

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

**MULTİDİSİPLİNER TORAKS KONSEYİNDE  
DEĞERLENDİRİLEN PULMONER NODÜLLERİN İZLEM  
SONUÇLARI, MALİGNİTE ORANLARI VE MALİGNİTE  
BELİRLEYİCİLERİ**

**Dr. Özge ÖZTÜRK**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2014**

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

**MULTİDİSİPLİNER TORAKS KONSEYİNDE  
DEĞERLENDİRİLEN PULMONER NODÜLLERİN İZLEM  
SONUÇLARI, MALİGNİTE ORANLARI VE MALİGNİTE  
BELİRLEYİCİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.Özge ÖZTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR.Z.TOROS SELÇUK**

**ANKARA**

**2014**

## TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilimdalı Başkanı hocam Sayın Prof.Dr.Salih EMRİ'ye teşekkür ederim.

Çalışma sırasında bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan, eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım ve hocam Sayın Prof. Dr.Z.Toros SELÇUK'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Bilimsel yardımlarının yanısıra tezimin istatistik ve analiz bölümlerinin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof.Dr.Ahmet Uğur Demir'e ve devamlı ilgi, destek ve katkılarını gördüğüm değerli hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden emeğini, sevgisini ve şefkatini esirgemeyen, sevgili annem Şekibe ÖZTÜRK ve sevgili babam Hamdi ÖZTÜRK'e minnettarlığımı bir borç bilirim.

## ÖZET

Soliter pulmoner nodül (SPN), radyolojik olarak çapı 3 cm'den küçük, parankim içindeki akciğer lezyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Pulmoner nodüllere yaklaşım multidisipliner olmalıdır.

Haziran 2003- Şubat 2013 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları, Kalp-Damar ve Göğüs Cerrahisi, Radyoloji, Radyasyon Onkolojisi, Medikal Onkoloji, Nükleer Tıp, Patoloji bölümlerinin katılımıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'nde haftalık düzenlenen Toraks Konseyinde tartışılan pulmoner nodülü olan hastaların konsey raporları değerlendirildi. Soliter pulmoner nodülü olan ve multipl nodülü olan hastalar ayrı ayrı kaydedildi. 1000 hastanın konsey raporu tarandı. 58 soliter pulmoner nodül ve 36 adet multipl nodülleri olan toplam 94 hasta kaydedildi. Konsey raporlarına göre 58 soliter pulmoner nodülü olan hastadan 30'una cerrahi, 10 hastaya transtorasik biyopsi olmak üzere toplam 40 hastaya doku tanısı alındığı saptandı. Geri kalan 18 hasta konsey kararı ile takibe alınmıştı. 36 multipl nodülü olan hastanın 9 tanesine cerrahi, 4 tanesine transtorasik biyopsi ve 23 tanesine takip kararı alındığı kaydedildi. SPN nedeni ile doku tanısı alınan hastaların %60'ı malign çıkmıştır. Takibe alınan 18 SPN hastasının 1 tanesi malign çıkmıştır. Doku tanısı alınan hastaların malign olarak öngörüldüğü düşünülürse SPN için Toraks Konseyinin malignite saptamadaki başarısı %60 tır. Multipl pulmoner nodül nedeni ile doku tanısı alınan hastaların %92.3'ü malign çıkmıştır. Doku tanısı alınan hastaların malign olarak öngörüldüğü düşünülürse multipl nodüller için Toraks Konseyinin malignite saptamadaki başarısı %92.3 saptandı. Bu çalışmaya göre kişinin ek malignitesinin bulunması, nodülün düzensiz kenarlı olması anlamlı olarak artmış malignite riski ile ilişkilidir (sırasıyla <0.001 ve 0.008). Bu çalışmada biyopsi için seçilen hastaların yaşı daha genç, nodül boyutu daha büyük ve ek malignite oranı daha yüksektir.

İzleme alınan hastalar da dahil edildiğinde soliter pulmoner nodülü olan hastalar için Toraks Konseyinin minimum doğruluk oranı %55.1 , aynı koşullarda multipl pulmoner nodülü olan hastalar için minimum doğruluk oranı %55.5 hesaplanmaktadır

Küçük nodülü olan ve subsolid nodülü olan bireylerde malignansi olasılığını hesaplayan ve risk tayini yapan modellerin geliştirilmesi, alternatif tedavi stratejilerinin potansiyel fayda ve zararlarının karşılaştırılması, BT taramasının güvenliğinin araştırılması, tanı ve prognozu belirleyen geçerliliği gösterilmiş invaziv olmayan biomarkır ve yöntemlerin geliştirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner Nodül, Soliter Pulmoner Nodül, Akciğer Kanseri, Multidisipliner konsey, Toraks konseyi, Onkoloji Konseyi

## ABSTRACT

Solitary pulmonary nodules are defined as radiological parenchymal lesion that are smaller than 3 cm in diameter in the lung. Approach should be multidisciplinary.

The results of the patients with pulmonary nodules who were discussed at Thoracic Oncology Board was weekly held with participation of departments of Chest Diseases, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Radiology, Radiation Oncology, Medical Oncology, Patology, Nuclear Medicine of Hacettepe University Faculty of Medicine, Adult Hospital between the dates June 2003 - February 2013 were evaluated. 1000 Thoracic Oncology Board reports were screened. A total of 94 patients, 58 patients with solitary pulmonary nodules and 36 patients with multiple nodules, were recorded. According to the Thoracic Oncology Board reports of 58 patients with solitary pulmonary nodule, 30 patients were diagnosed by surgery and 10 patients were diagnosed by transthoracic biopsy. The remaining 18 patients had been followed up by decision of the Thoracic Oncology Board. Also 9 of 36 patients with multiple nodules were diagnosed by surgery, 4 patients by transthoracic biopsy and 23 were followed. 40% of SPN were determined as malignant. 1 of 18 patients with SPN were determined as a malignant during the follow-up. Thoracic Oncology Board malignancy detection success rate is 60% for patients with SPN who had biopsy sample. Thoracic Oncology Board malignancy detection success rate is 92.3% for patients with MPN who had biopsy sample. According to this study, the presence of additional malignancy, nodules with irregular edges are significantly associated with increased risk of malignancy ( $p < 0.001$  and  $0.008$ ). In this study, the patients who were selected for biopsy were younger, had larger nodule sizes and had more additional malignancy rate than the patients who were followed up.

When follow-up patients are included, minimum accuracy rate of Thoracic Oncology Board for patients with solitary pulmonary nodule is 55.1% and for patients with multiple pulmonary nodules is 55.5%.

Research priorities include developing and validating risk assessment models to estimate the probability of cancer among individuals with small nodules or subsolid nodules, performing studies that compare the benefits and harms of alternative management strategies among individuals stratified by cancer risk, determining the safety of CT scan surveillance by examining outcomes among individuals who choose this strategy, and developing and validating novel noninvasive biomarkers to facilitate diagnosis and determine prognosis

**Key Words:** Pulmonary Nodule, Solitary Pulmonary Nodule, Lung Malignancy, Multidisciplinary Board, Thoracic Oncology Board

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Soliter Pulmoner Nodüle Yaklaşım	5
2.1.1 Klinik Değerlendirme	6
2.1.2 Radyolojik Değerlendirme	7
2.2 Soliter Pulmoner Nodül Tanısında Öneriler ve Algoritmalar	11
3. MATERYAL METOD	14
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR	35

## SİMGELER VE KISALTMALAR

SPN	: Soliter Pulmoner Nodül
MPN	: Multipl Pulmoner Nodül
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
HU	: Hounsfield Unit
SUV	: Standardize Tutulum Değeri
TTİAB	: Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b>	SPN Ayırıcı Tanısı	4
<b>Şekil 2a.</b>	LR ve pCa Değerlerinin Hesaplanmasına Ait Formüller	5
<b>Şekil 2b.</b>	Malignansi Olasılığını Hesaplarken Dikkate Alınan Faktörler	6
<b>Şekil 3.</b>	Çalışmanın Genel Akış Şeması	16
<b>Şekil 4.</b>	Soliter Pulmoner Nodülü Olan Hastaların İzlemi	23
<b>Şekil 5.</b>	Multipl Pulmoner Nodülü Olan Hastaların İzlemi	24



## TABLULAR

<b>Tablo 1.</b>	Malignite Olasılığı Değerlendirmesi	11
<b>Tablo 2.</b>	Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği (ACCP) önerileri	12
<b>Tablo 3.</b>	Tüm hastaların patolojik tanı alınıp alınmamasına göre demografik özellikleri	17
<b>Tablo 4.</b>	SPN ve MPN hastalarının demografik özellikleri	18
<b>Tablo 5.</b>	Takip Edilen ve Biyopsi Alınan Soliter Pulmoner Nodülü Olan Hastaların Demografik verileri	19
<b>Tablo 6.</b>	Takip Edilen ve Biyopsi Alınan Soliter Pulmoner Nodüllerin Radyolojik Özellikleri	19
<b>Tablo 7.</b>	SPN Patolojik Tanısına Göre Demografik Özellikleri	20
<b>Tablo 8.</b>	SPN Patolojik Tanısı İle Nodül Özellikleri	21
<b>Tablo 9.</b>	Tüm SPN hastalarında Başlangıçta Varolan Malignite Dağılımı	21
<b>Tablo 10.</b>	SPN lerin patoloji sonuçlarına göre dağılımı	22
<b>Tablo 11.</b>	Doku Tanısı Alınan Nodüllerin Benign ve Malign Olma Özelliğine ve Boyutlarına Göre Dağılımı (n=40)	22
<b>Tablo 12.</b>	Nodüllerin takip süresine göre dağılımı	24
<b>Tablo 13.</b>	Takip Edilen ve Biyopsi Alınan Multipl Pulmoner Nodülü Olan Hastaların Demografik verileri	25
<b>Tablo 14.</b>	Multipl Nodülü Olan Hastaların Patoloji Sonuçları	25
<b>Tablo 15.</b>	Toraks Konseyinde Alınan Kararlara Göre SPN Hastalarında Malignite Saptama Oranları	26
<b>Tablo 16.</b>	Toraks Konseyinde Alınan Kararlara Göre Multipl Nodül Olan Hastalarda Malignite Saptama Oranları	26
<b>Tablo 17.</b>	SPN ve Multipl Nodül Hastalarının Post-op Cerrahi Komplikasyonları	27
<b>Tablo 18.</b>	Ektrapulmoner malignansi ve Primer vs Metastatik SPN oranı	31
<b>Tablo 19.</b>	Cerrahi Yöntemin Fayda ve Zararları	33

## 1. GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI

Soliter pulmoner nodül radyolojik olarak çapı 3 cm'den küçük, parankim içindeki akciğer lezyonu şeklinde tanımlanmaktadır (1). 3 cm'den büyük lezyonlar kitle olarak adlandırılmaktadır ve sıklıkla maligndirler. Soliter pulmoner nodüller akciğer grafilerinde %0.09 - 7 oranında farkedilirler (2). Soliter pulmoner nodülü (SPN) olan bir hastada kanser insidansı %10-70 arasında değişmektedir. Benign lezyonların en sık görülme sebebi infeksiyöz granülomlar ve hamartomlardır. Malign SPN'lerin en yaygın nedenleri primer akciğer kanseri, akciğer metastazı, karsinoid tümörlerdir. SPN saptanan her hastada nodülün özelliklerinin değerlendirilmesi için ince kesitli bilgisayarlı tomografi (BT) önerilmektedir. Mümkünse nodülün stabilitesi ve büyümesini değerlendirmek için hastanın eski akciğer grafileri ve tomografileri karşılaştırılmalıdır. Sadece biyopsi ile kesin tanıya varılabilir. Nodüllerin değerlendirilmesindeki hedef, noninvaziv yoldan ve en doğru şekilde malign lezyonları benign olanlardan ayırmaktır. Malignite beklentisi yüksek olan hastalarda cerrahi girişim tercih edilirken, düşük olanlarda takip önerilmektedir. Klinik özellikler, radyolojik özellikler (BT ve fonksiyonel görüntüleme) ile malignite olasılığı hesabı yapılmalıdır. Hastanın ırk, cinsiyet, yaş gibi özelliklerin yanı sıra önceden malignite öyküsü, sigara içiciliği, mesleki faktörler, seyahat öyküsü ve geçirilmiş tüberküloz gibi özellikler dikkate alınmalıdır. Malignite riski yaş ile birlikte artar. 35-39 yaş arasında risk %3, 40-49 yaş arasında risk % 15, 50-59 yaş arasında risk % 43, 60 yaş üzerinde risk % 50'den daha fazladır (3). Sigara içenlerde risk belirgin olarak fazladır. Mesleki maruziyet, asbest maruziyeti, radon, nikel, krom, vinil klorid ve polisiklik hidrokarbonlar ile olan maruziyet önemlidir. Malignite riski yüksek (>%65), orta (%5-65), düşük (<%5) olarak sınıflandırılmaktadır. Solid SPN'ler 2 yıl , subsolid SPN'ler 3 yıl süreyle stabil kalmışlarsa ileri tetkik önerilmemektedir (4). Seri görüntülemelerde açıkça bir büyüme izlenirse takip yerine cerrahi eksizyon ya da cerrahi olmayan biyopsi önerilmektedir. 8 mm'den küçük nodüller için kılavuzlara göre takip önerilmektedir (5).

