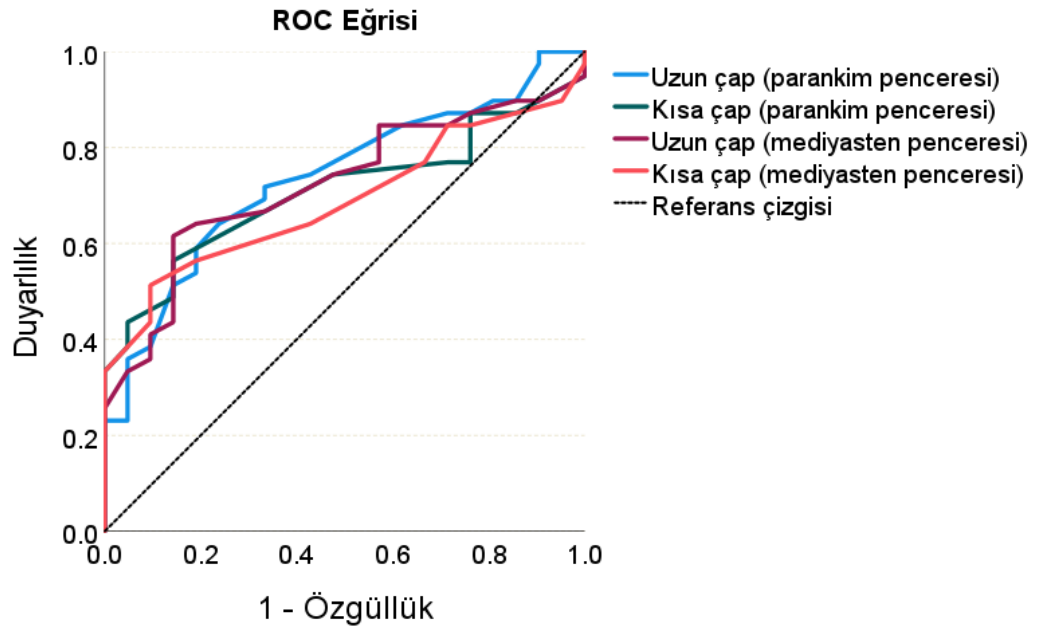
Saf buzlu cam nodüllerde, preoperatif toraks BT`deki nodül çaplarının benign/ preinvaziv/MİA`ya kıyasla invaziv adenokarsinom tanısını ön gördürücü özellikleri ROC analizi ile araştırıldı. Nodülün aksiyel uzun çapı (EAA: 0,731; %95 GA: 0,531-0,931; $p=0,051$) anlamlı prediktör olarak bulunmazken; aksiyel kısa çap (EAA: 0,763; %95 GA: 0,575-0,950; $p=0,027$), koronal uzun çap (EAA: 0,850; %95 GA: 0,703-0,997; $p=0,003$) ve en uzun aksın çapı (EAA: 0,753; %95 GA: 0,554-0,953; $p=0,033$) anlamlı prediktörler olarak bulundu (**Şekil 4.13.**). Koronal uzun çap için eşik değeri >12 mm alındığında testin duyarlılığı %70, özgüllüğü %81,3 saptandı.



Şekil 4.13. Saf buzlu cam nodüllerde, preoperatif toraks BT`deki nodül çaplarının benign/ preinvaziv/ MİA`ya kıyasla invaziv adenokarsinom tanısını ön gördürücü özellikleri - ROC analizi.

Kısmi solid nodül nodüllerde, invaziv adenokarsinom tanısı alan nodüllerin toraks BT`de medyan solid kısım çapları, preinvaziv/MİA tanısı alanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (**Tablo 4.13**). İnvaziv adenokarsinom tanılı nodüllerde, irregüler şekil görülme oranı, preinvaziv/MİA tanılı nodüllere göre daha yüksek oranda görülmüştür (%79,5`e karşı %38,9; p=0,007).

Kısmi solid nodüllerde, preoperatif toraks BT`deki nodül solid kısım çaplarının benign/ preinvaziv/ MİA`ya kıyasla invaziv adenokarsinom tanısını ön gördürücü özellikleri ROC analizi ile araştırılmıştır. Nodülün solid kısmın parankim penceresindeki uzun çapı (EAA: 0,737; %95 GA: 0,610-0,863; p=0,003), parankim penceresindeki kısa çapı (EAA: 0,709; %95 GA: 0,580-0,837; p=0,008), mediyasten penceresindeki uzun çapı (EAA: 0,723; %95 GA: 0,595-0,852; p=0,005) ve mediyasten penceresindeki kısa çapının (EAA: 0,689; %95 GA: 0,558-0,820; p=0,017) anlamlı prediktörler olduğu ortaya konuldu (**Şekil 4.14.**). Solid kısmın parankim penceresindeki uzun çapı için eşik değeri ≥ 7 mm alındığında, testin duyarlılığı %71,8, özgüllüğü ise %66,7 olarak saptandı.



Şekil 4.14. Kısmi solid nodüllerde, preoperatif toraks BT`deki nodül solid kısım çaplarının benign/ preinvaziv/ MİA`ya kıyasla invaziv adenokarsinom tanısını ön gördürücü özellikleri - ROC analizi.