Periferik yerleşimli lezyonlar çoğunlukla asemptomatik olurlar, ancak santral yerleşmiş bir nodül, küçük dahi olsa, öksürük nefes darlığı, wheezing, hemoptizi ve balgam gibi semptomlar verebilir (6). Malign nodüllerde insidans ve prevalans

olarak ırk ile ilgili bir ilişki saptanmamıştır. Ancak coğrafik varyasyonlar benign lezyonlar için, özellikle granümatöz enfeksiyonlar için prediktör olabilir. Kadın ve erkek arasında malignite yönünden anlamlı bir fark yoktur. Sınırları düzgün olan nodüllerde malignite oranı %20 iken düzensiz sınırlı olanlarda %80, spiküle kontürlü olanlarda %90, korono radiatada ise %95 civarındadır. Egzentrik kalsifikasyon olarak bilinen asimetrik kalsifikasyonda malignite şüphesi artmakta iken popcorn, laminar (konsantrik), santral, diffüz/homojen kalsifikasyon SPN'nin benign olduğunu düşündürür (7). Malign nodüller her lobda bulunabilmesine rağmen üst loblarda yerleşenlerin malign olma olasılığı daha fazladır (8). Nodül yoğunluğu da solid ve subsolid olarak klasifiye edilmelidir. Solid lezyonlar daha siktir, ancak subsolid nodüllerin malign olma riski daha fazladır (8). Kanser hücrelerinin metabolik aktivitesinin fazla olması nedeni ile fonksiyonel görüntüleme benign ve malign ayırımında kullanılmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) en sık kullanılan fonksiyonel görüntülemedir. Daha az kullanılan yöntemler ise dinamik kontrastlı BT, dinamik manyetik rezonans görüntüleme (MR), dinamik single foton emisyon BT olarak sayılabilir. Dört yöntemin de sensitivitesi benzerdir, ancak PET daha yaygın tercih edilmektedir.

Klinisyenler arasında pulmoner nodüle yaklaşım değişkenlik göstermektedir. Ancak tedavi yaklaşımının kişiselleştirilmesi ve her yöntemin avantaj ve deavantajlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Şüpheli nodülden örnekleme prosedürü (cerrahi biyopsi veya cerrahi olmayan) malignansi olasılığı, nodül boyutu özellikleri ve hasta özelliklerine bağlıdır (9)(10).

PET-BT ve Toraks BT sonuçları, nodüllerin morfolojik bulguları, hastaların özellikleri ve komorbiditeleri nodüle yaklaşımı etkilemektedir. Soliter pulmoner nodüle yaklaşım konusunda çeşitli kılavuzlar oluşturulmuştur. Toraks konseylerinde tartışılan hastalar multidisipliner bir yaklaşım ile değerlendirilmektedir ve güncel kılavuzlar ışığında kararlar alınmaktadır.

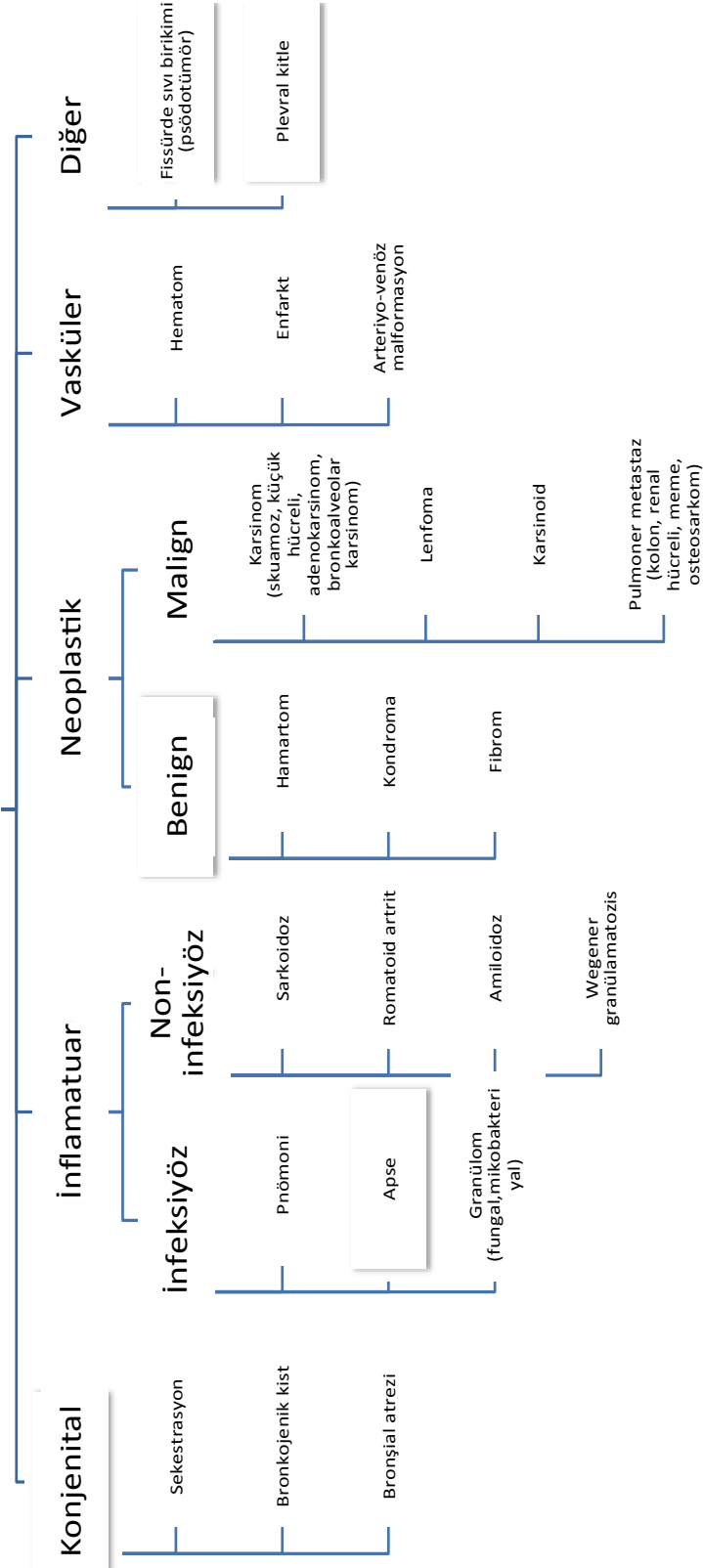
Bu çalışmanın amacı 2003-2013 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toraks Konseyinde değerlendirilen pulmoner nodülü olan hastaların izlem sonuçlarını, malignite belirleyicilerini ve malignite oranlarını incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Soliter pulmoner nodül (SPN) parankim içinde çapı 3 cm'den küçük, tek, çevresi normal akciğer dokusu ile çevrili akciğer lezyonudur (1). Atelektazi, lenfadenopati veya plörezinin bu lezyona eşlik etmemesi gerekmektedir. Kanser tarama çalışmalarına göre akciğer kanseri için yüksek riskli kişilerde SPN prevalansı %8-51 arasında, malignansi prevelansı ise %1.1 ile %12 arasında değişmektedir (4). SPN ayırıcı tanısı malign ve benign tümörleri, infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkları, vasküler, travmatik ve konjenital patolojileri içerir (11)(12)(13). SPN'nin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken lezyonlar Şekil 1'de özetlenmiştir (11)(7).

Benign lezyonların yaklaşık %70-80'ini infeksiyöz granülomlar, %10'unu ise hamartomlar oluşturur. Yaklaşık olarak SPN'lerin %40 – 50'si malign çıkmaktadır. Bunların çoğu adenokarsinomdur (47%), bunu skuamoz hücreli karsinom (22%) izlemektedir. Küçük hücreli karsinom malign SPN'lerin sadece %4'ünü oluşturmaktadır (14). Malign SPN'nin daha az yaygın nedenleri büyük hücreli karsinom, karsinoid tümörler, intrapulmoner lenfomalar, adenoskuamoz karsinom, adenoid kistik karsinom ve malign teratomlardır (14).

## Soliter pulmoner nodül ayırıcı tanısı



Şekil 1. SPN Ayırıcı Tanısı

## 2.1 Soliter Pulmoner Nodüle Yaklaşım

SPN'li hastada temel hedef en az invaziv yaklaşımla malign nodülleri benign nodüllerden ayırmak, doğru ve özgül tanıyı elde etmektir. SPN tanısında klinik ve radyolojik değerlendirme ilk aşamadır. Benign ve malign nodüllerin ayırımına yardımcı olabilecek çeşitli klinik ve radyolojik bulgular tanımlanmıştır (12). Nodül için kanser olasılığının (pCa) hesaplanması, bu bulgular için hesaplanan malignite açısından olasılık oranlarına [likelihood ratio (LR)] dayanılarak yapılır. pCa değeri, SPN'si olan bir hastada izlenecek tanısal yaklaşımın seçiminde rol oynayan en önemli parametredir (15)(16). LR ve pCa değerlerinin hesaplanmasına ait formüller Şekil 2a ve 2b de gösterilmiştir (7)(17).

a: Soliter pulmoner nodüle ait klinik veya radyolojik bir bulgu ise
LRa: a bulgusuna sahip malign nodül sayısı / a bulgusuna sahip benign nodül sayısı
veya
LR: a bulgusunun sensitivitesi /1-a bulgusunun spesifitesi
Odds ca: LRp.LRa.LRb.LRc.....LRx
LRp: Lokal malignite prevalansına göre tüm nodüllerin malign olma olasılığı
LRa-LRx: Çeşitli bulgulara ait LR değerleri
pCa:Odds ca /1- Odds ca

**Şekil 2a.** LR ve pCa Değerlerinin Hesaplanmasına Ait Formüller

SPN'nin malign olma ihtimalini hesaplayan çeşitli matematiksel modeller formüle edilmiştir.

Swensen ve ark. (2) klinik ve radyolojik risk faktörleri arasındaki korelasyonu hesaplamak için çok değişkenli regresyon analizi uygulamıştır. Bu model toraks BT'de tespit edilen 419 SPN olan hastalarda yapılan kohort ile risk faktörleri tespit edilerek yapılmıştır. Bu faktörler Şekil 2b de tanımlanmıştır. Bu tahmin modeli şu eşitlik ile ifade edilmektedir:  $Kanser\ olasılığı = e^x / (1 + e^x)$

$$x = -6.8272 + (0.0391x\ yaş) + (0.7917x\ sigara) + (1.3388\ x\ kanser) + (0.1274\ x\ \text{çap}) + (1.0407\ x\ \text{spikülasyon}) + (0.7838\ x\ \text{lokalizasyon})$$

olarak model geliştirilmiştir. Burada e: doğal logaritma, yaş hastanın yaşı, eğer hasta sigara içmiş ya da hala içiyorsa 1 (içmemişse 0), çap mm cinsinden nodülün çapı, spikülasyon var ise 1 (yoksa 0), eğer nodül üst lobda ise lokalizasyon 1 (değilse 0) olarak alınmalıdır.

Kaynak /referans	Malignansi olasılığını hesaplarken dikkate alınan faktörler
www.chestx-ray.com	1.Yaş 2.Sigara 3.Hemoptizi 4.Önceki malignite hikayesi 5.Nodül çapı 6.Lokalizasyon 7.Sınır özellikleri 8.Büyüme hızı 9.Kavite duvar kalınlığı 10.Kalsifikasyon 11.BT’de kontrast tutulumu (>15 HU) 12.PET BT
Swensen ve ark. (2)	1.Yaş 2.Sigara öyküsü (içen vs hiç içmeyen) 3.Eski malignite öyküsü >5 yıl önce 4.Spikülasyon varlığı 5.Üst lob lokalizasyonu
Gould ve ark (18)	1.Yaş 2.Sigara öyküsü (içen vs hiç içmeyen) 3.Nodül çapı 4.Sigarayı bıraktıktan sonra geçen süre

**Şekil 2b.** Malignansi Olasılığını Hesaplarken Dikkate Alınan Faktörler

### 2.1.1 Klinik Değerlendirme

Hastaya ait risk faktörlerinin belirlenmesi için klinik değerlendirme yapılmalıdır. Hastanın yaşı, sigara içme durumu ve başka organ kanseri varlığı hastaya ait en önemli risk faktörleridir (19). Otuz yaşın altında malign SPN nadirdir. Malignite riski yaşla artar ve 80 yaşında tepe noktasına ulaşır (17). Malignite için LR değerleri, 20-29 yaş için 0.05, 30-39 yaş için 0.24, 40-49 yaş için 0.94, 50-59 yaş için 1.9, 60-69 yaş için 2.64, 70 ve üzeri yaş içinse 4.16 olarak bildirilmiştir (17). Sigara diğer önemli risk faktörüdür. Malignite için LR değeri sigara içmeyenlerde 0.19,

içip-bırakanlarda 0.92 ve aktif içicilerde 2.27 olarak ölçülmüştür (17). Malignite riski her paket-yıl sigara kullanımı ile %2 oranında artmaktadır. Sigarayı bırakma süresinin artması ile malignite riski azalmaktadır (17).

İdiopatik interstisyel fibrozisde akciğer kanseri prevalansı %9-38 arasındadır, yaşlı, sigara içmiş erkekte alt loblarda periferik konsolidasyon alanlarında risk daha fazladır (24-29).

Soliter pulmoner nodüller bronkojenik karsinomun tam olarak tedavi edilebilen formunu temsil ettiği için önemlidir. İleri evre akciğer kanserine zıt olarak klinik evre IA (T1N0M0) tümörlü hastaların %60'dan fazlası tedavi sonrası 5 yıl yaşamaktadır (20).

'Erken' akciğer kanseri ve 'yavaş büyüyen' akciğer kanserinin tam olarak tanımı açık değildir ancak malign SPN'ler ileri evre akciğer kanserli hastaların tümörlerine göre biyolojik olarak daha az agresif seyretmektedir (21).

### **2.1.2 Radyolojik Değerlendirme**

Akciğer grafisi ve toraks tomografisi ilk yapılacak radyolojik incelemelerdir (13). Nodül boyutu, nodülün kenar özellikleri, iç yapısı, büyüme hızı, stabilite süresi ve lokalizasyonu değerlendirilmesi gereken başlıca özelliklerdir (12)(7)(16)(19).

#### **2.1.2.1 Nodül boyutu**

Nodül çapı arttıkça malignite riski artmaktadır. Benign SPN'lerin %80'den fazlası 2 cm'den küçük çapa sahiptir. Malign nodüllerin %15'i 1 cm'den, %42'si ise 2 cm'den daha küçük çaptadır (13). Nodül çapında 1 cm'lik artış ile malignite riskinde %13 oranında yükselme olduğu bildirilmiştir (22). LR değeri, 1 cm'den küçük nodüllerde 0.52, 1-2 cm çaplı nodüllerde 0.74, 2-3 cm çaplı nodüllerde ise 3.67 olarak rapor edilmiştir (23).

#### **2.1.2.2 Kenar özelliği (sınırları)**

Genelde SPN'lerde dört tip kenar özelliği tanımlanmıştır. Bunlar, düzgün, lobüle, düzensiz ve spiküler uzantılı kenardır. Düzgün kenar benign kabul edilmekle beraber, malign nodüllerin %21'inde olduğu görülmüştür (7)(24). Nodül sınırlarının



lobülasyon göstermesi maligniteyi düşündürür; ancak, benign nodüllerin %25'inde de lobülasyon görülebilir (24). Düzensiz kenarlı SPN'lerin %83'ünün malign olduğu, spiküler uzantılı nodüllerin de %90'dan fazla olasılıkla malign olduğu bildirilmiştir. Fakat spiküler uzantılar benign nodüllerin %10'unda da görülebilir (7). Bu nedenle tek başına spiküler uzantı malignite için yeterli kabul edilmemektedir. Spiküler uzantılar ile beraber “corona radiata” olarak tanımlanan ve nodül çevresinde çok ince çizgisel yansımaların oluşturduğu taç-hale (halo sign) görünümü de bulunabilir. Bazen hilusa doğru bir uzantı (kuyruk gibi), “round” atelektaziler ve A-V malformasyonlar da bulunabilir. Spiküle kontür ve corona radiata işareti neoplastik infiltrasyonu ve komşu dokularda maligniteye bağlı distorsiyonu işaret eder (25).

### **2.1.2.3 Nodülün iç yapı özellikleri**

Nodüllerin iç yapısında saptanan kalsifikasyon, kavitasyon, yoğunluk ölçümü, kontrast tutulumu, hava bronkogramı ve yağ içeriği gibi özellikler malign-benign ayrımında önemlidir.

### **2.1.2.4 Kalsifikasyon**

Soliter pulmoner nodüldeki kalsifikasyon şekli benign ve malign patern olarak ayrıldığında diffüz, merkezi, lamellar ve patlamış mısır şeklinde (popcorn) kalsifikasyonlar benign; retiküler, noktasal, eksantrik ve amorf kalsifikasyonlar da malign olarak tanımlanmaktadır. Benign olanların ilk üçü (diffüz, merkezi, lamellar) daha çok infeksiyöz, patlamış mısır şeklinde olanlar ise hamartom için tipiktir. Benign nodüllerin %40-60'ında kalsifikasyon bulunmayabilir (7). Karsinoid tümörlerin 1/3'ünde kalsifikasyon olabilir. Noktasal kalsifikasyon eski kalsifiye granülomların kanser tarafından yutulması ya da metastazları sonucu ortaya çıkmaktadır

### **2.1.2.5 Büyüme hızı**

Tümör hacminin iki katına çıktığı süreyi bildiren bir terimdir. Ortalama olarak çapın 1.25 katına çıktığı süre büyüme hızını verir. Malign solid SPN'lerin çoğunluğunun büyüme hızı 100 günden az olmakla beraber 20- 400 gün arasındadır

(26)(27)(28)(29)(30). Büyüme hızının 400 günden fazla olması yavaş büyümeyi ve benign olduğunu düşündürür, 20 günün altında olan çok hızlı büyümeler ise genellikle inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir (31). Soliter pulmoner nodüllerin küre şeklinde oldukları ve kürenin hacminin de  $4(\pi)r^3/3$ , (r= kürenin ara kesit dairesinin yarıçapı) olduğu düşünülürse hacmin iki katına çıkması için yarıçapın %26 artması yeterlidir. Yani 4 mm'lik bir nodülün volümünün iki katına çıktığında nodül ancak 5 mm ölçülecektir ve BT'de yakalanması çok zordur (32). Yavaş büyüyen adenokarsinomlar hariç, genellikle 2 yıl stabil kalan nodüllerin benign olduğu düşünülmektedir.

#### **2.1.2.6 Kavitasyon**

İnce ve düzgün duvarlı kavitelerin genellikle benign, kalın cidarlı ve düzensiz duvarlı kavitelerin de malign olduğu kabul edilmektedir. Kavite duvar kalınlığının artması ile malignite olasılığı da artmaktadır. Yapılan çalışmalarda 16 mm ve üzeri duvar kalınlığı bulunan nodüllerin %80'den fazlasının malign olduğu bildirilmiştir (7)(24). SPN'lerde adenokarsinoma in situ ya da lepidik predominant paternde küçük lüsen alanlar görülebilir (33)(34). Bu patern pulmoner lenfoma, sarkoidoz, yuvarlak pnömoni, organize pnömonide de görülebilir (35)(36)(37).

#### **2.1.2.7 Yoğunluk**

Bilgisayarlı tomografide doku ve lezyonların yoğunluk ölçümü Hounsfield ünitesi (HU) ile ifade edilmekte, hava ve yağ en düşük, kemik ve kalsiyum en yüksek yoğunluğu göstermektedir. Bazı çalışmalar benign nodüllerin 164 HU'dan yüksek olduğunu, malign nodüllerin ise 147 HU'dan düşük olduğunu bildirmekle beraber rutin kullanımda bu ölçümlerin yeri bulunmamaktadır (38).

#### **2.1.2.8 Kontrast tutulumu**

Artış 20 HU'dan fazla ise malignite yönünden anlamlıdır. Ancak, nekroz veya müsin üretimi varsa yanlış negatiflik olabilir (12). Son yıllarda kontrast tutulumu ile nodülün hemodinamiğini ölçmeye yönelik daha ayrıntılı çalışmalar yapılmış ve kontrast maddenin wash-in (kontrast öncesi ile sonrası arasındaki fark) ve washout

(nodülü kontrast tuttuktan sonra geç çekim arasındaki HU olarak fark) ölçümleri yapılmıştır. Jeong ve ark. malignite açısından 25 HU ve üzeri wash-in ve 5-31 HU washout değerleri için %81-95 oranında duyarlılık bildirmişlerdir (39).

### **2.1.2.9 Yağ dansitesi**

SPN'deki -40 ve -120 HU dansite yağ varlığını işaret eder. Hamartomlar %60'a kadar yağ içerir (40)(41). Yağ dansitesinin nadir sebepleri arasında lipoid pnömoni, liposarkomun pulmoner metastazı ve renal hücreli karsinom vardır (35)(37).

### **2.1.2.10 FDG tutulumu**

Nodülün metabolik aktivitesi standardize tutulum değeri (SUV) ile değerlendirilir. Yüksek tutulum malignansi lehine değerlendirilir. PET BT sadece çapı 8 – 10 mm ve üzeri nodüllerde önerilir, çünkü küçük nodüllerde sensitivite düşmektedir. Ortalama 2,5 SUV max değeri eşik değer (cut off) kabul edilebilir (42). PET tutulumu olan nodüllerde (suv max > 2,5) malignite olasılığı %90 kadar yüksektir, PET tutulumu olmayanlar düşük olasılıklıdır (43)(44). Daha yüksek tutulumların prognostik önemi olabilir (45). Yanlış pozitif ve negatif tutulumların önemli isititsnaları vardır. 1 cm'den küçük nodüller, bronkoalveoler kanser ve karsinoid tümörler ve hiperglisemi yanlış negatifliğe neden olabilir (45)(42). Çeşitli inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlar, sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar yüksek FDG tutulumu gösterebilir (46). Tablo 1'de özelliklerine göre malignite olasılığı özetlenmiştir (5).

**Tablo 1.** Malignite Olasılığı Değerlendirmesi

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

TTNA: transtorasik iğne aspirasyonu, FOB: fiberoptik bronkoskopi

## 2.2 Soliter Pulmoner Nodül Tanısında Öneriler ve Algoritmalar

SPN tanısına yaklaşımla ilgili çeşitli algoritmalar ve öneriler yayınlanmaktadır. Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği (ACCP)'nin SPN'ye yaklaşım konusundaki önerileri, 2013 yılında yayınlanmıştır (5). (Tablo 2)

Başlıca öneriler:

**Tablo 2.** Amerikan Göğüs Hastalıkları Derneği (ACCP) önerileri

1- Arka-ön grafide SPN saptanan her hastanın önceki grafileri ve diğer görüntüleme çalışmaları gözden geçirilmelidir (1C).
2-2 yıldan uzun süre boyunca stabil izlenen nodülün ileri incelenmesi önerilmemektedir (Grade 2C).
3-Akciğer grafisi ile saptanan şüpheli nodül karakterizasyonu için toraks bilgisayarlı tomografisi önerilmektedir ( Grade 1C). Çapı 8 mm'den büyük olan solid şüpheli nodüllerde, klinisyenin klinik yargılama ve geçerliliği kanıtlanmış yöntemleri kullanarak malignite olasılığını hesaplaması önerilmektedir (Grade 2C) .
4-Çapı 8 mm'den büyük ölçülen şüpheli nodüllerde malignite olasılığı düşük – orta ise (5%-65%), fonksiyonel görüntüleme, PET tercih edilir (Grade 2C).
5-Çapı 8 mm'den büyük ölçülen şüpheli nodüllerde malignite olasılığı yüksek ise (>65%), fonksiyonel görüntüleme, PET tercih edilir (Grade 2C).
6-Çapı 8 mm'den büyük ölçülen solid şüpheli nodüllerin şu durumlarda BT ile seri takibi önerilmektedir (Grade 2C) : <ul style="list-style-type: none"><li>• Klinik olarak malignite olasılığı çok düşük (&lt;%5)</li><li>• Klinik olarak malignite olasılığı düşük (&lt;%30 ile %40) ve fonksiyonel görüntüleme sonuçları negatif (PET'de hipermetabolik değil ya da dinamik kontrastlı BT de 15 HU dan fazla tutulum olmaması) çok düşük olasılıklı malignite olarak sonuçlanıyorsa,</li><li>• İğne biyopsisi negatif ve lezyon PET de hipermetabolik değilse</li><li>• Bilgilendirilmiş hasta daha az invazif yöntemi tercih ederse</li></ul>
7- Çapı 8 mm'den büyük ölçülen ve takibe alınacak solid nodülü olan hasta seri BT görüntülemesi 3,6,9,12,18 ve 24. aylarda kontrastsız ve düşük doz teknik ile yapılmalıdır (Grade 2C).
8-Şüpheli solid nodülü olan bir kişide nodülde seri görüntülemeye radyolojik olarak açıkça maligniteyi gösteren bir kanıt varsa, kontrendikasyon olmadıkça cerrahi olmayan biyopsi ya da cerrahi rezeksiyon önerilmektedir.
9-Çapı 8' mmden büyük solid şüpheli nodülü olan hastalara şu durumlarda cerrahi olmayan biyopsi önerilmektedir (Grade 2C) : <ul style="list-style-type: none"><li>• Klinik olarak malignite olasılığı ve görüntüleme bulguları uyumsuz ise</li><li>• Malignite olasılığı düşük – orta ise (~ 10% ile 60%)</li><li>• Benign tanı konulduğunda spesifik tedavi gerekliliği şüpheli ise</li><li>• Bilgilendirilmiş hasta özellikle cerrahi komplikasyon riski yüksekse ve cerrahiden önce malignite tanısının kanıtlanmasını istiyorsa</li></ul>
10- Çapı 8 mm'den büyük solid şüpheli nodülü olan hastalara şu durumlarda cerrahi tanı önerilmektedir (Grade 2C) : <ul style="list-style-type: none"><li>• Klinik malignansi olasılığı yüksekse (&gt;65%)</li><li>• Nodül PET'de hipermetabolik ya da diğer fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinde pozitifse</li><li>• Cerrahi olmayan biyopsi malignite açısından şüpheliyse</li><li>• Bilgilendirilmiş hasta kesin tanısal prosedürü tercih ederse</li></ul>
11-Çapı 8 mm'den büyük solid şüpheli nodülü olan ve cerrahiye tercih eden hastalarda, tanısal wedge rezeksiyon için torakoskopi önerilmektedir (Grade 1C) .