Tablo 4.28. Saf buzlu cam ve kısmi solid nodül alt gruplarında preinvaziv/minimal invaziv adenokarsinom ve invaziv adenokarsinom olarak değerlendirilen nodüllerin radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellikler	Saf buzlu cam nodüller			Kısmi solid nodüller		
	Preinvaziv/ MİA (n=11)	İnvaziv (n=10)	P	Preinvaziv/ MİA (n=18)	İnvaziv (n=39)	P
Orta/alt lob yerleşimi, n (%)	3 (27,3)	3 (30,0)	1,000	8 (44,4)	15 (38,5)	0,669
Multifokal nodül, n (%)	2 (18,2)	1 (10,0)	1,000	3 (16,7)	4 (10,3)	0,667
Nodül çapı^{&} (mm)						
Aksiyel uzun çap	14 (6,5-25)	17,3 (11-27)	0,132	14 (6,5-30)	19 (9-30)	0,078
Aksiyel kısa çap	10 (5,5-18)	12 (9-25)	0,099	9,3 (5-30)	13 (5-25)	0,148
Koronal uzun çap	9,5 (6-14)	14,5 (10-27)	0,002	12 (4,5-30)	14 (8-26)	0,127
En uzun çap	14 (7-25)	19 (11-27)	0,085	14,5 (7-30)	19 (9-30)	0,099
Solid kısmın çapı^{a&} (mm)						
Uzun çap						
Parankim penceresi	-	-	-	5,8 (2-14,5)	10 (2,5-24)	0,003
Mediyasten penceresi	-	-	-	5 (2,11)	8 (1,5-24)	0,004
Kısa çap						
Parankim penceresi	-	-	-	4 (2-7,5)	5,5 (1,5-23)	0,011
Mediyasten penceresi	-	-	-	3,5 (1,5-6,5)	5 (1-23)	0,021
Konsolidasyon/ tümör oranı^{a&}	-	-	-	0,43 (0,13-0,92)	0,50 (0,14-1,0)	0,080
Spiküler sınır yapısı, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	2 (11,1)	4 (10,3)	1,000
Şekil, n (%)						
İrregüler	5 (45,5)	7 (70,0)		7 (38,9)	31 (79,5)	
Oval	4 (36,4)	2 (20,0)	0,352	5 (27,8)	5 (12,8)	0,007
Yuvarlak	2 (18,2)	1 (10,0)		6 (33,3)	2 (5,1)	
Lobüle	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (2,6)	
Nodül içyapısı, n (%)						
Hava bronkogramı	2 (18,2)	2 (20,0)	1,000	9 (50,0)	19 (48,7)	0,928
Hava kabarcığı veya kist	0 (0,0)	5 (50,0)	0,012	1 (5,6)	7 (17,9)	0,414
Kavitasyon	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	1 (2,6)	1,000
Vasküler işaret, n (%)	4 (36,4)	4 (40,0)	1,000	11 (61,1)	32 (82,1)	0,107

Bronşiyal işaret, n (%)	2 (18,2)	0 (0,0)	0,476	4 (22,2)	14 (35,9)	0,302
Plevral temas, n (%)	2 (18,2)	2 (20,0)	1,000	6 (33,3)	17 (43,6)	0,463
Plevral çekinti, n (%)	5 (45,5)	2 (20,0)	0,361	11 (61,1)	22 (56,4)	0,738
Brock skoru^{&}	14,9 (2-35)	26,2 (5,1-45,2)	0,114	20,5 (1,1-63,9)	39,4 (2,2-76,4)	0,078
Klinik T evresi, n (%)						
Tis	11 (100,0)	10 (100,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
T1mi	0 (0,0)	0 (0,0)		6 (33,3)	7 (17,9)	
T1a	0 (0,0)	0 (0,0)	-	8 (44,4)	15 (38,5)	0,420
T1b	0 (0,0)	0 (0,0)		2 (11,1)	11 (28,2)	
T1c	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	2 (5,1)	
T2a	0 (0,0)	0 (0,0)		2 (11,1)	4 (10,3)	

^aKısmi solid nodüller için karşılaştırma yapılmıştır.

[&]Medyan (min-maks) ile sunulmuştur.

MİA: Minimal invaziv adenokarsinom.

Postoperatif patolojik değerlendirme ile preinvaziv/ MİA ve invaziv adenokarsinom olarak değerlendirilen subsolid nodüllerin metabolik özelliklerinin (^{18}F FDG PET/BT) ve Herder skorlarının karşılaştırılması **Tablo 4.14.**'de gösterilmiştir. Medyan SUV_{max}, SUV_{mean}, MTV ve TLG düzeyleri invaziv adenokarsinom tanılı nodüllerde preinvaziv/ MİA tanılı nodüllere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla, p=0,007; p=0,012; p<0,001 ve p<0,001). Ayrıca, medyan Herder skoru, invaziv adenokarsinom tanılı nodüllerde preinvaziv/ MİA tanılı olanlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p=0,002).

Tablo 4.29. İnvaziv ve preinvaziv/minimal invaziv adenokarsinom olarak değerlendirilen subsolid nodüllerin metabolik özelliklerinin (^{18}F FDG PET/BT) ve Herder skorlarının karşılaştırılması.

Özellik ^{&}	Preinvaziv/MİA	İnvaziv	P
SUV _{max}	0,82 (0,44-4,19)	1,22 (0,54-9,08)	0,007
SUV _{mean}	0,60 (0,37-2,68)	0,92 (0,42-5,92)	0,012
MTV	1,10 (0,20-4,16)	2,25 (0,48-212)	<0,001
TLG	0,63 (0,09-3,83)	1,86 (0,39-22,84)	<0,001
Herder skoru	15,4 (1,1-94,7)	63,8 (2-97)	0,002

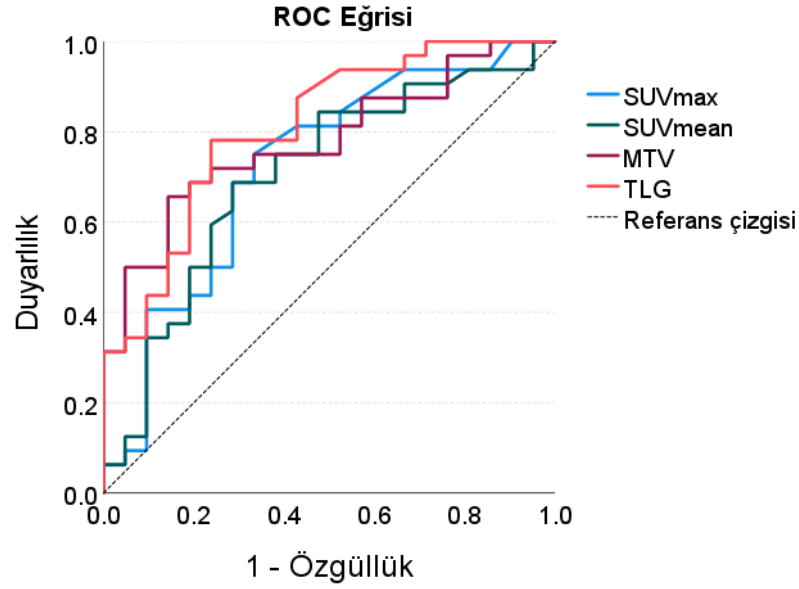
[&]Medyan (min-maks) ile sunulmuştur.

MİA: Minimal invaziv adenokarsinom, MTV: Metabolik tümör hacmi, SUV: Standardize edilmiş tutulum değeri, TLG: Toplam lezyon glikolizi.