<p>12-Çapı 8 mm'den küçük ölçülen solid nodülü olan hastada akciğer kanseri için risk faktörü yoksa takip BT sıklığı nodülün boyutuna göre seçilmelidir (Grade 2C).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•4mm'den küçük ölçülen nodüller izlenmemelidir, ancak hasta bu yaklaşımın fayda ve zararlı ile ilgili bilgilendirilmelidir.</li> <li>•Çapı 4-6 mm ise 12 ay sonra kontrol edilir, değişiklik yoksa ilave takibe gerek yoktur.</li> <li>•Çapı 6-8 mm ise takip 6 ve 12. aylarda ve değişiklik yoksa 18 ve 24. aylarda yapılır</li> </ul>
<p>13-Çapı 8 mm'den küçük ölçülen solid nodülü olan kişide bir ya da daha fazla risk faktörü varsa takip BT sıklığı nodülün boyutuna göre seçilmelidir (Grade 2C).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Çapı 4 mm'den küçük ise 12 ay sonra kontrol edilir, değişiklik yoksa ilave takibe gerek yoktur.</li> <li>• Çapı 4-8 mm ise takip 6 ve 12. aylarda ve değişiklik yoksa 18 ve 24. aylarda yapılır</li> <li>• Çapı 6-8 mm ise takip 3 ve 6. aylarda ve değişiklik yoksa 9 ve 12. aylarda ve değişiklik yoksa 24. aylarda yapılır</li> </ul>
<p>14- Çapı &lt;5 mm ölçülen non-solid (tamamen buzlu cam) nodüllerde takip önerilmemektedir (Grade 2C).</p>
<p>15-Çapı &gt;5 mm ölçülen non-solid (tamamen buzlu cam) nodüllerde en az 3 yıl yıllık takip önerilmektedir (Grade 2C).</p>
<p>16-Çapı &lt;8 mm olan yarı-solid (buzlu cam &gt;%50) nodüllerde BT ile takip 3,12 ve 24. aylarda ve takiben 1 ve 3. yıllarda yapılması önerilmektedir (Grade 2C).</p>
<p>17-Çapı &gt;8 mm olan yarı-solid (buzlu cam &gt;%50) nodüllerde 3 ay sonra BT görüntülemesi, eğer nodül sebat ediyorsa PET, cerrahi olmayan biyopsi, ve /veya cerrahi biyopsi ile ileri inceleme önerilmektedir (Grade 2C) (5).</p>
<p>18- Torakoskopi, bronkoskopi veya TTİAB (transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi) ile sonuç alınamayan tanı konulmamış SPN'li hastada cerrahi seçilmişse tanısal torakotomi önerilir. Torakoskopik wedge rezeksiyonda frozen sonucu kanser ise aynı seansta sistematik lenf bezi diseksiyonu önerilir (Grade 1C).</p>
<p>19- Lobektomi için sınırda aday olan SPN için kesin tedavi olarak sistematik lenf bezi diseksiyonu ile wedge rezeksiyon/ segmentektomi önerilir (Grade 1B).</p>
<p>20- Cerrahi tedavi için uygun olmayanlara kontrendikasyon yoksa, kanser tanısı için biyopsi önerilir (Grade 1C).</p>
<p>21- Malign SPN cerrahi için uygun değilse, radyoterapi veya bazı deneysel tedavi seçenekleri önerilir. (Stereotaktik radyocerrahi veya radyofrekans ablasyon gibi) (Grade 2C).</p>
<p>22- Bir santimetreden küçük ve cerrahi adayı nodülde takip sırasında belirli büyüme kanıtı varsa, doku tanısı için rezeksiyon, TTİAB veya bronkoskopi önerilir (Grade 1C).</p>
<p>23- Küratif tedavi için cerrahi adayı olmayan olgularda, büyüklüğü santimetreden küçük nodüller için sınırlı takip (12 ay) veya semptom ortaya çıktığında takip önerilir (Grade 1C).</p>
<p>24- Küratif tedavi adayı hastada dominant SPN ve ona eşlik eden bir ya da birden fazla küçük nodül varsa her nodül ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Metastaz histopatolojik olarak saptanmamışsa küratif tedavi yapılmaz (Grade 1C).</p>
<p>25- Soliter pulmoner metastaz cerrahi adayı olanlarda, toraks dışı malignite ve daha iyi bir tedavi yolu yoksa metastazektomi önerilir (Grade 1C).</p>

### 3. MATERYAL METOD

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışma protokolü (LUT 12/163) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruluna sunulmuş ve 13.02.2013 tarihli toplantı ve LUT 12/163-11 no'lu karar ile onay alınmıştır.

Haziran 2003- Şubat 2013 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları, Kalp-Damar ve Göğüs Cerrahisi, Radyoloji, Radyasyon Onkolojisi, Medikal Onkoloji, Nükleer Tıp, Patoloji bölümlerinin katılımıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'nde haftalık düzenlenen Toraks Konseyinde tartışılan pulmoner nodülü olan hastaların konsey raporları değerlendirildi. Veri toplamak için konsey raporlarının yanısıra pulmoner nodülü olan hastaların dosyaları son 10 yıl retrospektif olarak incelendi. Hastaların komorbiditeleri, yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ek malign hastalıkları, bilgisayarlı toraks tomografisi sonuçları incelendi. Konsey kararlarına göre cerrahi yapılan hastaların patoloji sonuçları, biyopsilerin patoloji sonuçları kaydedildi. Takip önerilen hastaların takip tomografi görüntüleme raporları, söz konusu olan pulmoner nodülde progresyon olup olmadığı, yeni nodül ortaya çıkıp çıkmadığı kaydedildi. Soliter pulmoner nodülü olan ve multipl nodülü olan hastalar ayrı ayrı kaydedildi. 1000 adet pulmoner nodülü olan hasta tarandı. Bu hastalar içinde 154 hastanın pulmoner nodül nedeniyle konseye çıkarıldığı saptandı. Takipten çıkan, BT sonucu bulunamayan, patoloji sonucuna ulaşamayan 60 hasta çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak 58 soliter pulmoner nodülü olan ve 36 adet multipl nodülü olan toplam 94 hasta çalışmaya alındı.

Bilgisayarlı tomografi incelemesinde nodülün solid – subsolid özelliği, kenar özellikleri, lokalizasyonu, spiküler olup olmadığı nodüle amfizemin eşlik edip etmediği kaydedildi. Nodül boyutuna göre sınıflandırma yapıldı.

Multidisipliner Toraks konseyi tarafından doku tanısı önerilen hastaların hangi yöntemle (cerrahi- cerrahi olmayan) biyopsi alındığı kaydedildi. Nodülün eksizyonu yapılan ve yalnızca biyopsi alınan hastaların özellikleri kaydedildi. Doku tanısı alınan hastaların patoloji sonuçları ve pulmoner /ekstrapulmoner malignitenin eşlik edip etmediği karşılaştırıldı. Hastaların post-op cerrahi komplikasyonları da kaydedildi.

Multidisipliner Toraks Konseyinde takip kararı alınan soliter pulmoner nodüller ve multipl nodülü olan hastalar karşılaştırıldı. Pulmoner nodüllerin takip

süreleri ve takip süresindeki tomografi bulgularındaki değişiklikler kaydedildi. Takipte nodülde büyüme olması ya da nodülün kaybolması kaydedildi.

Toraks konseyinin cerrahi önerdiği ancak kabul etmeyen ve BT takibine giren hastaların takip sonuçları kaydedildi. Konsey sonucu ile ileri tetkik yapılan hastaların malignite ve benign olma oranları karşılaştırıldı ve konseyin malignite saptama başarısı hesaplandı

İstatistikî analiz için SPSS 18 programı kullanıldı, kategorik değişkenler frekans ile, sürekli değişkenler ise ortalama ve standart sapma şeklinde hesaplandı. Nominal değişkenler Ki-kare testi ile 2 grup içeren interval değişkenler ise T-test ile analiz edildi. P değeri  $<0.05$  anlamlı kabul edildi.



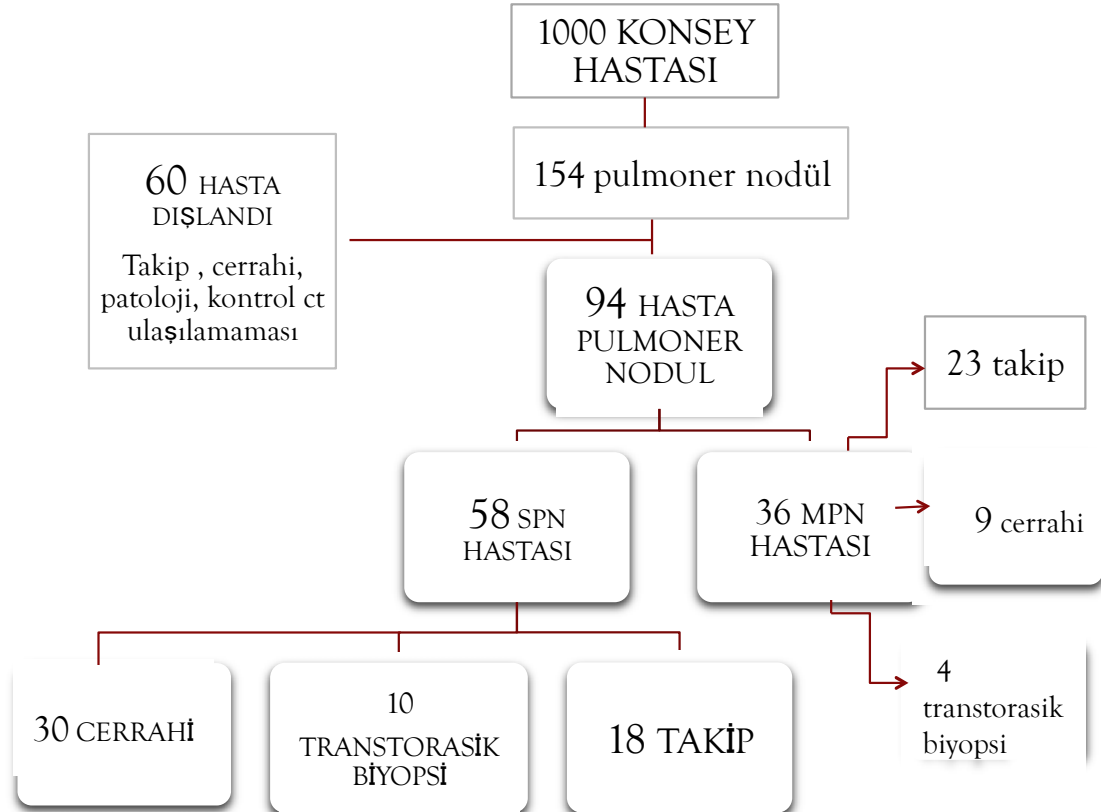
#### 4. BULGULAR

Multidisipliner Toraks Konseyin’de Haziran 2003- Şubat 2013 tarihleri arasında değerlendirilen 1000 hastanın konsey notları ve radyolojik sonuçları tarandı. Bu hastalar içinde 154 hastanın pulmoner nodül nedeniyle konseye çıkarıldığı saptandı. 60 hasta takip BT’lerinin olmaması, cerrahi raporlarına veya patoloji raporlarına ulaşamaması nedeniyle çalışmadan dışlandı. 94 hasta çalışmaya dahil edildi. 58 hastanın soliter pulmoner nodül, 36 hastanın multipl pulmoner nodül nedeniyle konseye çıkarıldığı saptandı.

Konsey raporlarına göre 58 soliter pulmoner nodülü olan hastadan 30 hastaya cerrahi, 10 hastaya transtorasik biyopsi olmak üzere toplam 40 hastaya doku tanısı alınması önerildiği saptandı. Geri kalan 18 hasta konsey kararı ile takibe alınmıştı.

36 multipl nodülü olan hastanın 9 tanesine cerrahi, 4 tanesine transtorasik biyopsi ve 23 tanesine takip kararı alındığı kaydedildi.

Çalışmanın genel akışı Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Çalışmanın Genel Akış Şeması

Pulmoner nodülü olan hastalarının (n=94) yaş ortalaması 62 idi. Hastaların 32'si (%34) kadın , 62'si (%66) erkek idi. Tüm hastaların demografik özellikleri patolojik tanısı olan ve olmayan şeklinde ayrılarak TABLO 3'te gösterilmiştir. Buna göre patolojik tanı için örnek alınan hastalar alınmayanlara göre anlamlı olarak başlangıçta (önceden) yüksek malignite oranına sahiplerdi (%58 vs %19 p<0,001). Patolojik tanısı olan, yani toraks konseyinde biyopsi veya cerrahi kararı alınan hastaların 31'i (%58.5) erkek, 22'si kadın, ortalama 24 paket /yıl sigara öyküsü olan hastalardı. Hastaların 17'sinde (%32.1) KOAH tanısı mevcuttu.

**Tablo 3.** Tüm hastaların patolojik tanı alınıp alınmamasına göre demografik özellikleri

	<b>Patolojik Tanı Yok (n: 41)</b>	<b>Patolojik Tanı Var (n: 53)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	65.4±12.4	60.4±12.8	0.06
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek</b>	31 (75.6)	31 (58.5)	0.12
<b>Kadın</b>	10 (24.4)	22 (41.5)	
<b>Sigara içmiş</b>	21 (51.2)	20 (37.7)	0.27
<b>Paket-yıl (20/20)</b>	27.6±19.3	24.4±19.7	0.60
<b>KOAH</b>	7 (17.1)	17 (32.1)	0.15
<b>Amfizem</b>	12 (29.3)	19 (35.8)	0.65
<b>Malignite durumu</b>	8 (19.5)	31 (58.5)	<0.001

Tablo 4'de soliter pulmoner nodülü ( SPN) olan ve multipl pulmoner nodülü olan (MPN) hastaların demografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Buna göre SPN'si olan hastaların (n=58) yaş ortalaması 61 (±22.0), 40'ı erkek, 18'i kadın saptanmıştır. Hastaların 33 tanesinde sigara içme öyküsü (ortalama 30 paket/yıl), 15 tanesinde KOAH, 19 tanesinde amfizem saptandı. 22 hastada önceden tanı konulmuş bir malignite var idi.

Multipl nodülü olan hastaların yaş ortalaması 63(±12.1) , 22 si erkek, 14 ü kadın idi. 20 tanesinde (%55) sigara öyküsü bulunmakta, ortalama 18 paket /yıl sigara öyküsü bulunmaktaydı. 12 hastada amfizem, 9 hastada KOAH eşlik etmekteydi. Hastaların 17 (%47.2) tanesinin başlangıçta malignitesi vardı.

**Tablo 4.** SPN ve MPN hastalarının demografik özellikleri

	<b>SPN (n: 58)</b>	<b>MPN (n: 36)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	61.8±13.1	63.6±12.1	0.51
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek</b>	40 (69)	22 (61.1)	0.57
<b>Kadın</b>	18 (31)	14 (38.9)	
<b>Sigara içme durumu</b>	33 (56.9)	20 (55.6)	1.00
<b>Paket-yıl (25/15)</b>	30.6±22.0	18.2±10.4	0.86
<b>KOAH</b>	15 (25.9)	9 (25)	1.00
<b>Amfizem</b>	19 (32.8)	12 (33.3)	1.00
<b>Bilinen Malignite durumu</b>	22 (37.9)	17 (47.2)	0.50

Soliter pulmoner nodülü olan toplam 58 hasta vardı. Bu hastaların 40 tanesinden konsey kararı ile doku örnekleme yapıldığı saptandı. 18 hasta ise konsey kararı ile takip edildi. Doku tanısı alınan ve alınmayıp takip edilen hastaların demografik ve nodüllerin radyolojik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 5-6).

Soliter pulmoner nodülü olan ve doku tanısı alınan 40 hastanın yaş ortalaması 59,7 , 26'sı (%65) erkek, 14'ü (%35) kadın olarak saptandı. Hastaların 24 (%60) tanesinde sigara içme hikayesi mevcuttu (Ortalama 28 paket/yıl).\_Cerrahi ya da transtorasik biyopsi önerilen hastaların %35'inde amfizem, %30 unda KOAH tanısı mevcutken, takibe alınan hastaların %27 sinde amfizem, %11 inde KOAH saptanmıştır. Biyopsi planlanan grupta hastaların %50'sinde ek malignite tanısı var iken takip edilen grupta bu oran %11 idi (p=0.011).

Takip edilen gruptaki hastaların nodül boyutu ortalama 10 mm (8.0-13.25) [6-19] iken, biyopsi alınması planlanan hastalarda 15.0 mm (10.0-19.75) [6-26] idi (p=0.003). Takip edilen hastaların hepsinin nodül boyutunun 2 cm'den küçük olduğu saptandı. Biyopsi alınan hastaların %35'inde nodül özelliği non-solid /buzlu cam özelliğinde iken %65'inde solid özellikte idi. Takibe alınan hastalarda ise %11'inde non- solid/buzlu cam nodülü, %88.9'unda solid nodül mevcuttu (p=0.117). Biyopsi alınan hastaların %47'sinde düzensiz sınırlı nodül saptanırken, takip edilen hastalarda bu oran %33 saptandı (p=0,47) (Tablo 6).

**Tablo 5.** Takip Edilen ve Biyopsi Alınan Soliter Pulmoner Nodülü Olan Hastaların Demografik verileri

	<b>Takip edilen (n: 18)</b>	<b>Biyopsi alınan (n: 40)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	66±13.7	59,7±12.4	0.058
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	14 (77.8)	26 (65.0)	0.50
Kadın	4 (22.2)	14 (35)	
<b>Sigara içmiş</b>	9 (50.0)	24 (60.0)	0.67
<b>Paket-yıl</b>	35.22±25.17	28.13±30.49	0.45
<b>KOAH</b>	3 (16.7)	12 (30.0)	0.45
<b>Amfizem</b>	5 (27.8)	14 (35.0)	0.81
<b>Bilinen Malignite durumu</b>	2 (11.0)	20 (50.0)	0.011

**Tablo 6.** Takip Edilen ve Biyopsi Alınan Soliter Pulmoner Nodüllerin Radyolojik Özellikleri

	<b>Takip edilen (n:18)</b>	<b>Biyopsi alınan (n:40)</b>	<b>p</b>
<b>Nodül büyüklüğü(mm)</b>	10 (8.0-13.25) [6-19]*	15.0 (10.0-19.75) [6-26]*	0.003
<b>Nodül tipi</b>			
Non-solid, buzlu cam	2 (11)	14 (35)	0.117
Solid	16 (88.9)	26 (65)	
<b>Kenar özellikleri</b>			
Düzensiz	6 (33.3)	19 (47.5)	0.47
Keskin sınırlı	12 (66.7)	21 (52.5)	
<b>Nodül lokalizasyonu</b>			
Üst loblar	12 (66.0)	18 (45)	0.21

\* (çeyrekler arası dilim), [minimum, maksimum]

Konsey kararı ile doku tanısı istenen 40 hastanın 30 tanesine cerrahi, 10 tanesine transtorasik biyopsi yapılmıştır. Patoloji sonuçlarına göre 16 nodül benign, 24 nodül malign saptanmıştır. Benign ve malign nodül saptanan hastaların demografik özellikleri karşılaştırılmıştır (Tablo 7).

Soliter pulmoner nodülü olan ve patoloji sonucu malign raporlanan hastaların (n=24) yaş ortalaması 60, 16'sı (%66) erkek saptanmıştır. Hastaların ortalama 10 paket/yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. Nodül sonucu benign olan hastaların (n=16)

yaş ortalaması 58, 10'u (%62) erkek saptanmıştır. Benign ve malign nodülü olan hastaların cinsiyet dağılımı, sigara içme durumu, KOAH, amfizem ve başlangıçtaki ek malignite durumunda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Önceden malignite tanısı olan hastaların 5 (%31.3) tanesinde SPN patolojisi benign rapor edilmiştir (Tablo 7).

**Tablo 7.** SPN Patolojik Tanısına Göre Demografik Özellikleri

	<b>Benign (n: 16)</b>	<b>Malign (n: 24)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	58.1±7.6	60.7±14.9	0.52
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek</b>	10 (62.5)	16 (66.7)	1.00
<b>Kadın</b>	6 (37.5)	8 (33.3)	
<b>Sigara içme durumu</b>	6 (37.5)	10 (41.7)	1.00
<b>Paket-yıl (6/10)</b>	24.1±17.7	30.5±22.5	0.56
<b>KOAH</b>	5 (31.3)	7 (29.2)	1.00
<b>Amfizem</b>	6 (37.5)	8 (33.3)	1.00
<b>Bilinen Malignite durumu</b>	5 (31.3)	15 (62.5)	0.10

Doku tanısı alınan SPN'lerin patoloji sonuçları ile radyolojik özellikleri incelenmiştir. Spiküle konturlu olan 3 nodülün hepsinin patoloji sonuçları malign saptanmıştır. Bu nodüller düzensiz sınırlı olarak sınıflandırılmıştır. Keskin sınırlı SPN'lerin 13'ü (%81.3) benign, 8'i (%33.3) malign saptanırken, düzensiz sınırlı olan SPN'lerin 3'ü (%18.8) benign, 16'sı (%66.7) malign çıkmıştır. Düzensiz sınırlı SPN'ler anlamlı olarak daha fazla malign özellik göstermişlerdir (p=0.008) (TABLO 8). Nodüllerin 21 tanesi sağ ve sol üst loblarda saptanmıştır ancak malign ve benign olma yönünden lokalizasyon ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0.50).

**Tablo 8.** SPN Patolojik Tanısı İle Nodül Özellikleri

	<b>Benign (n: 16)</b>	<b>Malign (n: 24)</b>	<b>p</b>
<b>Nodül büyüklüğü</b>	15 (10.5-18.0) [9-22]*	16.5 (10.0-24.25) [6-26]*	0.45
<b>Nodül tipi</b>			
Non-solid, buzlu cam	6 (37.5)	8 (33.3)	1.00
Solid	10 (62.5)	16 (66.7)	
<b>Kenar özellikleri</b>			
Düzensiz	3 (18.8)	16 (66.7)	0.008
Keskin sınırlı	13 (81.3)	8 (33.3)	
<b>Nodül lokalizasyonu</b>			
Üst loblar	7 (43.8)	15 (62.5)	0.50
Sağ orta lob	3 (18.8)	3 (12.5)	
Alt loblar	6 (37.5)	6 (25.0)	

\*(çeyrekler arası dilim), [minimum, maksimum]

SPN hastalarında doku tanısı (cerrahi ya da transtorasik biyopsi) kararı alınan hastaların nodül boyutu daha büyük, pulmoner ya da ekstrapulmoner malignite oranı yüksek olan hastalar idi. SPN hastalarında başlangıçta mevcut olan malignite tanıları Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Tüm SPN hastalarında Başlangıçta Varolan Malignite Dağılımı

<b>Malignite</b>	<b>(n=22)</b>
Kolon ca	5
Meme ca	5
Prostat ca	3
Ac ca	2
Rektum ca	2
Serviks ca	1
Testis ca	1
Hodgkin Lenfoma	1
Nazofarenks ca	1
Osteosarkom	1

Soliter pulmoner nodülü olan ve doku tanısı alınan 40 hastanın patoloji sonuçları Tablo 10’da gösterilmiştir. 16 tanesinde benign nedenler, 24 tanesinde malign etiyojoloji saptanmıştır. Maligniteler içinde en sık adenoca, benign nedenler içinde en sık kronik inflamasyon/fibrotik süreç saptanmıştır.

**Tablo 10.** SPN lerin patoloji sonuçlarına göre dağılımı

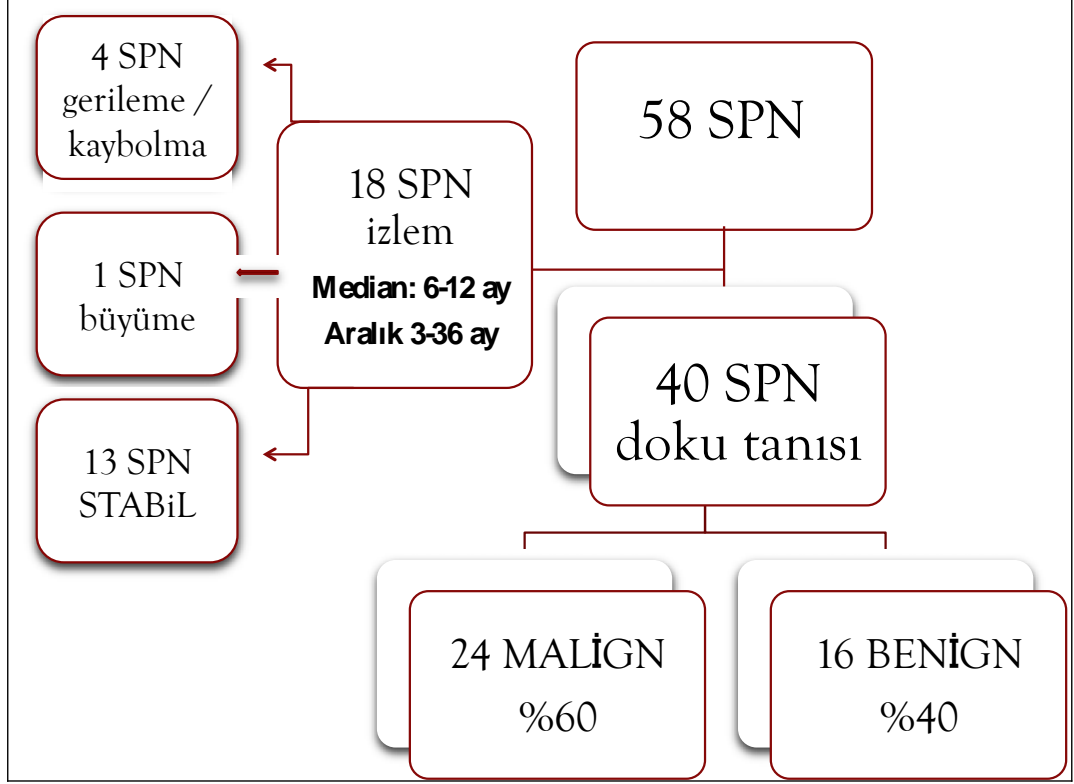
<b>PATOLOJİ</b>	<b>SPN</b>
<b>MALİGN</b>	
ADENO CA	13
SQUAMÖZ HÜCRELİ CA	3
ADENOİD KİSTİK KARSİNOM	1
BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM	1
SARKOM	1
MÜSİNÖZ ADENO CA	2
TİPİK KARSİNOİD	3
<b>BENIGN</b>	
KRONİK İNFLAMASYON/ FİBROTİK SÜREÇ	6
KONDROİD HAMARTOM	4
NEKROTİZAN GRANÜL. İLT.	4
AKCİĞER PARANKİM DOKUSU	2
	40

Doku tanısı alınan nodüllerin benign ve malign olma özelliğine ve boyutlarına göre dağılımı Tablo 11’de gösterilmiştir. Bu çalışmada nodül büyüklüğü ve malignite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=1.0).