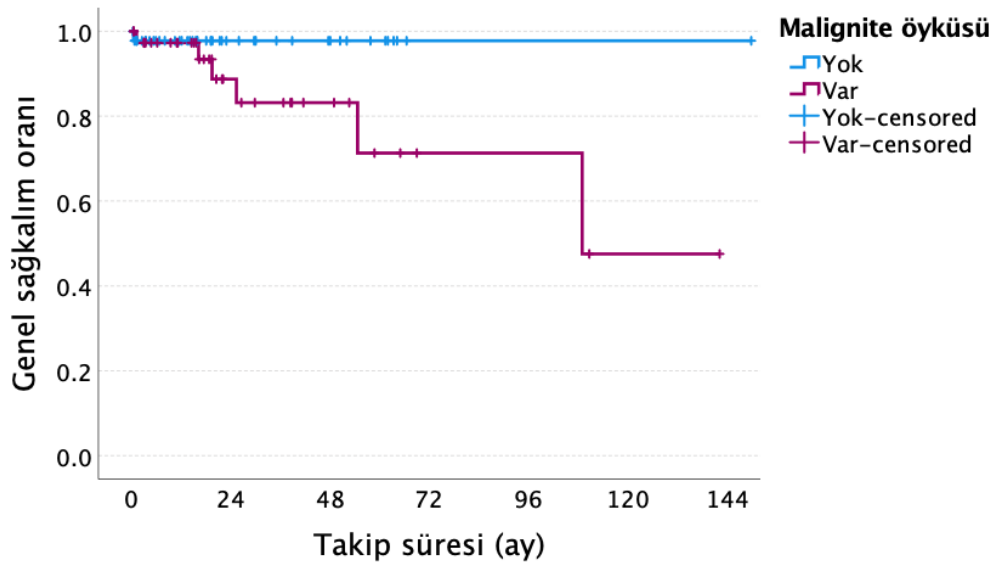
Subsolid nodüllerde SUV_{max}, SUV_{mean}, MTV ve TLG düzeylerinin preinvaziv/ MİA'ya göre invaziv adenokarsinom tanısını öngördürücü özelliği ROC analizi ile araştırıldı. Her dört parametrenin de anlamlı prediktif özelliğe sahip olduğu görülmüştür (SUV_{max}, EAA: 0,722, %95 GA: 0,577-0,868, p=0,007; SUV_{mean}, EAA: 0,705, %95 GA: 0,559-0,852, p=0,012; MTV, EAA: 0,778, %95 GA: 0,655-0,902, p=0,001; TLG, EAA: 0,811, %95GA: 0,693-0,929, p<0,001) (**Şekil 4.15.**). TLG için eşik değeri ≥ 1 alındığında ise test duyarlılığı %71,9, özgüllüğü %76,2 olarak bulunmuştur.

Kohortumuzun operasyon sonrası medyan takip süresi 19 ay (aralık: 0,4-150) olup bu süre zarfında 7 hasta (%8,1) hayatını kaybetti. Tahmin edilen 1 yıllık genel sağkalım oranı %97,6 \pm 1,7; 2 yıllık genel sağkalım oranı %93,2 \pm 3,5; 3 yıllık genel sağkalım oranı %90,2 \pm 4,4 saptandı. Ölen hastalardan 1'i preoperatif biyosi sırasında gelişen kanama nedeniyle kaybedilirken, diğer 6 hasta daha önceden var olan malign hastalık (1 hasta akciğer, 1 hasta akciğer ve tiroid, 1 hasta kolorektal, 1 hasta

nazofarenks, 1 hasta pankreas kanseri, 1 hasta fibrosarkom) sebebiyle hayatını kaybetti. Önceden malignite öyküsü olmayan hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranı $97,8 \pm 2,2$ iken, malignite öyküsü olanlarda bu oran $88,7 \pm 6,3$ saptandı ($p=0,078$) (Şekil 4.16.).



Şekil 4.15. Subsolid nodüllerde SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG düzeylerinin invaziv adenokarsinom tanısını öngördürücü özelliği- ROC analizi.



Şekil 4.16. Önceden malignite öyküsü olan ve olmayan hastaların genel sağkalım oranlarının karşılaştırılması- Kaplan Meier eğrisi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, BT'de subsolid nodül saptanan ve cerrahi eksizyon uygulanan hastaların klinik özellikleri incelendi. Cerrahi öncesindeki subsolid görünümünü koruyan nodüllerin kapsamlı radyolojik, metabolik ve patolojik özellikleri ortaya konularak bu özellikler arasındaki korelasyona dair önemli ipuçları elde edildi. Subsolid bir nodülün invaziv akciğer adenokarsinomu olma riskini öngörececek bazı radyolojik parametreler sunuldu.

Subsolid nodüllerin geleneksel olarak kadınlarda ve sigara kullanmayanlarda daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Subsolid nodülü olan 795 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %57,1'inin kadın olduğu ve %59,6'sının hiç sigara içmediği bildirilmiştir (48). Bununla birlikte, son çalışmalar her iki cinsiyetin de benzer risk altına olduğunu, sigara kullanımının subsolid nodül riskini artırabileceğini göstermektedir (63). Çalışma kohortumuzun %53,5'ini kadınlar oluşturmakta olup sadece %25,5 hasta hiç sigara kullanmamıştı. Subsolid nodüllerin eşzamanlı olarak birden fazla olması durumuna sık rastlanmaktadır. Buzlu cam nodüllerinin incelendiği bir çalışmada hastaların %42'sinde multipl nodül tespit edilmiş, (49) başka bir çalışmada ise bu oran %30,9 olarak bildirilmiştir (48). Kohortumuzda multifokal nodül oranı %12 olup 2 hastamızda 2 metakron nodül eksize edilmişti. Bununla birlikte, güncel kılavuzlar multipl subsolid nodüllere ilişkin spesifik önerilerde bulunmamaktadır (14). Bu gruba ilişkin ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu ortadadır.

Subsolid nodüllerin histolojik tanısında BT`eşliğinde transtorasik iğne biyopsisi genellikle başarılı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada, subsolid nodüllerde malignite tanısında iğne biyopsisinin 20 mm`den küçük nodüllerde %88,6; 20 mm`den büyük nodüllerde %95,6 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (83). Yedi yüz kırk dört biyopsiyi içeren bir meta-analizde, transtorasik subsolid nodül biyopsisi için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %90 ve %99 olarak bulunmuş, kor biyopsisinin duyarlılığı (%93) ise İİAB'ye (%83) kıyasla daha yüksek saptanmıştır (84). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak perkütan iğne biyopsisinin duyarlılığı %95,3 saptanmıştır.

Subsolid nodüllerin hangi oranda malign olduklarına dair kesin bilgi yoktur. Bu konuda en iyi kanıtlar akciğer kanseri tarama çalışmalarına dayanmaktadır. PanCan

veritabanında saf buzlu cam nodüllerin %1,9'u (21/1105), kısmi solid nodüllerin %6,6'sı (20/303) malign bulunmuştur (27). 2013 yılında, Lim ve arkadaşları, 10 mm ve üzeri 46 adet persistan saf buzlu cam nodülünü dahil ettikleri çalışmada, nodüllerin %39'nun invaziv adenokarsinom tanısı aldığını bildirmiştir (56). 2014 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, rezeke edilen 114 saf buzlu cam nodülün %12'sinin invaziv, %14'ünün minimal invaziv adenokarsinom olduğu gösterilmiştir (96). İlerleyen yıllarda yapılan başka bir çalışma ise saf buzlu cam nodüllerin %35'nin invaziv adenokarsinom olduğunu raporlamıştır (57). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, saf buzlu cam nodüller %37 oranında invaziv adenokarsinom, %37 oranında MİA; kısmi solid nodüller ise %64 oranında invaziv adenokarsinom, %26,2 oranında MİA tanısı aldı.

Subsolid nodüllerin değerlendirildiği birçok çalışmada nodül boyutu ve büyümesinin malignite riski için bağımsız prediktörler olduğu gösterilmiştir (27, 97, 98). Lim ve arkadaşları 10 mm ve üzeri persistan buzlu cam nodüllerde >16.4 mm nodül boyutu veya >472 mg nodül kitlesinin invaziv adenokarsinom tanısını öngördürebileceğini öne sürmüştür (56). Saf buzlu cam nodülleri içeren başka bir çalışmada >1125 mm³ nodül hacmi ve >386 mg nodül kitlesinin invaziv adenokarsinom tanısı için bağımsız prediktörler olduğu ortaya konulmuş (57). Lee ve arkadaşları geliştirdikleri modelde, saf buzlu cam nodüllerde invaziv adenokarsinomu preinvaziv lezyonlardan ayırmada lezyon boyutunun tek anlamlı prediktör olduğunu göstermiş ve 10 mm ve üzeri çapı eşik değeri olarak önermiştir (99). Aynı çalışmada kısmi solid nodüllerde lezyon çapı, solid kısmın çapı, lobüle şekil ve spiküler kenar özelliklerinin bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. İnvaziv saf buzlu cam nodüllerini preinvaziv olanlardan ayırmak için bir seride (58) optimal boyut sınırının 10.5 mm olduğu ve başka bir çalışmada (59) ise 12.5 mm olduğu rapor edilmiştir. Farklı çalışmalarda nodülün spikülasyon, lobülasyon, hava bronkogramı, vasküler ve plevral işaret gibi morfolojik özellikleri invaviz adenokarsinom riskli ile ilişkili bulunmuştur (59, 70, 71). Çalışmamızda saf buzlu cam nodüllerde koronal uzun çapın 12 mm üzerinde olmasının invaziv adenokarsinom tanısını %70 duyarlılık ve %81,3 özgüllükle öngördüğü tespit edildi. Kısmi solid nodüllerde ise nodülün toplam çapından ziyade solid kısmın çapı invaziv adenokarsinom tanısı ile daha yakından ilişkili bulundu. ROC analizi, solid kısmın parankim penceresindeki uzun çapının 7

mm ve üzerinde olmasının invaziv adenokarsinom tanısını %71,8 duyarlılık ve %66,7 özgüllük ile öngördüğünü ortaya koydu. Bunlar haricinde, saf buzlu cam nodüllerde nodül iç yapısında hava kabarcığı veya kist bulunması; kısmi solid nodüllerde ise irregüler nodül şekli invaziv adenokarsinom tanısıyla ilişkili saptandı. Subsolid nodüllerin tamamı ele alındığında, vasküler işaret ve plevral çekinti gibi özelliklerin nodülün invazivliği ile bağlantılı olduğu gösterildi.

Tedavi kararı ve izlem stratejileri geliştirilmesi bakımından subsolid nodüllerde radyolojik özelliklerle patolojik bulguların korelasyonu önemli bir merak konusudur. BT'de buzlu cam görünümünün patolojik incelemede lepidik paterne; solid bileşenin ise invaziv paternlere karşılık geldiği bilinmektedir (62). Çalışmamızda da benzer şekilde, lepidik patern oranı ile buzlu cam komponenti; lepidik dışı patern oranları ile solid komponent boyutları arasında pozitif korelasyon ortaya konuldu. Ayrıca, çalışmamızda radyolojik olarak visseral temas ve/veya çekinti varlığının histolojik visseral plevra invazyonu ile ilişkisi incelendi. Plevral temas ve çekinti varlığının visseral plevra invazyonunun öngörmede %66,7 duyarlılık, %78,9 özgüllüğe sahip olduğu görüldü. Kohortumuzda visseral plevra invazyonu saptanan hasta sayısı az olması istatistiksel sonuçlar açısından önemli bir kısıtlılıktır. Visseral plevra invazyonu varlığının nodül evresini değiştiren anlamlı bir prognostik marker olduğu dikkate alınır, bu konuda ileri araştırmaların gerekliliği tartışılmazdır.

Subsolid nodüllerin malignite riskinin belirlenmesinde 18F FDG PET/BT'nin kullanımına dair veriler oldukça kısıtlıdır. Sekiz mm altında solid komponente sahip nodüllerde PET/BT'nin tanısız başarısının azaldığı da dikkate alındığında, bu olgularda PET/BT'nin daha çok tedavi veya izlem kararı verirken güvende kalmak için çekildiği söylenebilir. Nodülün patolojik tipi ve klinik evresi FDG tutulumuna ilişkin bağımsız faktörlerdir (100). Örneğin, AIS ve karsinoid tümörler FDG tutulumunun düşük olduğu akciğer maligniteleri olarak iyi bilinmektedir. Yanı sıra, subsolid pulmoner nodüller PET/BT'de önemli bir yanlış negatiflik sebebidir. 2014 yılında yayımlanan bir çalışmada, saf buzlu cam nodüllerde PET pozitifliğinin (SUVmax >0,8) invaziv akciğer kanseri tanısını %67 duyarlılık, %89 özgüllükle tahmin edebileceği saptanmış (96). Çalışmamızda invaziv adenokarsinom tanısı alan nodüllerde preinvaziv veya minimal invaziv adenokarsinom tanısı alanlara göre medyan SUVmax düzeyi görece yüksek izlense de fark istatistiksel olarak anlamlı

değildi. Bununla birlikte, çalışmamız subsolid nodüllerde MTV ve TLG gibi metabolik parametrelerin invaziv adenokarsinomu öngörmeye daha başarılı olabileceğini gösterdi.