**Tablo 11.** Doku Tanısı Alınan Nodüllerin Benign ve Malign Olma Özelliğine ve Boyutlarına Göre Dağılımı (n=40)

	Benign	Malign
>4 – 6 mm	1	1
>6 – 8 mm	1	
>8 mm – 1 cm	2	5
>1– 3 cm	12	18
TOPLAM	16	24

Soliter pulmoner nodülü olan hastaların izlemi ve sonuçları ŞEKİL 4 de gösterilmiştir.



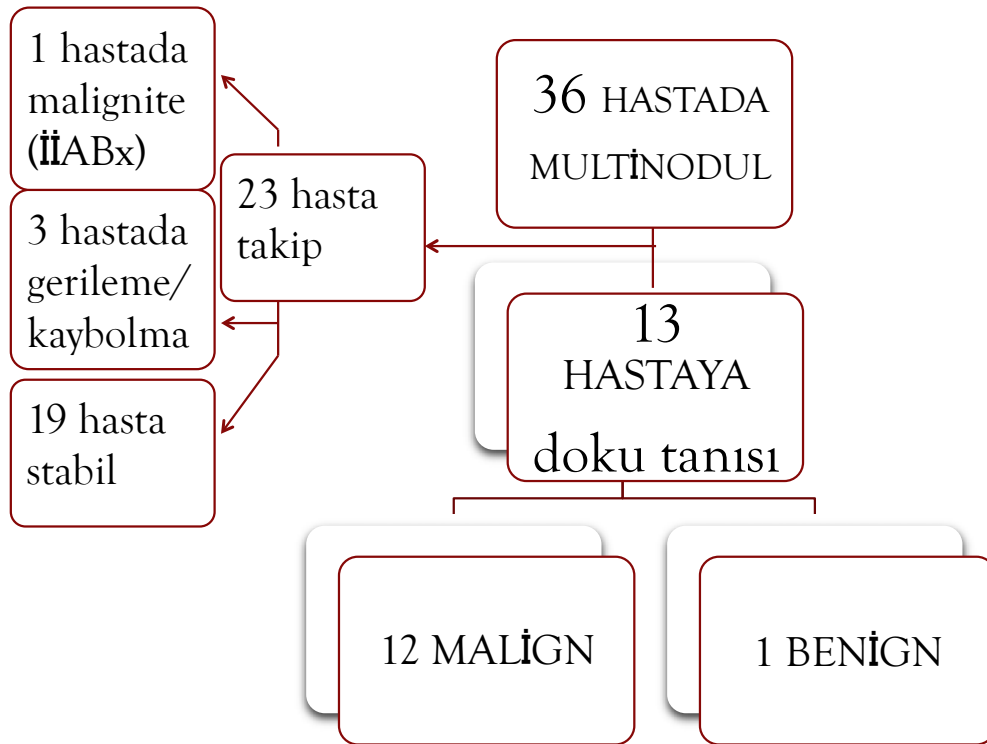
Şekil 4. Soliter Pulmoner Nodülü Olan Hastaların İzlemi

Takibe alınan SPN hastalarının demografik ve nodül özellikleri Tablo 5-6'da belirtilmiştir. Takibe alınan nodüllerin ortalama takip süresi 6-12 ay saptanmıştır (Aralık 3-36 ay). Nodüllerin takip sürelerine göre dağılımı Tablo 12'de belirtilmiştir. Takip edilen nodüllerin 2 tanesinde 3 ay sonraki görüntülemelerde kaybolma, 2 tanesinde gerileme saptanmıştır. 1 tane büyüyen nodülün patolojik tanısı malign gelmiştir diğer nodüller stabil izlenmiştir.



**Tablo 12.** Nodüllerin takip süresine göre dağılımı

TAKİP SÜRESİ	SPN HASTA SAYISI	MULTİPL NODÜLÜ OLAN HASTA SAYISI
> 3—6 Ay	4	4
>6— 12 Ay	6	8
>12 Ay	5	8
>3 Yıl	3	3
Toplam	18	23



**Şekil 5.** Multipl Pulmoner Nodülü Olan Hastaların İzlemi

**Tablo 13.** Takip Edilen ve Biyopsi Alınan Multipl Pulmoner Nodülü Olan Hastaların Demografik verileri

	<b>Takip edilen (n: 23)</b>	<b>Biyopsi alınan (n: 13)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	64.26±11.17	62.69±14.20	0.71
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	17 (73.9)	5(38.5)	0.082
Kadın	6 (26.1)	8(61.5)	
<b>Sigara içmiş</b>	12 (52.2)	4 (30.8)	0.37
<b>Paket-yıl (11/4)</b>	21.36±10.53	9.50±2.51	0.04
<b>KOAH</b>	4 (17.4)	5 (38.5)	0.317
<b>Amfizem</b>	7 (30.4)	5 (38.5)	0.90
<b>Bilinen Malignite durumu</b>	6(26.1)	11 (84.6)	0.002

Multipl pulmoner nodülü olan ve doku tanısı alınan (cerrahi ya da transtorasik biyopsi) 13 hastanın yaş ortalaması 62, 69.5'i (%38.5) erkek, 8'i (%61.5) kadın olarak saptandı. Hastaların 4 (%30.8) tanesinde sigara içme hikayesi mevcuttu. (Ortalama 9.50 paket/yıl). Hastaların %38.5'inde amfizem, %38.5'inde KOAH tanısı mevcutken, takibe alınan hastaların %30.4'ünde amfizem, %17.4'ünde KOAH saptanmıştır. Biyopsi planlanan grupta hastaların %84'ünde ek malignite tanısı var iken takip edilen grupta bu oran %26 idi (p=0.002)(Tablo 13).

**Tablo 14.** Multipl Nodülü Olan Hastaların Patoloji Sonuçları

<b>PATOLOJİ</b>	<b>MPN (n=13)</b>
<b>MALİGN</b>	
ADENO CA	4
SQUAMÖZ HÜCRELİ CA	5
MALİGN EPİTELYAL CA	2
DEV HÜCRELİ KEMİK MET	1
<b>BENİGN</b>	
KRONİK İNFLAMASYON/ FİBROTİK SÜREÇ	1
KONDROİD HAMARTOM	0
NEKROTİZAN GRANÜL. İLT.	0
AKCİĞER PARANKİM DOKUSU	0

Doku tanısı alınan multipl nodüllerin patoloji sonuçları Tablo 14'de gösterilmiştir. Buna göre nodüllerin 12 tanesi malign 1 tanesi benign saptanmıştır.

Takip edilen 23 hastanın 3 tanesinde nodüllerde kaybolma, 1 hastada bir nodülde büyüme izlenmiştir. Büyüyen nodülün transtorasik biyopsi ile malign olduğu saptanmıştır. 19 hasta ise takipte stabil izlenmiştir. Nodüllerin takip süresine göre dağılımı Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 15.** Toraks Konseyinde Alınan Kararlara Göre SPN Hastalarında Malignite Saptama Oranları

	<b>Benign</b>	<b>Malign</b>	<b>Stabil</b>	<b>TOPLAM</b>
Doku tanısı	16 (%40)	24 (%60)	-	40
Takip	4 (gerileme/kaybolma)	1	13 ( 4 tanesi >2 yıl takip)	18

SPN nedeni ile doku tanısı alınan hastaların %40’ı benign çıkmıştır. Doku tanısı alınan hastaların malign olarak öngörüldüğü düşünülürse SPN için Toraks Konseyinin malignite saptamadaki başarısı %60’tır. Takibe alınan 18 SPN hastasının 1 tanesi malign çıkmıştır (TABLO 15).

**Tablo 16.** Toraks Konseyinde Alınan Kararlara Göre Multipl Nodül Olan Hastalarda Malignite Saptama Oranları

	<b>Benign</b>	<b>Malign</b>	<b>Stabil</b>	<b>TOPLAM</b>
Doku tanısı	1	12	1	13
Takip	3 (gerileme/kaybolma)	1	19 (5 tanesi >2 yıl takip )	23

Multipl nodül nedeni ile doku tanısı alınan hastaların %92.3’ü malign çıkmıştır. Doku tanısı alınan hastaların malign olarak öngörüldüğü düşünülürse multipl nodüller için Toraks Konseyinin malignite saptamadaki başarısı %92’dir. (TABLO16). Takibe alınan 23 hastanın 1 tanesi malign çıkmıştır.

Toraks konseyinin minimum doğruluk oranına bakıldığında ise, soliter pulmoner nodüller için 24 hastanın cerrahi ile malign olduğu tespit edilmiş, 4 hastanın nodülünde gerileme/kaybolması nedeniyle benign olduğu kabul edilmiş ve 13 takip hastasının da 4 tanesi 2 yıldan uzun stabil izlenerek benign olduğu düşünülmüştür. Buna göre SPN için konseyin minimum doğruluk oranı %55.1’dir.

Multipl pulmoner nodule olan hastalar için Toraks Konseyinin minimum doğruluk oranı %55,5 hesaplanmaktadır.

30 SPN hastasına cerrahi uygulandı. 30 hastanın 6 tanesinde post-operatif komplikasyon gelişti. Cerrahi yapılan 9 multipl pulmoner nodülü olan hastadan 1 tanesinde geç pnömotoraks görüldü ve göğüs tüpü ile tedavi edildi (Tablo 17).

**Tablo 17.** SPN ve Multipl Nodül Hastalarının Post-op Cerrahi Komplikasyonları

<b>SPN HASTALARININ KOMPLİKASYONLARI</b>		
Pnömotoraks	1	Retorakotomi ve dekortikasyon
Hava kaçağı (ekspansiyon kusuru)	3	Uzamış göğüs tüpü ile izlem
Pnömoni	1	Medikal tedavi
BFT bozukluğu	1	Medikal tedavi

## 5. TARTIŞMA

Pulmoner nodül sık karşılaşılan bir problemdir. Soliter pulmoner nodüller akciğer grafilerinde %0.09 - 7 oranında farkedilirler (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 150.000 nodül tespit edilmektedir (2)(9). Kanser tarama çalışmalarına göre akciğer kanseri için yüksek riskli kişilerde SPN prevalansı %8-51 arasında , malignansi prevelansı ise %1.1 ile %12 arasında değişmektedir (4). Başka bir tarama çalışmasında yüksek riskli 1000 hasta bilgisayarlı tomografi ile taranmış, 223'ünde (%23) nodül tespit edilmiştir. Saptanan nodüllerin 27' si (%12) malign özellik göstermiştir (47). Mayo Clinic'de yapılan bir çalışmada ise tarama tomografisi çekilen 1520 hastanın takip süresinde 22 tanesinde kanser tespit edilmiştir (48). Yaş, nodül boyutu artışı ve eşlik eden malignite varlığının nodülün malign olma riskini artırdığı belirtilmiştir (39).

Bizim çalışmamızda 2003-2013 yılları arasında 1000 Toraks Konseyi raporu taranmıştır. Bu hastalar içinde 154 (%15,4) hastanın pulmoner nodül nedeniyle konseye çıkarıldığı saptanmıştır. Takipten çıkan, BT sonucu bulunamayan, patoloji sonucuna ulaşılabilen 60 hasta çalışmadan dışlanmış, sonuç olarak 58 soliter pulmoner nodülü olan ve 36 adet multipl nodülü olan toplam 94 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bizim çalışmamız tarama çalışması değildir. Konsey raporları retrospektif olarak incelenmiştir. Sonuçta 38 (%40,4) hastada histopatolojik olarak malignite saptanmıştır. 2013 yılında yayınlanan 7008 pulmoner nodülü içeren bir çalışmaya göre yaş, kadın cinsiyet, ailede kanser öyküsü, amfizem, büyük nodül boyutu, nodülün üst lobda olması, yarı – solid olması, az sayıda nodül olması ve spikülasyon kanser riski için prediktör olmaktadır (8). Bizim çalışmamızda kişinin ek malignitesinin bulunması, nodülün düzensiz kenarlı olması anlamlı olarak artmış malignite riski ile ilişkili bulunmuştur ve spikülasyon gösteren bütün nodüllerin malign olduğu saptanmıştır. Yaş, sigara öyküsü, nodül büyüklüğü, amfizem ile malignite arasında ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda toplamda 40 doku tanısı alınan SPN hastasının 13'ü (%32), 13 multipl nodülü olan hastanın 5'inin (%38) patoloji sonucu adenokarsinom gelmiştir. Gould ve arkadaşlarının (5) yaptığı derlemede SPN'lerin çoğunluğu adenokanser (%50) ve squamöz hücreli kanserdir (%20 - 25). Yapılan diğer çalışmalarda da SPN akciğer kanseri nedeni olduğunda en sık adenoca görülürken, küçük hücreli karsinom nadir görülmektedir (53).