Subsolid nodüller klinik pratikte yavaş büyüme gösteren lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nodüllerde büyüme oranı ve büyüme hızı önemli prognostik belirteçler olarak kabul edilir. Bununla birlikte, subsolid nodüllerin progresyonunda sadece çap ve hacim artışı değil, dansite artışı, solid komponent gelişimi ve solid komponent çapı gibi parametrelerin de önem taşıdığını unutmamak gerek. Fleischner (12) ve BTS (14) kılavuzları büyümeyi, ≥ 2 mm artış olarak tanımlar. Lee ve arkadaşlarının 2 yıldan fazla süre kalıcılık gösteren 175 subsolid nodülü izledikleri çalışmada ortalama 45 aylık takip süresinde nodüllerin %26,3'ünde anlamlı büyüme gözlenmiş ve ortalama hacim ikiye katlanma süresi 1041 gün saptanmış (101). Bu çalışmada nodül boyutu, solid komponent varlığı ve yaş büyüme tahmin edecek bağımsız faktörler olarak ortaya konulmuş. Başka bir çalışmada akciğer kanseri taramasında tespit edilen 126 kısmi solid nodülün %70'inin geçici olduğu bildirilmiş (102). Japonyada 150 saf buzlu cam nodül üzerinde yapılan araştırmada, ortalama 66 aylık takip süresinde nodüllerin sadece %13'nün büyüdüğü, büyüyenlerin %32'sinde boyut artışının 2 yıldan sonra gerçekleştiği gösterilmiş (103). 2898 subsolid nodülü içeren bir meta-analizde, buzlu cam nodüller için büyüme insidansı %26, subsolid nodüller için ise %22 olarak bulunmuştur (86). Çalışmamızda medyan 30 ay takip edilen subsolid nodüllerin %35'inde 2 mm'den fazla çap artışı görülmüş olup medyan VDT 493 gün saptandı. Serimizde VDT 6000 güne uzanan vaka da izlendi. Ayrıca, postoperatif patolojisi invaziv adenokarsinom olarak sonuçlanan nodüllerin diğerlerine göre daha uzun hacim ikiye katlanma süresine sahip olduğu dikkat çekti.

İncelenen kohortun özelliklerinden bağımsız olarak subsolid nodüllerin prognozu genellikle iyi olarak bildirilmektedir. Bir çalışmada 5 yıl stabil kaldıktan sonra subsolid nodüllerin sadece %2'sinde büyüme görüldüğü, bunların hiçbirinde kanser metastazı veya ölüm gözlenmediği bildirilmiş (87). 2023 yılında yayımlanan bir meta-analizde ise 2 yıl stabil kaldıktan sonra subsolid nodüllerin %5'inde büyüme olduğu ortaya konulmuş (86). Bu gözlemler, bazı otörlerin aşırı tanı ve agresif tedaviden kaçınılması gerektiğini önermesine yol açmıştır. En son Ağustos 2024 tarihinde yayımlanan prospektif BioMild çalışmasının uzun dönem sonuçları da

benzer çıkarımlara işaret etmektedir (104). Çalışmada akciğer kanser taraması yapılan 4071 hasta arasında subsolid nodül tespit edilen 758 hasta (%18,6) ileriye dönük izlenmiş. Takipte saf buzlu cam nodüllerin %3,7'sinde (31/844), kısmi solid nodüllerin ise %7,1'inde (17/241) akciğer kanseri gelişmiş. Subsolid nodüllerden gelişen akciğer kanserlerinin %87,5'i evre I, %98'i rezektabl olup hiçbir hastada ölüme neden olmamış. Sekiz yıllık kümülatif sağkalım oranı subsolid nodülden akciğer kanseri gelişen hastalarda %94 iken, subsolid nodül harici akciğer kanseri gelişen hastalarda %75 saptanmış. Bulgular, akciğer kanseri taramalarında tespit edilen subsolid nodüllerin konservatif yönetiminin akciğer kanserlerinin zamanında teşhis ve tedavisi ile sonuçlandığını ortaya koymuş. Çalışmamızda da malignite tespit edilen hastaların tamamı erken evre olup lenf nodu metastazı saptanan olguya rastlanmadı. Medyan 19 aylık takip süresinde 2 yıllık genel sağkalım oranı %93,2 bulundu. Ölen hastaların biri perkütan biyopsi komplikasyonu nedeniyle kaybedilirken, 6'sı önceden var olan malign hastalığı sebebiyle vefat etti.

Çalışmamız, subsolid nodüllerin klinik, radyolojik, metabolik ve patolojik özelliklerine dair önemli bulgular sunsa da bazı kısıtlılıklarından sözedilmelidir. Öncelikle, tek merkez deneyimi olması ve retrospektif doğası nedeniyle bulgularımızın genellenebilirliği görece düşük kabul edilebilir. PET/BT tetkikinin tüm hastalara uygulanmaması, patoloji verilerinde bazı kayıp verilerin olması ilgili karşılaştırmalarda alt gruplarda daha az nodül sayısına sebebiyet vermiş ve istatistiksel testlerde tip 2 hata oranının artırmış olabilir. Ayrıca kohortumuza AAH ve AİS tanısı alan toplam 3 nodül olduğu için çalışmamız preinvaziv lezyonlara yönelik spesifik çıkarımlarda bulunamamıştır. Yine de çalışmamız, görece az rastalanan ve yönetimi konusunda henüz tam bir fikir birliği olmayan subsolid nodüller hakkında kapsamlı veri ortaya koymaktadır. Dahil edilen tüm nodüllerin radyolojik özelliklerinin titizlikle incelenmiş olması ve tamamının histopatolojik kesin tanısının sunulması çalışmanın güçlü yönlerinden bazılarıdır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, subsolid nodüllerin klinik, radyolojik, metabolik ve patolojik özelliklerine dair kapsamlı bir analiz gerçekleştirildi. Subsolid nodüllerin yönetiminde özellikle radyolojik parametrelerin invaziv akciğer adenokarsinomu riskini öngörmede belirleyici olabileceği saptandı. Çalışmamızda, saf buzlu cam nodüllerin invazivlik riskini öngörmede 12 mm üzerindeki koronal uzun çapın yüksek bir duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu, kısmi solid nodüllerde ise 7 mm ve üzeri solid komponent çapının invazivlik ile daha yakından ilişkili olduğu gösterildi. Ayrıca, ¹⁸F-FDG PET/BT kullanılarak subsolid nodüllerde ölçülen metabolik parametrelerden özellikle MTV ve TLG gibi nicel değerlerin invaziv adenokarsinomu öngörmede SUV değerine göre daha başarılı olabileceği saptandı. Histopatolojik olarak lepidik paternin buzlu cam komponentiyle, invaziv paternin ise solid komponent ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Bunların yanı sıra, visseral plevra invazyonu açısından radyolojik bulguların duyarlılığı yüksek olsa da özgüllüğünün düşük olduğu ortaya konuldu. Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli doğası gibi bazı kısıtlılıkları bulunmakla birlikte, subsolid nodüllerin invaziv akciğer adenokarsinomu riskinin belirlenmesinde ve yönetiminde kullanılacak radyolojik ve metabolik parametrelere dair önemli ipuçları sağladı.

7. KAYNAKLAR

1. Austin JH, Müller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology*. 1996;200(2):327-31.
2. Lee HW, Jin KN, Lee JK, Kim DK, Chung HS, Heo EY, et al. Long-Term Follow-Up of Ground-Glass Nodules After 5 Years of Stability. *J Thorac Oncol*. 2019;14(8):1370-7.
3. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, Liang M, Liu Y, Xu DM, et al. CT Screening for Lung Cancer: Nonsolid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. *Radiology*. 2015;277(2):555-64.
4. Felix L, Serra-Tosio G, Lantuejoul S, Timsit JF, Moro-Sibilot D, Brambilla C, et al. CT characteristics of resolving ground-glass opacities in a lung cancer screening programme. *Eur J Radiol*. 2011;77(3):410-6.
5. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(5):1053-7.
6. Park CM, Goo JM, Lee HJ, Lee CH, Chun EJ, Im JG. Nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histologic correlation and evaluation of change at follow-up. *Radiographics*. 2007;27(2):391-408.
7. Park CM, Goo JM, Lee HJ, Lee CH, Chung DH, Chun EJ, et al. Focal interstitial fibrosis manifesting as nodular ground-glass opacity: thin-section CT findings. *Eur Radiol*. 2007;17(9):2325-31.
8. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
9. Austin JH, Garg K, Aberle D, Yankelevitz D, Kuriyama K, Lee HJ, et al. Radiologic implications of the 2011 classification of adenocarcinoma of the lung. *Radiology*. 2013;266(1):62-71.

10. Azour L, Ko JP, Naidich DP, Moore WH. Shades of Gray: Subsolid Nodule Considerations and Management. *Chest*. 2021;159(5):2072-89.
11. Au-Yong ITH, Hamilton W, Rawlinson J, Baldwin DR. Pulmonary nodules. *Bmj*. 2020;371:m3673.
12. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228-43.
13. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e93S-e120S.
14. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54.
15. Kinsinger LS, Anderson C, Kim J, Larson M, Chan SH, King HA, et al. Implementation of Lung Cancer Screening in the Veterans Health Administration. *JAMA Intern Med*. 2017;177(3):399-406.
16. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
17. Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH, Munden R. Lung Cancer Risk Associated With New Solid Nodules in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(5):1009-14.
18. Gould MK, Tang T, Liu IL, Lee J, Zheng C, Danforth KN, et al. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1208-14.
19. Hanamiya M, Aoki T, Yamashita Y, Kawanami S, Korogi Y. Frequency and significance of pulmonary nodules on thin-section CT in patients with extrapulmonary malignant neoplasms. *Eur J Radiol*. 2012;81(1):152-7.

20. Balekian AA, Tanner NT, Fisher JM, Silvestri GA, Gould MK. Factors Associated with a Positive Baseline Screening Exam Result in the National Lung Screening Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(9):1568-74.
21. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1332-41.
22. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-13.
23. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2021;325(10):971-87.
24. Callister ME, Baldwin DR. How should pulmonary nodules be optimally investigated and managed? *Lung Cancer*. 2016;91:48-55.
25. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*. 1997;157(8):849-55.
26. Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2007;131(2):383-8.
27. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*. 2013;369(10):910-9.
28. Al-Ameri A, Malhotra P, Thygesen H, Plant PK, Vaidyanathan S, Karthik S, et al. Risk of malignancy in pulmonary nodules: A validation study of four prediction models. *Lung Cancer*. 2015;89(1):27-30.

29. de Hoop B, van Ginneken B, Gietema H, Prokop M. Pulmonary perifissural nodules on CT scans: rapid growth is not a predictor of malignancy. *Radiology*. 2012;265(2):611-6.
30. Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1980-91.
31. Chu XY, Hou XB, Song WA, Xue ZQ, Wang B, Zhang LB. Diagnostic values of SCC, CEA, Cyfra21-1 and NSE for lung cancer in patients with suspicious pulmonary masses: a single center analysis. *Cancer Biol Ther*. 2011;11(12):995-1000.
32. Shen J, Liu Z, Todd NW, Zhang H, Liao J, Yu L, et al. Diagnosis of lung cancer in individuals with solitary pulmonary nodules by plasma microRNA biomarkers. *BMC Cancer*. 2011;11:374.
33. Daly S, Rinewalt D, Fhied C, Basu S, Mahon B, Liptay MJ, et al. Development and validation of a plasma biomarker panel for discerning clinical significance of indeterminate pulmonary nodules. *J Thorac Oncol*. 2013;8(1):31-6.
34. Boyle P, Chapman CJ, Holdenrieder S, Murray A, Robertson C, Wood WC, et al. Clinical validation of an autoantibody test for lung cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(2):383-9.
35. Lam S, Boyle P, Healey GF, Maddison P, Peek L, Murray A, et al. EarlyCDT-Lung: an immunobiomarker test as an aid to early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(7):1126-34.
36. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *Jama*. 2001;285(7):914-24.
37. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology*. 2008;246(3):772-82.
38. Nie Y, Li Q, Li F, Pu Y, Appelbaum D, Doi K. Integrating PET and CT information to improve diagnostic accuracy for lung nodules: A semiautomatic computer-aided method. *J Nucl Med*. 2006;47(7):1075-80.

39. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, Bertelsen AK, Bach KS, Hansen H, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax*. 2011;66(4):315-9.
40. Veronesi G, Bellomi M, Veronesi U, Paganelli G, Maisonneuve P, Scanagatta P, et al. Role of positron emission tomography scanning in the management of lung nodules detected at baseline computed tomography screening. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(3):959-65; discussion 65-6.
41. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010;31(6):496-505.
42. Wu LM, Xu JR, Hua J, Gu HY, Chen J, Haacke EM, et al. Can diffusion-weighted imaging be used as a reliable sequence in the detection of malignant pulmonary nodules and masses? *Magn Reson Imaging*. 2013;31(2):235-46.
43. Mamata H, Tokuda J, Gill RR, Padera RF, Lenkinski RE, Sugarbaker DJ, et al. Clinical application of pharmacokinetic analysis as a biomarker of solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magn Reson Med*. 2012;68(5):1614-22.
44. Ohno Y, Koyama H, Matsumoto K, Onishi Y, Takenaka D, Fujisawa Y, et al. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology*. 2011;258(2):599-609.
45. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):e754-e66.
46. Christensen J, Prosper AE, Wu CC, Chung J, Lee E, Elicker B, et al. ACR Lung-RADS v2022: Assessment Categories and Management Recommendations. *Chest*. 2024;165(3):738-53.
47. Henschke CI, Yip R, Smith JP, Wolf AS, Flores RM, Liang M, et al. CT Screening for Lung Cancer: Part-Solid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(6):1176-84.