Yapılan geniş seri çalışmalarda nodülün üst lob lokalizasyonun malignite riskini arttırdığına dair sonuçlar vardır (22)(54)(55)(56). Yine Annette ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malign SPN'lerde üst lob predominansı mevcuttur (8). Bu olasılık sigara içimine bağlı olarak üst loblarda daha fazla inhale karsinojene maruz kalınması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda da 24 malign raporlanan soliter pulmoner nodülün 15'i (%62.5) akciğer üst loblarda yerleşmektedir ancak üst lob yerleşimi ve malignite arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0.50$ ).

Maldonado ve arkadaşları vaka kontrol çalışmasında amfizem ve akciğer kanseri arasında ilişki saptamamışlardır (57). Yeni yapılan bir meta-analizde sigara öyküsü ve havayolu kısıtlanmasından bağımsız olarak amfizem ile akciğer kanseri ilişkili bulunmuştur (58). Amfizemli bölgede kanser riskinin artmış olması BT taraması ve kanser önlenmesi konusunda hedefi bulmak için kullanışlı olabilir (59). Bizim çalışmamızda soliter pulmoner nodülü olan ve patoloji tanısı olan 40 hastanın 24 (%60) tanesinde sigara içme hikayesi olduğu saptanmıştır (Ortalama 28 paket/yıl). Bu hastaların %35'inde amfizem, %30 unda KOAH tanısı mevcutken, takibe alınan hastaların %27'sinde amfizem, %11'inde KOAH saptanmıştır. 14 tanesinin BT sinde amfizem izlenmiştir ve 8 tanesinde (%33.3) nodül malign çıkmıştır. Bu çalışmada benign ve malign sonuç alınan hastaların sigara içme durumu, KOAH ve radyolojik olarak amfizem tanıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Morfolojik olarak toraks BT'de spiküle sınır maligniteyi destekleyen bir bulgudur (60)(61). Malignansi için pozitif prediktif değeri %88-94 arasındadır (17)(62)(63). Düzensiz ve spiküle sınırlı nodüllerde malignansi olasılığı, düzgün sınırlı nodüllere göre yüksektir. Bu çalışmada da spiküle sınırlı bütün nodüller malign çıkmıştır ve düzensiz sınırlı SPN'ler düzenli olanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla malign özellik göstermişlerdir ( $p=0.008$ ).

Akciğer kanseri için BT taraması çalışmalarında nodül boyutu ile kanser olasılığı arasında güçlü ilişki saptanmıştır (4). ABD’de yapılan 3 düşük doz BT tarama çalışmasına göre 5 mm’den küçük nodüller için kanser riski son derece düşük (<%1), 5-9 mm arasındaki nodüller için risk %2.3- 6 arasındadır (2)(64)(65). Bir Japon çalışmasında ise 1 cm’den küçük nodüllerde Amerikan çalışmasından farklı olarak >%20 malignite oranı saptanmıştır (66). Bizim çalışmamızda doku tanısı alınan 40 SPN’den benign çıkan nodüllerin boyutlarının ortanca değeri 15mm (10.5-18.0) [9-22] iken malign çıkanların 16.5 mm (10.0-24.25) [6-26] saptanmıştır (p=0.52). Nodül boyutu ve malignite arasında ilişki saptanmamıştır. Bu Türkiye’de geçirilmiş enfeksiyon ve tüberküloz gibi endemik hastalıkların, meslek hastalıkları ve granülomatöz nedenlere bağlı nodül görülme sıklığının daha fazla olması ile açıklanabilir.

Sigara içicileri, kanser ve malign nodül açısından sigara içmeyenlere göre daha yüksek risk altındadırlar (67)(68). Ayrıca maruz kalınan dumanın süresi ve derecesiyle orantılı olarak kanser riski artmaktadır (69). Bu çalışmada benign ve malign soliter pulmoner nodülü olan hastalar karşılaştırıldığında sigara içme açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç hasta sayısının az olması ve Toraks konseyi hastalarında çalışılması ile ilişkili olabilir.

Buzlu cam nodülde solid içeriğin artması daha invazif patolojik durumları gösterir (8). Bu korelasyona rağmen subsolid nodüllerde benign malign ayırımının yalnızca radyolojik özellikler ile yapılması daha yavaş büyüme hızları ve buna uygun yavaş metabolik aktiviteleri nedeniyle hala problemlidir. Klinik olarak bunun anlamı, 2 yılın üzerindeki takipte büyüme göstermeyen nodüllerde bile malignite riskinin olabileceğidir. Yapılan bir çalışmaya göre sub-solid lezyonlarda malignite riski %34 iken solid lezyonlarda %7 civarındadır. Subsolid lezyonlar içinde yarı-solid lezyonların malignite oranı en yüksektir (%63) ve saf buzlu cam opasitelerde risk %18’dir (70). Bizim çalışmamızda da malign olan 24 soliter nodülün %33’ü non-solid iken %66’sı solid nodüldür. Solid ve non-solid olma ile malignite arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Soliter pulmoner nodüllerin takibi için çeşitli kılavuzlar oluşturulmuştur. ACCP 2013 pulmoner nodüle yaklaşım kılavuzuna göre bir santimetreden küçük ve cerrahi adayı nodülde takip sırasında belirli büyüme kanıtı varsa, doku tanısı için

rezeksiyon, TTİAB veya bronkoskopi önerilmektedir (46). Bizim çalışmamızda takibe alınan SPN hastalarının 1 tanesinde, multipl pulmoner nodülleri olan hastaların da 1 tanesinde büyüyen nodüle transtorasik biyopsi uygulanmıştır ve patolojik tanısı malign gelmiştir diğer, nodüller stabil izlenmiştir.

Tüm hastalar içinde (n=94) patolojik tanısı olan hastaların %58.5'inde eşlik eden malignite durumu saptanmıştır ( $p<0.001$ ). SPN'li hastalar içinde biyopsi planlanan grupta hastaların %50'sinde ek malignite tanısı var iken takip edilen grupta bu oran %11 bulunmuştur ( $p=0.011$ ). Bizim çalışmamızda konseye çıkan hastaların ek malignitesi varsa konseyde biyopsi alınma yönünde eğilim göze çarpmaktadır. Bu hastaların 5 tanesinde (%31) nodül patolojisi benign çıkmıştır. Patolojisi malign çıkan 15 hastanın 8 tanesi metastaz, 7 tanesi primer akciğer kanseri olarak raporlanmıştır. Malignitesi olan hastalarda SPN sonucu %40 metastatik hastalık, %35 akciğer kanseri, %25 benign patoloji olarak saptanmıştır. Ancak patoloji sonucuna göre değerlendirildiğinde benign ve malign olan hastalarda ek malignite durumunda anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.10$ ). Bilinen ekstratorasik malignitesi olan bir hastada tespit edilen SPN'nin primer akciğer kanseri olma olasılığının metastaz olasılığından fazla olabileceği unutulmamalıdır (49). Ancak bizim çalışmamızda metastaz daha sık bulunmuştur. Sortini ve ark. bilinen eski ekstratorasik malignitesi olan hastalarda tespit edilen SPN'lerin % 42'sinin metastatik hastalık, % 32'sinin akciğer kanseri ve % 27'sinin benign patoloji olduğunu bildirmişlerdir (50). Yapılan çalışmalarda melanoma, sarkom ve testiküler karsinom dışında malign SPN lerin metastazdan çok primer akciğer kanserini temsil ettiği gösterilmiştir (TABLO 18) (50) (51)(52).

**Tablo 18.** Ekstrapulmoner malignansi ve Primer vs Metastatik SPN oranı

Ekstrapulmoner Malignite	Malign SPN lerin Primer akciğer kanserini olma vs ekstrapulmoner malignansi metastazı olma oranı
Baş ve boyun karsinomları	25:3
Mesane, meme, serviks, safra kesesi, özefagus, over, prostat, mide	26:8
Tükrük bezi, adrenal bez, kolon, paratiroid, timus, uterus	13:16
Melanom, sarkom, testiküler karsinom	9:23



SPN nedeni ile doku tanısı alınan hastaların %40'ı benign çıkmıştır. Doku tanısı alınan hastaların malign olarak öngörüldüğü düşünülürse SPN için Toraks Konseyinin malignite saptamadaki başarısı %60'tır. Takibe alınan 18 SPN hastasının 1 tanesi malign çıkmıştır. Multipl pulmoner nodül nedeni ile doku tanısı alınan hastaların %92.3'ü malign çıkmıştır. Doku tanısı alınan hastaların malign olarak öngörüldüğü düşünülürse multipl nodüller için Toraks Konseyinin malignite saptamadaki başarısı %92.3'tür. Ancak takibe alınan hastaların bir kısmının yeterli süre takipte kalmaması ya da benign kabul etmek için gerekli olan 2 yılı tamamlamamaları nedeniyle bu takip hastaları bu değerlendirmeye alınmamıştır. Takip hastaları içinde en az 2 yıl boyunca stabil izlenen hastalar benign kabul edildiğinde SPN için konseyin minimum doğruluk oranı %55.1'dir. Multipl pulmoner nodülü olan hastalar için Toraks Konseyinin minimum doğruluk oranı %55,5 hesaplanmaktadır.

Hasta sayısının daha fazla olmaması, seçilmiş hasta grubunda çalışılmış olması ana kısıtlılıklardır. Literatürdeki malignite risk faktörlerinin bizim çalışmamızda anlamlı olamamasının nedenleri çalışmamızın tarama çalışması olmaması ile beraber riski yüksek komorbiditeleri olan hastaların tartışıldığı konsey sonuçlarının izlemi ve malignite belirleyicileri araştırılmış olması olabilir. Yine çalışmanın retrospektif olması ve veri eksikliklerinin bulunması da sonuçları etkilemiştir. Toraks konseyinde tartışılan hastalar komorbiditeleri fazla, tanı ve tedavide multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hasta grubudur. Takip sürelerinin yeterince uzun olmaması nedeni ile takip verilerinde eksiklik dikkati çekmiştir. Yine dış merkezde opere olan ya da takip tomografisini dış merkezde çektiren hastalardan sonuçlarına ulaşamayanlar çalışmaya dahil edilememiştir. Konsey raporlarının oluşturulması, saklanması ve sonuçlara ulaşılabilirlik açısından daha uygun bir altyapı oluşturulması sonuçların ve Toraks konseyinin kararlarının değerlendirilmesini daha mümkün kılacaktır.

Cerrahi yöntem benign malign ayırımında altın standarttır ancak benign nodüllerde kaçınılmalıdır. Cerrahi olmayan yöntemde ise komplikasyon gelişebilir ve tanıya ulaşılama riski vardır. Yapılan çalışmalara göre malignite riski >%68

ise cerrahi yöntem , %3- 68 ise biyopsi tercih edilebilir (71). TABLO 19’da cerrahinin potansiyel fayda ve zararları gösterilmiştir (69).

**Tablo 19.** Cerrahi Yöntemin Fayda ve Zararları

Prosedür	Potansiyel Faydalar		Potansiyel Zararlar	
	Sonuç	% Sıklık	Sonuç	% Sıklık
Cerrahi wedge rezeksiyon	-Kesin doğru tanı -Cerrahi olmayan biyopsi komp. Olmaması -Frozenda malign saptanırsa lobektomi yapılması -Moleküler testler için doku	96-100	Fiziksel komplikasyonlar -Persistan hava kaçağı -Pnömoni -Ölüm Akciğer fonk. Kötüleşme Değişken	5 3-5 1-8 0.5

Bizim çalışmamızda toplamda 39 hastaya cerrahi uygulandığı, bunların 6 tanesinde post-operatif komplikasyon geliştiği saptandı. (%15) (TABLO 17). Bir hastada pnömotoraks tedavisi için yapılan retorakotomi ve dekortikasyon nedeniyle, 3 hastada da ekspansiyon kusuru nedeniyle yatış süresinde uzama saptanmıştır.

Bizim çalışmamıza göre kişinin ek malignitesinin bulunması, nodülün düzensiz kenarlı olması anlamlı olarak artmış malignite riski ile ilişkilidir. Spiküle kontürlü nodüllerin tümü malign saptanmıştır. Kanser tarama çalışmalarının dışında pulmoner nodül nedeniyle Multidisipliner Toraks konseylerinde tartışılan riskli ve komorbiditesi yüksek hastalara en uygun yaklaşımı belirlemek için risk modelleri oluşturulabilir. Malignite kriterlerini saptamak için prospektif çalışmaların planlanması ve daha güçlü kayıt sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışma ile Multidisipliner Toraks Konseyinde değerlendirilen pulmoner nodüllerin izlem sonuçları, malignite oranları ve malignite belirleyicileri araştırılmıştır. Nodülü olan bireyleri risk oranı bireysel ve radyolojik özellikler göz önüne alınarak belirlenmeli ve uygun tedavi yaklaşımı izlenmelidir. Nodül düşük riskli ise seri BT takibi veya biyopsi, yüksek riskli ise cerrahi yöntem veya biyopsi seçilmelidir. Potansiyel olarak yöntemler arasında düşük derecede fark olduğunda hasta tercihi de önemli bir faktör olmaktadır. SPN nedeni ile doku tanısı alınan hastaların %40'ı benign çıkmıştır. Toraks Konseyinin doku tanısı alınan SPN hastaları için malignite saptamadaki başarısı %60 ,multipl pulmoner nodülü olan hastalar için malignite saptamadaki başarısı %92.3'ür. Çalışmamıza göre kişinin ek malignitesinin bulunması, nodülün düzensiz kenarlı olması anlamlı olarak artmış malignite riski ile ilişkilidir. (sırasıyla <0.001 ve 0.008). Spiküle kontürlü nodüllerin tümü malign saptanmıştır. Bu çalışmada doku tanısı alınan hastaların yaşı daha genç, nodül boyutu daha büyük ve ek malignite oranı daha yüksektir.