48. Kakinuma R, Noguchi M, Ashizawa K, Kuriyama K, Maeshima AM, Koizumi N, et al. Natural History of Pulmonary Subsolid Nodules: A Prospective Multicenter Study. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7):1012-28.
49. Sato Y, Fujimoto D, Morimoto T, Uehara K, Nagata K, Sakanoue I, et al. Natural history and clinical characteristics of multiple pulmonary nodules with ground glass opacity. *Respirology.* 2017;22(8):1615-21.
50. Kobayashi Y, Mitsudomi T, Sakao Y, Yatabe Y. Genetic features of pulmonary adenocarcinoma presenting with ground-glass nodules: the differences between nodules with and without growth. *Ann Oncol.* 2015;26(1):156-61.
51. Hsu KH, Chen KC, Yang TY, Yeh YC, Chou TY, Chen HY, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in stage I lung adenocarcinoma with different image patterns. *J Thorac Oncol.* 2011;6(6):1066-72.
52. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(48):78985-93.
53. Kobayashi Y, Ambrogio C, Mitsudomi T. Ground-glass nodules of the lung in never-smokers and smokers: clinical and genetic insights. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(4):487-97.
54. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(8):1204-23.
55. Kamiya S, Iwano S, Umakoshi H, Ito R, Shimamoto H, Nakamura S, et al. Computer-aided Volumetry of Part-Solid Lung Cancers by Using CT: Solid Component Size Predicts Prognosis. *Radiology.* 2018;287(3):1030-40.
56. Lim HJ, Ahn S, Lee KS, Han J, Shim YM, Woo S, et al. 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.

57. Liu Y, Sun H, Zhou F, Su C, Gao G, Ren S, et al. Imaging features of TSCT predict the classification of pulmonary preinvasive lesion, minimally and invasive adenocarcinoma presented as ground glass nodules. *Lung Cancer*. 2017;108:192-7.
58. Jin X, Zhao SH, Gao J, Wang DJ, Wu J, Wu CC, et al. CT characteristics and pathological implications of early stage (T1N0M0) lung adenocarcinoma with pure ground-glass opacity. *Eur Radiol*. 2015;25(9):2532-40.
59. Liu LH, Liu M, Wei R, Jin EH, Liu YH, Xu L, et al. CT findings of persistent pure ground glass opacity: can we predict the invasiveness? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(5):1925-8.
60. Shirsat H, Zhou F, Chang JC, Rekhman N, Saqi A, Argyropoulos K, et al. Bronchiolar Adenoma/Pulmonary Ciliated Muconodular Papillary Tumor. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(6):832-44.
61. Sirajuddin A, Raparia K, Lewis VA, Franks TJ, Dhand S, Galvin JR, et al. Primary Pulmonary Lymphoid Lesions: Radiologic and Pathologic Findings. *Radiographics*. 2016;36(1):53-70.
62. Azour L, Oh AS, Prosper AE, Toussie D, Villasana-Gomez G, Pourzand L. Subsolid Nodules: Significance and Current Understanding. *Clin Chest Med*. 2024;45(2):263-77.
63. Hammer MM, Palazzo LL, Kong CY, Hunsaker AR. Cancer Risk in Subsolid Nodules in the National Lung Screening Trial. *Radiology*. 2019;293(2):441-8.
64. Scholten ET, de Jong PA, de Hoop B, van Klaveren R, van Amelsvoort-van de Vorst S, Oudkerk M, et al. Towards a close computed tomography monitoring approach for screen detected subsolid pulmonary nodules? *Eur Respir J*. 2015;45(3):765-73.
65. Fadl SA, Pillappa R, Parker MS. Minute Pulmonary Meningothelial-like Nodules. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(5):e210219.
66. Bankier AA, MacMahon H, Goo JM, Rubin GD, Schaefer-Prokop CM, Naidich DP. Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2017;285(2):584-600.

67. Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Honda T, Kadoya M, et al. CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(3):817-26.
68. Jennings SG, Winer-Muram HT, Tann M, Ying J, Dowdeswell I. Distribution of stage I lung cancer growth rates determined with serial volumetric CT measurements. *Radiology*. 2006;241(2):554-63.
69. de Hoop B, Gietema H, van de Vorst S, Murphy K, van Klaveren RJ, Prokop M. Pulmonary ground-glass nodules: increase in mass as an early indicator of growth. *Radiology*. 2010;255(1):199-206.
70. Wang L, Shen W, Xi Y, Liu S, Zheng D, Jin C. Nomogram for Predicting the Risk of Invasive Pulmonary Adenocarcinoma for Pure Ground-Glass Nodules. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(4):1058-64.
71. Wu FZ, Chen PA, Wu CC, Kuo PL, Tsao SP, Chien CC, et al. Semiquantative Visual Assessment of Sub-solid Pulmonary Nodules ≤ 3 cm in Differentiation of Lung Adenocarcinoma Spectrum. *Sci Rep*. 2017;7(1):15790.
72. Wu G, Woodruff HC, Shen J, Refaee T, Sanduleanu S, Ibrahim A, et al. Diagnosis of Invasive Lung Adenocarcinoma Based on Chest CT Radiomic Features of Part-Solid Pulmonary Nodules: A Multicenter Study. *Radiology*. 2020;297(2):E282.
73. Fan L, Fang M, Li Z, Tu W, Wang S, Chen W, et al. Radiomics signature: a biomarker for the preoperative discrimination of lung invasive adenocarcinoma manifesting as a ground-glass nodule. *Eur Radiol*. 2019;29(2):889-97.
74. Garzelli L, Goo JM, Ahn SY, Chae KJ, Park CM, Jung J, et al. Improving the prediction of lung adenocarcinoma invasive component on CT: Value of a vessel removal algorithm during software segmentation of subsolid nodules. *Eur J Radiol*. 2018;100:58-65.
75. Azour L, Moore WH, O'Donnell T, Truong MT, Babb J, Niu B, et al. Inter-Reader Variability of Volumetric Subsolid Pulmonary Nodule Radiomic Features. *Acad Radiol*. 2022;29 Suppl 2:S98-s107.

76. Cohen JG, Goo JM, Yoo RE, Park SB, van Ginneken B, Ferretti GR, et al. The effect of late-phase contrast enhancement on semi-automatic software measurements of CT attenuation and volume of part-solid nodules in lung adenocarcinomas. *Eur J Radiol.* 2016;85(6):1174-80.
77. Shi Z, Deng J, She Y, Zhang L, Ren Y, Sun W, et al. Quantitative features can predict further growth of persistent pure ground-glass nodule. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(2):283-91.
78. Oikonomou A, Salazar P, Zhang Y, Hwang DM, Petersen A, Dmytriw AA, et al. Histogram-based models on non-thin section chest CT predict invasiveness of primary lung adenocarcinoma subsolid nodules. *Sci Rep.* 2019;9(1):6009.
79. Hwang IP, Park CM, Park SJ, Lee SM, McAdams HP, Jeon YK, et al. Persistent Pure Ground-Glass Nodules Larger Than 5 mm: Differentiation of Invasive Pulmonary Adenocarcinomas From Preinvasive Lesions or Minimally Invasive Adenocarcinomas Using Texture Analysis. *Invest Radiol.* 2015;50(11):798-804.
80. Liu Y, Liu S, Qu F, Li Q, Cheng R, Ye Z. Tumor heterogeneity assessed by texture analysis on contrast-enhanced CT in lung adenocarcinoma: association with pathologic grade. *Oncotarget.* 2017;8(32):53664-74.
81. Park S, Park G, Lee SM, Kim W, Park H, Jung K, et al. Deep learning-based differentiation of invasive adenocarcinomas from preinvasive or minimally invasive lesions among pulmonary subsolid nodules. *Eur Radiol.* 2021;31(8):6239-47.
82. Azour L, Liu S, Washer SL, Moore WH. Percutaneous Transthoracic Lung Biopsy: Optimizing Yield and Mitigating Risk. *J Comput Assist Tomogr.* 2021;45(5):765-75.
83. Kiranantawat N, McDermott S, Petranovic M, Mino-Kenudson M, Muniappan A, Sharma A, et al. Determining malignancy in CT guided fine needle aspirate biopsy of subsolid lung nodules: Is core biopsy necessary? *Eur J Radiol Open.* 2019;6:175-81.
84. Kim J, Chee CG, Cho J, Kim Y, Yoon MA. Diagnostic accuracy and complication rate of image-guided percutaneous transthoracic needle lung biopsy for

subsolid pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2021;94(1127):20210065.

85. Bai C, Choi CM, Chu CM, Anantham D, Chung-Man Ho J, Khan AZ, et al. Evaluation of Pulmonary Nodules: Clinical Practice Consensus Guidelines for Asia. *Chest.* 2016;150(4):877-93.

86. Wu L, Gao C, Kong N, Lou X, Xu M. The long-term course of subsolid nodules and predictors of interval growth on chest CT: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2023;33(3):2075-88.

87. Lee JH, Lim WH, Hong JH, Nam JG, Hwang EJ, Kim H, et al. Growth and Clinical Impact of 6-mm or Larger Subsolid Nodules after 5 Years of Stability at Chest CT. *Radiology.* 2020;295(2):448-55.

88. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(6):489-98.

89. Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;399(10335):1607-17.

90. Hammer MM, Eckel AL, Palazzo LL, Kong CY. Cost-Effectiveness of Treatment Thresholds for Subsolid Pulmonary Nodules in CT Lung Cancer Screening. *Radiology.* 2021;300(3):586-93.

91. Wang Y, Liu B, Cao P, Wang W, Wang W, Chang H, et al. Comparison between computed tomography-guided percutaneous microwave ablation and thoracoscopic lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2018;9(11):1376-82.

92. Liu S, Liang B, Li Y, Xu J, Qian W, Lin M, et al. CT-Guided Percutaneous Cryoablation in Patients with Lung Nodules Mainly Composed of Ground-Glass Opacities. *J Vasc Interv Radiol.* 2022;33(8):942-8.

93. Han X, Wei Z, Zhao Z, Yang X, Ye X. Cost and effectiveness of microwave ablation versus video-assisted thoracoscopic surgical resection for ground-glass nodule lung adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2022;12:962630.
94. Zheng X, Schipper M, Kidwell K, Lin J, Reddy R, Ren Y, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(3):603-11.
95. Chen D, Zhao M, Xiang X, Liang J. Percutaneous local tumor ablation vs. stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(13):1517-24.
96. Ichinose J, Kohno T, Fujimori S, Harano T, Suzuki S, Fujii T. Invasiveness and malignant potential of pulmonary lesions presenting as pure ground-glass opacities. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20(5):347-52.
97. Hiramatsu M, Inagaki T, Inagaki T, Matsui Y, Satoh Y, Okumura S, et al. Pulmonary ground-glass opacity (GGO) lesions-large size and a history of lung cancer are risk factors for growth. *J Thorac Oncol.* 2008;3(11):1245-50.
98. Tamura M, Shimizu Y, Yamamoto T, Yoshikawa J, Hashizume Y. Predictive value of one-dimensional mean computed tomography value of ground-glass opacity on high-resolution images for the possibility of future change. *J Thorac Oncol.* 2014;9(4):469-72.
99. Lee SM, Park CM, Goo JM, Lee HJ, Wi JY, Kang CH. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differentiation by using CT features. *Radiology.* 2013;268(1):265-73.
100. Liu Y. Lung Neoplasms with Low F18-Fluorodeoxyglucose Avidity. *PET Clin.* 2018;13(1):11-8.
101. Lee SW, Leem CS, Kim TJ, Lee KW, Chung JH, Jheon S, et al. The long-term course of ground-glass opacities detected on thin-section computed tomography. *Respir Med.* 2013;107(6):904-10.
102. Lee SM, Park CM, Goo JM, Lee CH, Lee HJ, Kim KG, et al. Transient part-solid nodules detected at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules. *Radiology.* 2010;255(1):242-51.

103. Takahashi S, Tanaka N, Okimoto T, Tanaka T, Ueda K, Matsumoto T, et al. Long term follow-up for small pure ground-glass nodules: implications of determining an optimum follow-up period and high-resolution CT findings to predict the growth of nodules. *Jpn J Radiol.* 2012;30(3):206-17.
104. Balbi M, Sabia F, Ledda RE, Rolli L, Milanese G, Ruggirello M, et al. Surveillance of subsolid nodules avoids unnecessary resections in lung cancer screening: long-term results of the prospective BioMILD trial. *ERJ Open Res.* 2024;10(4).