İzleme alınan hastalar da dahil edildiğinde soliter pulmoner nodülü olan hastalar için Toraks Konseyi kararlarının minimum doğruluk oranı %55.1, aynı koşullarda multipl pulmoner nodülü olan hastalar için minimum doğruluk oranı %55.5 bulunmuştur.

Hasta sayısının az olması, seçilmiş hasta grubunda çalışılmış olması ana kısıtlılıklardır. Toraks konseyinde tartışılan hastalar komorbiditeleri fazla, tanı ve tedavide multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hasta grubudur. Prospektif olarak ve daha uzun izlem süreli takip ile Toraks konseyi kararlarının daha ayrıntılı değerlendirilmesi gereği ortaya çıkmıştır.

Küçük nodülü olan ve subsolid nodülü olan bireylerde malignansi olasılığını hesaplayan ve risk tayini yapan modellerin geliştirilmesi, alternatif tedavi stratejilerinin potansiyel fayda ve zararlarının karşılaştırılması, BT taramasının güvenliğinin araştırılması, tanı ve prognozu belirleyen valide edilmiş noninvaziv biomarker ve yöntemlerin geliştirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1984 Sep [cited 2014 Apr 28];143(3):509–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6380245>
2. 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* [Internet]. 1997 Apr 28 [cited 2014 Apr 27];157(8):849–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9129544>
3. Solitary Pulmonary Nodule Imaging [Internet]. [cited 2014 Apr 25]. Available from: <http://archive.today/MilBD#>
4. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer?\*: accp evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *CHEST J* [Internet]. 2007 Sep 1;132(3 suppl):94S–107S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-1352>
5. 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* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Feb 24];143(5 Suppl):e93S–120S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649456>
6. Coppage L, Shaw C, Curtis AM. Metastatic disease to the chest in patients with extrathoracic malignancy. *J Thorac Imaging* [Internet]. 1987 Oct [cited 2014 Apr 26];2(4):24–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3316682>
7. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* [Internet]. [cited 2014 Feb 26];20(1):43–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10682770>
8. 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* [Internet]. 2013 Sep 5 [cited 2014 Mar 20];369(10):910–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3951177&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, Trastek VF, Aughenbaugh GL, Ilstrup DM, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus

- physicians. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1999 Apr [cited 2014 Apr 28];74(4):319–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221459>
10. Balekian AA, Silvestri GA, Simkovich SM, Mestaz PJ, Sanders GD, Daniel J, et al. Accuracy of clinicians and models for estimating the probability that a pulmonary nodule is malignant. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 May 1];10(6):629–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24063427>
  11. Tang AWK, Moss HA, Robertson RJH. The solitary pulmonary nodule [Internet]. *European journal of radiology*. Elsevier Science Ireland Ltd; 2003. p. 69–77. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X02002978?showall=true>
  12. Leef JL, Klein JS. The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2002 Jan [cited 2014 Mar 16];40(1):123–43, ix. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11813815>
  13. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, Iannettoni MD. The solitary pulmonary nodule. *Chest* [Internet]. 2003 Jan [cited 2014 Mar 16];123(1 Suppl):89S–96S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527568>
  14. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Jan 21];132(3 Suppl):108S–130S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873164>
  15. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1993 Oct [cited 2014 Mar 18];56(4):825–30; discussion 830–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8215658>
  16. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. American Thoracic Society New York, NY; 2000 Sep 14 [cited 2014 Mar 18];162(3 Pt 1):782–7. Available from: [http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.162.3.9812152?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub=pubmed#.UyevdqLLKEs](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.162.3.9812152?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub=pubmed#.UyevdqLLKEs)
  17. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology* [Internet]. 1993 Feb [cited 2014 Mar 18];186(2):405–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8421743>
  18. Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest*

- [Internet]. 2007 Feb [cited 2014 Apr 27];131(2):383–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3008547&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics* [Internet]. [cited 2014 Feb 26];20(1):59–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10682771>
  20. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* [Internet]. 1997 Jun [cited 2014 Mar 18];111(6):1710–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187198>
  21. Lederle FA. Lung Cancer Surgery. *Arch Intern Med* [Internet]. American Medical Association; 1994 Nov 14 [cited 2014 Mar 18];154(21):2397. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=619584>
  22. Swensen SJ. The Probability of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules. *Arch Intern Med* [Internet]. American Medical Association; 1997 Apr 28 [cited 2014 Mar 23];157(8):849. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=623212>
  23. Ooi GC, Khong PL, Yau YY. Advances in imaging of the solitary pulmonary nodule. *Hong Kong Med J* [Internet]. 2004 Apr [cited 2014 Mar 18];10(2):107–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15075431>
  24. Hartman TE. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2005 May [cited 2014 Mar 15];43(3):459–65, vii. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033838905000096>
  25. Shiau MC, Portnoy E, Garay SM. Clinically Oriented Pulmonary Imaging. Kanne JP, editor. Totowa, NJ: Humana Press; 2012 [cited 2014 Apr 26];19–28. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-542-8>
  26. GARLAND LH, COULSON W, WOLLIN E. The rate of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma. *Cancer* [Internet]. 1963 Jun [cited 2014 Apr 28];16:694–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13946592>
  27. NATHAN MH, COLLINS VP, ADAMS RA. Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiology* [Internet]. 1962 Aug [cited 2014 Apr 28];79:221–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14478531>

28. Steele JD, Buell P. Asymptomatic solitary pulmonary nodules. Host survival, tumor size, and growth rate. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1973 Jan [cited 2014 Apr 28];65(1):140–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4682461>
29. Weiss W. Tumor doubling time and survival of men with bronchogenic carcinoma. *Chest* [Internet]. 1974 Jan [cited 2014 Apr 28];65(1):3–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4358467>
30. Bach PB, Silvestri G a, Hanger M, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* [Internet]. 2007 Sep [cited 2014 Apr 7];132(3 Suppl):69S–77S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873161>
31. Soubani a O. The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Postgrad Med J* [Internet]. 2008 Sep [cited 2014 Mar 25];84(995):459–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940947>
32. Nietert PJ, Ravenel JG, Leue WM, Miller J V, Taylor KK, Garrett-Mayer ES, et al. Imprecision in automated volume measurements of pulmonary nodules and its effect on the level of uncertainty in volume doubling time estimation. *Chest* [Internet]. 2009 Jun [cited 2014 Apr 8];135(6):1580–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141526>
33. Mirtcheva RM, Vazquez M, Yankelevitz DF, Henschke CI. Bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma with bronchioloalveolar features presenting as ground-glass opacities on CT. *Clin Imaging* [Internet]. [cited 2014 Apr 28];26(2):95–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852215>
34. Saito H, Yamada K, Hamanaka N, Oshita F, Ito H, Nakayama H, et al. Initial findings and progression of lung adenocarcinoma on serial computed tomography scans. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. [cited 2014 Apr 28];33(1):42–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188783>
35. Klein JS, Braff S. Imaging evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Clin Chest Med* [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 Apr 28];29(1):15–38, v. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18267182>
36. Kui M, Templeton PA, White CS, Cai ZL, Bai YX, Cai YQ. Evaluation of the air bronchogram sign on CT in solitary pulmonary lesions. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. [cited 2014 Apr 28];20(6):983–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8933803>
37. Kuriyama K, Tateishi R, Doi O, Higashiyama M, Kodama K, Inoue E, et al. Prevalence of air bronchograms in small peripheral carcinomas of the lung on

- thin-section CT: comparison with benign tumors. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1991 May [cited 2014 Apr 28];156(5):921–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2017952>
38. Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo FP, Khouri NF, Stitik FP. CT of the solitary pulmonary nodule. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1980 Jul [cited 2014 Apr 26];135(1):1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6771974>
  39. Macmahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Radiology Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans : A Statement from the Fleischner Society 1. 2005;395–400.
  40. Seemann MD, Seemann O, Luboldt W, Bonél H, Sittek H, Dienemann H, et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer* [Internet]. 2000 Aug [cited 2014 Apr 28];29(2):105–24. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500200001045>
  41. Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW, Leo FP, Hamper UM, Fishman EK, et al. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology* [Internet]. 1986 Aug [cited 2014 Apr 28];160(2):313–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3726106>
  42. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998 Mar [cited 2014 May 1];16(3):1075–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9508193>
  43. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, Hartman TE, Swensen SJ, Lowe VJ. Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2006 Nov [cited 2014 May 1];187(5):1361–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056930>
  44. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med* [Internet]. 1996 Jun [cited 2014 May 1];37(6):943–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683316>
  45. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF. Non-small cell lung cancer: FDG-PET imaging. *J Thorac Imaging* [Internet]. 1999 Oct [cited 2014 May 1];14(4):247–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524805>
  46. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, Ojha B. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*



- [Internet]. 2006 Aug [cited 2014 May 1];82(2):417–22; discussion 422–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16863739>
47. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* [Internet]. 1999 Jul 10 [cited 2014 Mar 18];354(9173):99–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408484>
  48. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes A-M, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Mar 15 [cited 2014 May 31];165(4):508–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850344>
  49. Davis SD. CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. *Radiology* [Internet]. 1991 Jul [cited 2014 Apr 26];180(1):1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2052672>
  50. Sortini A, Carcoforo P, Ascanelli S, Sortini D, Pozza E. Significance of a single pulmonary nodule in patients with previous history of malignancy. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2001 Dec [cited 2014 Apr 26];20(6):1101–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11717011>
  51. Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. *Radiology* [Internet]. 2000 Oct [cited 2014 Mar 18];217(1):257–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11012454>
  52. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Mentzer SJ, Lukanich JM, Sugarbaker DJ, et al. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest* [Internet]. 2004 Jun [cited 2014 Apr 27];125(6):2175–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15189939>
  53. The Solitary Pulmonary Nodule: Update 1995. 1995;99(November):1995.
  54. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJM, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013 Apr 15 [cited 2014 Apr 27];187(8):848–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348977>
  55. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Müller NL, Sherrick A, Yamashita K, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* [Internet]. 2000 Jan [cited 2014 Apr 28];214(1):73–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10644104>

56. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology* [Internet]. 2006 Apr [cited 2014 Apr 28];239(1):34–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567482>
57. Maldonado F, Bartholmai BJ, Swensen SJ, Midthun DE, Decker PA, Jett JR. Are airflow obstruction and radiographic evidence of emphysema risk factors for lung cancer? A nested case-control study using quantitative emphysema analysis. *Chest* [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 May 1];138(6):1295–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348193>
58. Smith BM, Pinto L, Ezer N, Sverzellati N, Muro S, Schwartzman K. Emphysema detected on computed tomography and risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 May 3];77(1):58–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437042>
59. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* [Internet]. 2005 Sep 28 [cited 2014 May 3];294(12):1505–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16189363>
60. Zwirerich C V, Vedal S, Miller RR, Müller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* [Internet]. 1991 May [cited 2014 May 21];179(2):469–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2014294>
61. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Fishman EK, Braverman RM, Zerhouni EA. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* [Internet]. 1986 Aug [cited 2014 Mar 18];160(2):307–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3726105>
62. Seemann MD, Seemann O, Luboldt W, Bonél H, Sittek H, Dienemann H, et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer* [Internet]. 2000 Aug [cited 2014 May 21];29(2):105–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963841>
63. Furuya K, Murayama S, Soeda H, Murakami J, Ichinose Y, Yabuuchi H, et al. New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT. *Acta Radiol* [Internet]. 1999 Sep [cited 2014 May 21];40(5):496–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485238>
64. Gohagan J. Baseline Findings of a Randomized Feasibility Trial of Lung Cancer Screening With Spiral CT Scan vs Chest Radiograph \*. *CHEST J* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2014 May 12];126(1):114. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249451>

65. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McCauley DI, McGuinness G, Libby DM, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* [Internet]. 2004 Apr [cited 2014 May 12];231(1):164–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990809>
66. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Ohmatsu H, Takahashi K, Nishimura M, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery for small indeterminate pulmonary nodules: indications for preoperative marking. *Chest* [Internet]. 1999 Feb [cited 2014 May 12];115(2):563–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10027460>
67. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* [Internet]. 2000 Dec [cited 2014 May 24];73(876):1252–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11205667>
68. Guyatt GH, Newhouse MT. Are active and passive smoking harmful? Determining causation. *Chest* [Internet]. 1985 Sep [cited 2014 May 24];88(3):445–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4028856>
69. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, Kris MG, Tate RC, Barnett MJ, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2003 Mar 19 [cited 2014 May 25];95(6):470–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12644540>
70. Truong MT, Sabloff BS, Ko JP. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 May 25];48(1):141–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995633>
71. Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Managing solitary pulmonary nodules. The choice of strategy is a “close call”. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1986 Sep [cited 2014 May 25];134(3):453–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3752701>